

---

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

---

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут  
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція  
на водному транспорті

***ВІСНИК***

***МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ***

Науково-практичний журнал  
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних  
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук  
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)  
Свідоцтво про державну реєстрацію  
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

**№ 1 (102)**  
**(січень - березень)**

---

Одеса 2024

---

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А. І. Гоженко**

*О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, Р. С. Вастьянов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, А. А. Гудима, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, В. В. Огоренко, Т. П. Опаріна, І. В. Савицький, С. М. Пасічник, Е. М. Псядло, Н. Д. Філіпець, В. В. Шухтін*

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

*Х. С. Бозов (Болгарія), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), Н. Ніколич (Хорватія), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регада (Львів), А. М. Сердюк (Київ)*

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту  
м. Одеса, вул. Канатна, 92  
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63  
e-mail [nymba.od@gmail.com](mailto:nymba.od@gmail.com)  
Наш сайт - [www.medtrans.com.ua](http://www.medtrans.com.ua)

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 23.03.2024 р.. Підписано до друку 26.03.2024 р. Формат 70×108/164  
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .  
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999  
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005  
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

**16 INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MARITIME HEALTH- A MARITIME HEALTH ODYSSEY IN ATHENS**

**(про підсумки роботи XVI міжнародного симпозиуму з морської медицини)**

*“I swear to fulfill, to the best of my ability and judgment, this covenant: I will respect the hard-won scientific gains of those physicians in whose steps I walk, and gladly share such knowledge as is mine with those who are to follow” Hippocrates Oath*

The bi-annual International Maritime Health Symposium convened in Athens, Greece, from October 5-8, marking a significant return to in-person gatherings post-pandemic. Drawing together over 120 professionals, including port medics, telehealth providers, pharmacists, and health researchers, the symposium delved into critical discussions ranging from the latest medical research findings to the mental health and welfare of seafarers. The symposium offered a unique platform to discuss the prevalence of cancers, allergies, color vision capacity, and the pressing need for advancements in Pre-Employment Medical Examinations (PEME). This report explores key themes and takeaways from the event, shedding light on the challenges and opportunities in the maritime health landscape.

The International Maritime Health Symposium, held every two years, plays a crucial role in facilitating discussions among global maritime health professionals. The 2023 edition in Athens marked a pivotal moment as the first in-person meeting since the onset of the pandemic.

Medical Research and Best Practices:

The program started with the pre-symposium meeting, which was held at the one of the eldest and most fascinating museums of Athens-Byzantine museum. Located at the Villa Ilissia, which is one of the loveliest buildings erected in Athens during its early years as capital of the newly-founded Greek State. The Villa Ilissia was completed in 1848. It was the home of Sophie de Marbois-Lebrun who married Charles Lebrun, son of the co-consul of Napoleon and Duke of Piacenza. The complex later housed the Officer Cadets' Academy. At the beginning the excursion was organized through the permanent exhibition. Followed by the scientific meeting entitled Diabetes Type 2 and Hypertension Research, Educational and Prevention plan 2023-2032. The 10-years research and educational plan constitutes a core issue for “Preventing Social Inequity in Health at Sea” as a high priority part in the MAHRE-Net program. The content of the educational and intervention topics and research was discussed. Olaf Jensen, author of the program, headed the meeting, present the proposed plan and ask the participants for advance commitments to contribute with specific tasks. Luisa Canals, David Lucas, James Denham and Ilona Denisenko, the co-founders of the MAHRE.net group presented the program. The vivid discussion of the participants expressed the great interest to the topic. The first day in Athens end up with the get together party at the gardens of the Byzantine Museum, the truly oasis in the heart of Athens.

On October 5 the Official program started at the Evgenidion Foundation, The unique building, where past is cherished, where the history meets the modern technologies. During the opening ceremony Symposium Chair Dr. Ilona Denisenko, set the tone for the event, expressing joy at the physical reunion and highlighting that the medical practitioners are metaphorically "a bit Greek" due to the influence of the Hippocratic oath.

Rob Verbist, IMHA President mentioned that in the more than thirty years from the first symposium, it has become the most important gathering of maritime medical specialists in the world. He marked that those participating for the first time should consider becoming a member of the International Maritime Health Association (IMHA). The first and most representative truly international association of maritime medical professionals that was founded in 1997, during the 4<sup>th</sup> ISMH in Oslo. He remarked that “Never has IMHA interacted more with the maritime industry than during COVID.”

Despoina Andrioti Bygvraa, Chair of the Scientific Committee highlighted that the ISMH16 Scientific committee got over 200 abstracts from all over the world. It was quite difficult to make a choice in the selection of abstracts because unfortunately, we could not accept all of them as oral presentations. Additionally, a large number of contributions were presenting as

posters. We are very fortunate to participate in sessions with studies conducted with different methods spanning on a great range of topics from autonomous shipping to gender issues. Even though, it was difficult to do field work during the recent years, there many observational studies as well, and I am sure we will enjoy lively discussions in all the sessions.

Simon Grainge, Chief Executive of the International Seafarers' Welfare and Assistance Network (ISWAN) noted that a lot has happened since we all came together for the symposium in Hamburg in 2019. We've seen the industry face its biggest crisis since the Second World War and as always, seafarers demonstrated their resilience and adaptability in keeping the world's supply chains open throughout the crisis. From ISWAN's perspective, the biggest lesson is that partnership works. It works because it makes best use of all of our talents and achieves much more than we can do alone. ISWAN has been working with IMHA since long before I began in this role, learning from each other's work and collaborating on the development of health and wellbeing resources for seafarers.

Chair of the ISMH16 read out the welcome letter from the Ioannis K. Pappas, Deputy Minister of Shipping and Insular Policy. He wished success to the Symposium and emphasize that Greece has a rich maritime tradition and history. Shipping and Greece are two identical concepts with a common course through the centuries.

"Above all, shipping is about its people, whether we are talking about our sailors, the women and men of the port corps or the professionals involved in maritime professions.

For all of them and for each one individually, the Ministry is planning and is going to take initiatives, so that the necessary changes can be made to protect their health. We need your cooperation and we will be in constant contact with your Association, to take the right initiatives and measures to achieve our goal, respecting the international rules."

Elpi Petraki, President of WISTA International/WISTA Hellas express her gratitude to the organizers for bringing such an important event to Greece and wished for the future cooperation between both Associations.

Antonios Doumanis from the Hellenic Coast Guard Seafarers Labor Directorate and Mr. Nikolaos Psaras Scientific Advisor on Health and Safety issues at the Hellenic Navy mentioned the importance of the Symposium for Greece and for the whole maritime world.

Anatoliy Gozhenko, Ukrainian Institute of the Transport Medicine send his welcome address from Odessa

A keynote presentation from Jan De Boer of the IMO, highlighted the many guidance documents on health and welfare of seafarers, especially the recent documents of IMO/ILO Joint Working Groups on seafarer abandonment.

Natalie Shaw and Emily Yates, representatives from the International Chamber of Shipping underscored the importance of international cooperation in addressing seafarers' health and welfare. The launch of the International Medical Guide for Seafarers and Fishers in March 2023, with contributions from the International Maritime Health Association (IMHA) members, highlighted the collaborative efforts in the industry.

Dr. Jason Zuidema discussed the role of seafarers' welfare centers in global COVID-19 vaccination efforts, showcasing collaborative initiatives with health professionals worldwide.

For the first time in the history of ISMH the session was dedicated to the Fisheries Health where Cor Blonk, Pelagic Frezer-trawler Association, Director Fishing Industry's Safety and Health Platform talked about the different challenges in one of the most dangerous professions. The different problems of the Fishermen's health were addressed by Tarik Ghalian Head of the Moroccan society of Maritime Medicine Nikolaj Granild, University of Southern Denmark/Center of Maritime Health and Society, David Lucas, Brest University, Olaf Jensen, University of Southern Denmark and others.

A pervasive theme throughout the symposium was the Mental Health and Welfare of Seafarers. Industry experts Imogen Stilz ,Shell International, Peter Schellenberger Novamaxis, Lukas Belz ,Institute for Occupational and Maritime Medicine Hamburg, Camille Jego ,CRAPEM, Alexander Dimitrevich ,MHSS, Joanna Szafran-Dobrowolska, Gdynia, Poland, Nigel Griffiths, Marine Advisory Medical Service and more delved into the challenges faced by seafarers. The call for increased research and awareness by the editors of the International Maritime Health Journal emphasized the growing importance of understanding and addressing mental health in the

maritime sector. Against the backdrop of Athens' cultural tapestry, impassioned discussions unfolded on strategies, support systems, and the imperative need for global collaboration to ensure the mental well-being of those navigating the seas.

Dr. Marta Gruman-Nowak and Dr. Maria Jezewska, current and past editors of the International Maritime Health Journal, introduced the new achievements of the journal, current position, challenges and trends in publications. The IMH editorial team expects collaboration in the matter of acquiring new publications and reviewing process as a guarantee of high standards of publications. Participants of the Symposium warmly welcomed the future collaboration between IMHA and IMH.

Nebojša Nikolić, IMHF President mentioned that the “highest priority for the IMHF is to support and sustain the scientific journal International Maritime Health with the goal to act for the development of science, to increase and disseminate knowledge of maritime medicine and adjacent fields, as well as supporting and initiating scientific and research activity to the extent stated above, as an input for contribution of improvement of safety, hygiene at work and health of seafarers and other persons who work at sea worldwide” and call for the collaboration

Sue Stannard, Chief Medical Adviser, UK Maritime & Coastguard Agency in her presentation was asking us a question “Is it time to start the process of reviewing the Guidelines for the Medical Examination of Seafarers and to include fishers in these Guidelines?” adding that “It would be wrong to pre-empt the outcome of the current IMO consultation on the introduction of Guidelines for the Medical Examination of Fishers. However it remains our firm opinion that revised Guidelines, based on current medical best practice, applicable to all those working at sea and interpreted in the context of the role and location of the seafarer or fisher, is the best way to ensure the health and safety of seafarers internationally.”

A perfect panel "Solutions to medical pain points in shipping", Dr. Jens Tülsner, of Marine Medical Solutions, Vivian Andria of Med Solutions International, Imogen Stilz of Shell International, Dr Christos Dimopoulos of Angelicoussis Group, Mina Vlachandera of Alison Shipmanagement, Nicholas Ioannidis of Ship Medical, Kostas Katsoulis, P&A NorthStandard with a fireside chat hosted by Peter Schellenberger, Novamaxis raised so many questions and a fruitful and very active discussion. Obviously, we could dedicate the whole day only for Q&A if the time will allowed.

A sobering revelation from Margarita S. Huerte, Nordic Medical Clinic in the Philippines, highlighted dental issues as underreported in PEMEs, raising concerns about seafarers' overall health. Her research crunched the numbers on 11,831 PEME exams in the last five years emphasized the need for a nuanced approach to classifying fitness for work, revealing that nearly half of those deemed fit for work had chronic and long-term issues.

Another impressive research for the 20+ years tele consultations support was presented by Prof. Konstantin Logunov, Center of Corporate Medicine LLC, St. Petersburg University Clinic.

Kimmo Herttua, University of Southern Denmark, had excellent presentations, both oral and poster related to the behavioral risk factors and cancer incidence in seafaring

Telemedical assistance providers (TMAS) Emilie Dehours, French TMAS and team, Katherine Sinclair and Paulo Alves Aviation and Maritime, International SOS, Tony (Anton) Schmid, Voyager Assistance, were a focal point of discussion, with private companies presenting data and recommendations. Concerns were raised about the low utilization of counseling services by seafarers following traumatic incidents, emphasizing the importance of mental health support in the maritime industry.

Katie Higginbottom, Head of the ITF Seafarers Trust with an impressive team consisting of Jon Magnus Haga, Norwegian Centre for Maritime and Diving Medicine, Francesco Amenta, University of Camerino, CIRM Rome, Jan Vork, University of Southern Denmark, Jorg Abel, Maritime Medical Service, Germany presented TMAS project «Towards harmonization of data collection: a methodology for TMAS collaboration»

Antonello Campagna, Italian Ministry of Health, Liguria Health port Authority, University of Milano call for the necessity of the need for a new international accepted seafarers color vision testing guidance. He call IMHA to promote consensus conference on this topic.

Here I want to highlight the contribution of the young professionals, for whom this Symposium was the first in their medical career. Mayla Veronica Madrigal, AMOSUP Seamen's

Hospital, Bobby Singh, PURI MEDIKA, Pangrum Yongcharoen, Naval Medical Department ,Royal Thai Navy,

The Cruise and Port medicine were covered by the Ilse Von Watzdorf , MSC Cruises, Pilay Girija,Carnival Cruises , Marie Frese, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Volker Harth, Institute for Occupational and Maritime Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf and their team and others.

A special panel discussion was organized in collaboration with the Maritime Clinics and Doctors Association of the Philippines (MARCDOC), where Joseph Abesamis, Rhoel Salvador,Susanna Salvador and Margarita Huerte discussed the Surviving the Pandemic: The Filipino Maritime Health Physicians' Experience.

Due to the conflict our Ukrainian colleagues were not able to join us in Athens, the ISMH16 Organizing Committee have made a decision to publish their abstracts at the special chapter, dedicated to Odessa.

As the curtains fell on the symposium in Athens, the city had witnessed a convergence of minds dedicated to shaping a healthier maritime future. The timeless backdrop of ancient ruins and the vibrant cityscape served as a metaphorical canvas for the multifaceted themes of maritime medicine, mental health, and cruise medicine. The discussions illuminated challenges, highlighted opportunities, and fostered collaboration that will resonate in the maritime industry for years to come. As the industry continues to chart new waters, the symposium's Odyssey serves as a compass, guiding the way towards a harmonious and resilient future for those who brave the seas. The concluding remarks look forward to the next chapter in 2025 as ISMH17 sets sail for Rotterdam, Netherlands, from June 11-14, offering a glimpse of the continued exploration and evolution of maritime health on the horizon. The ISMH flag and the Symposium chair bell were passed by Ilona Denisenko to Walther Boon.

And as for the final countdown the ISMH16 participants were inviting to visit the two museum ships, armed cruiser George Averoff and Olympias trireme where they were greeted by the members of the Greek Navy.

My sincere gratitude to the Organizing and Scientific Committees of the 16International Symposium of Maritime Health, for all sponsors and partners, for all the participants, who came from all over the world to bring the Maritime Medicine to the next level. Ευχαριστώ!

ISMH16 Abstract book

<file:///C:/Users/Ilona/Downloads/merged.pdf>

УДК 614.253.52

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967547>

<sup>1</sup>В. П. Майданюк, <sup>2</sup>І. М. Тодуров, <sup>2</sup>В. П. Печиборщ, <sup>2</sup>В. М. Якимець, <sup>3</sup>П. Б. Волянський,  
<sup>4</sup>В. В. Вороненко, <sup>5</sup>О. М. Власенко, <sup>6</sup>В. В. Якимець, <sup>7</sup>О. В. Печиборщ, <sup>1</sup>В. П. Бабій,  
<sup>1</sup>О. М. Поспелов

## НАСЛІДКИ ТЕРОРУ В УКРАЇНІ ТА МЕДИЧНИЙ ЗАХИСТ

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет;

<sup>2</sup>Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій  
Національної академії наук України»;

<sup>3</sup>Інститут Державного управління та наукових досліджень з цивільного захисту;

<sup>4</sup>ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії  
МОЗ України»;

<sup>5</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця;

<sup>6</sup>ДУ «Головний медичний центр МВС України». Центр превентивної медицини;

<sup>7</sup>Головний військово-медичний клінічний центр (Центральний клінічний госпіталь  
Державної прикордонної служби України)

### Authors information

Майданюк В.П. <https://orcid.org/0000-0002-3351-1515>  
Тодуров І.М. <https://orcid.org/0009-0000-2134-0301>  
Печиборщ В.П. <https://orcid.org/0000-0003-4598-9644>  
Якимець В.М. <https://orcid.org/0000-0002-5407-4609>  
Волянський П.Б. <https://orcid.org/0000-0003-4149-0010>  
Власенко О.М. <https://orcid.org/0000-0002-0979-851X>  
Якимець В.В. <https://orcid.org/0000-0002-2221-4611>  
Печиборщ О.В. <https://orcid.org/0000-0002-4985-3069>  
Бабій В.П. <https://orcid.org/0009-0005-6240-8639>  
Поспелов О.М. <https://orcid.org/0000-0003-1356-0683>

**Summary.** <sup>1</sup>Maydanyuk V. P., <sup>2</sup>Todurov I. M., <sup>2</sup>Pechiborshch V. P., <sup>2</sup>Yakymets V. M.,  
<sup>3</sup>Volyanskyi P. B., <sup>4</sup>Voronenko V. V., <sup>5</sup>Vlasenko O. M., <sup>6</sup>Yakymets V. V., <sup>7</sup>Pechiborshch O. V.,  
<sup>1</sup>Babiy V. P., <sup>1</sup>Pospelov O. M. **CONSEQUENCES OF TERROR IN UKRAINE AND  
MEDICAL PROTECTION.** - <sup>1</sup>Odessa National Medical University; <sup>2</sup>State scientific institution  
“Center of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine”;  
<sup>3</sup>Institute of Public Administration and Scientific Research of Civil Protection; <sup>4</sup>State Institution  
Scientific and practical medical center for pediatric cardiology and cardiac surgery of the  
Ministry of Health of Ukraine”; <sup>5</sup>O.O. Bogomolets National Medical University; <sup>6</sup>State Institution  
“Main Medical Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine”. Center of Preventive  
Medicine; <sup>7</sup>Main military Medical Clinical Center (Central Clinical Hospital of the State Border  
Guard Service of Ukraine); e-mail: [411maidanyuk@ukr.net](mailto:411maidanyuk@ukr.net). The relevance of the study is  
determined by the terrorism of military aggression, which is manifested by daily round-the-clock  
missile, air and artillery attacks on critical infrastructure and the civilian population of cities and  
villages of Ukraine. The purpose of the work is to analyze the consequences of russian troops terror  
in Ukraine, the experience in their elimination, to determine the tasks of population medical

---

© Майданюк В. П., Тодуров І. М., Печиборщ В. П., Якимець В. М., Волянський П. Б.,  
Вороненко В. В., Власенко О. М., Якимець В. В., Печиборщ О. В., Бабій В. П., Поспелов О. М.

protection optimization to increase the efficacy, accessibility and timeliness of pre-medical, emergency medical care in modern conditions of terror during the war and in the process of its medical and sanitary consequences eliminating. To achieve the aim, the authors used bibliographic, analytical and system analysis methods. Based on regulatory documents investigation, an algorithm for the Ukrainian healthcare system actions, for the medical protection subsystem in the unified state civil protection system, is proposed. Mechanisms for improving the provision of pre-medical and medical care to the population during the terrorist acts consequences liquidation have been identified. Studying the experience of liquidating the consequences of terrorist acts and the implementation of mutually agreed upon, joint planning of activities in advance, high professionalism of medical personnel, a high level of staffing with trained medical personnel and the provision of all necessary units of the functional and territorial subsystem of medical protection in a unified state system, the level of the population before medical training and the algorithm of actions for cases of terrorist acts create preconditions for preserving the health and life of the country's population.

**Key words:** consequences of terrorism in Ukraine, medical protection of population

**Реферат.** Майданюк В. П., Тодуров І. М., Печиборщ В. П., Якимець В. М., Волянський П. Б., Вороненко В. В., Власенко О. М., Якимець В. В., Печиборщ О. В., Бабій В. П., Поспелов О. М. **НАСЛІДКИ ТЕРОРУ В УКРАЇНІ ТА МЕДИЧНИЙ ЗАХИСТ.** Актуальність дослідження визначається тероризмом військової агресії, який проявляється щоденними цілодобовими ракетними, авіаційними та артилерійськими ударами по об'єктах критичної інфраструктури та мирному населенню міст і сіл України. Мета роботи – проаналізувати наслідки терору російських військ в Україні, досвід їх ліквідації, визначити завдання оптимізації медичного захисту населення для підвищення ефективності, доступності та своєчасності долікарської, невідкладної медичної допомоги в сучасних умовах. умови терору під час війни та в процесі ліквідації її медико-санітарних наслідків. Для досягнення поставленої мети автори використовували методи бібліографічного, аналітичного та системного аналізу. На основі дослідження нормативних документів запропоновано алгоритм дій системи охорони здоров'я України, підсистеми медичного захисту в єдиній державній системі цивільного захисту. Визначено механізми вдосконалення надання долікарської та медичної допомоги населенню під час ліквідації наслідків терористичних актів. Вивчення досвіду ліквідації наслідків терористичних актів та виконання взаємоузгодженого, спільного планування заходів наперед, високий професіоналізм медичного персоналу, високий рівень укомплектованості підготовленим медичним персоналом та забезпечення всіма необхідними підрозділами функціонального і територіальної підсистеми медичного захисту в єдиній державній системі, рівень населення до медичної підготовки та алгоритм дій у випадках терористичних актів створюють передумови для збереження здоров'я та життя населення країни.

**Ключові слова:** наслідки тероризму в Україні, медичний захист населення

Актуальність дослідження обумовлюється терористичним спрямуванням збройної агресії, яка виливається в щоденні цілодобові ракетні, авіаційні та артилерійські атаки на критичну інфраструктуру та мирне населення міст і сіл нашої держави. Мета роботи – проаналізувати наслідки терору російських військ в Україні, досвід їх ліквідації, визначити завдання щодо оптимізації медичного захисту населення для підвищення рівня ефективності, доступності та своєчасності домедичної, екстреної медичної допомоги в сучасних умовах терору під час ведення війни та в процесі ліквідації її медико-санітарних наслідків. Для досягнення мети авторами використані бібліографічний, аналітичний методи та метод системного аналізу. На основі вивчення нормативних документів запропонований алгоритм дій системи охорони здоров'я України, підсистеми медичного захисту в єдиній державній системі цивільного захисту. Визначені механізми удосконалення стану надання домедичної, та медичної допомоги населенню під час ліквідації наслідків терористичних актів. Вивчення досвіду ліквідації наслідків терористичних актів та здійснення завчасне взаємоузгодженого, спільного планування заходів, високий професіоналізм медичного персоналу, високий рівень укомплектованості підготовленим медичним персоналом та

забезпеченості усім необхідним підрозділів функціональної та територіальної підсистеми медичного захисту в єдиній державній системі цивільного захисту в межах єдиного медичного простору та високий рівень населення домедичної підготовки та алгоритму дій на випадки терористичних актів створює передумови для збереження здоров'я та життя населенню країни.

**Ключові слова:** тероризм, наслідки в Україні, медичний захист населення

### **Вступ**

Актуальність дослідження обумовлюється терористичним спрямуванням збройної агресії, яка виливається в щоденні цілодобові ракетні, авіаційні та артилерійські атаки на критичну інфраструктуру та мирне населення міст і сіл нашої держави, наявність екологічних проблемних питань після віроломного знищення дамби Каховського водосховища, ядерного тероризму при захопленні найбільшої та найпотужнішої Запорізької АЕС, що при невиконанні техніки безпеки в процесі її експлуатації загарбниками, може вилитись в ядерну катастрофу світового масштабу.

Впровадження в діяльність Державної служби України з надзвичайних ситуацій та системи охорони здоров'я чіткого алгоритму дій забезпечить поліпшення показників якості та доступності домедичної та екстреної медичної допомоги під час ліквідації наслідків терористичних актів. В умовах ведення війни удосконалить механізми військово-цивільного співробітництва в єдиній державній системі цивільного захисту, що суттєво впливає на національну безпеку та оборону нашої держави.

**Метою роботи** є аналіз наслідків терору російських військ в Україні, досвід їх ліквідації, визначити завдання щодо оптимізації медичного захисту населення для підвищення рівня ефективності, доступності та своєчасності домедичної, екстреної медичної допомоги в сучасних умовах терору під час ведення війни та в процесі ліквідації її медико-санітарних наслідків.

### **Матеріали і методи дослідження**

Дослідження здійснено за допомогою бібліографічного, аналітичного методів, а також методу системного аналізу.

### **Результати дослідження та їх обговорення**

В умовах ведення війни щоденно здійснюються терористичні акти проти мирного населення, що супроводжуються руйнуваннями інфраструктури міст і сіл та санітарними і безповоротними втратами серед населення. Станом на 8 травня 2023 року від початку вторгнення російських загарбників унаслідок агресії в Україні повністю зруйновано 177 медичних закладів та 1433 об'єкти закладів охорони здоров'я – пошкоджено [1].

Фактом сьогодні є терористична діяльність росії на теренах України, що обумовлено низкою причинних факторів таких як складна міжнародна обстановка навколо України, її геополітичне розташування, складна внутрішня соціально-політична та економічна ситуація, бойові дії на території держави тощо.

Згідно з Кримінальним кодексом США, терористичні акти – це насильницькі акти з наступними цілями:

- залякування чи примус цивільного населення;
- вплив на політику уряду шляхом залякування чи примусу;
- вплив на діяльність уряду шляхом масових руйнувань, вбивств або викрадень.

Повномасштабна війна путіна проти України, зокрема невідомі бомбардування міст та геноцид на окупованих територіях, вже призвела до загибелі понад 8 тисяч цивільних. Цифра, яку подає ООН, є дуже приблизною: до неї включені лише підтверджені втрати і немає даних з окупованих територій. Досі невідомо, скільки українців загинули у практично зруйнованих Северодонецьку, Лисичанську, Попасній та інших населених пунктах. Окрема історія – Маріуполь: у місті, яке росіяни зрівнювали із землею минулої весни, за найобережнішою оцінкою могли загинути близько 20 тисяч осіб. На інфографіці «Слово і діло» – динаміка втрат серед цивільних українців із 24 лютого 2022-го.

На сьогоднішній день, за даними ООН, в ході великої війни загинуло 8 тисяч 173 цивільних українців і 13 тисяч 620 було поранено.

Серед загиблих – 3,6 тисячі чоловіків і 2,1 тисячі жінок, а також майже 500 дітей.

Причиною загибелі більшості цивільних (94%) стала вибухова зброя з великою зоною ураження. Ще 6% загинули через міни та вибухонебезпечні предмети.

Найкривавішим місяцем був березень – ООН зафіксувала щонайменше 3 тисячі 951 загиблого та майже 3 тисячі поранених (Рис. 1).



Рис. 1. Втрати серед цивільних осіб за період повномасштабної війни (дані Управління Верховного комісара ООН з прав людини).

Далі кількість загиблих цивільних пішла на спад: квітень – 760 осіб, травень – 509, червень – 422, липень – 378, серпень – 332, вересень – 386, жовтень – 305, листопад – 184, грудень – 205.

У січні цього року загинули, за підтвердженими даними, 198 людей та 539 було поранено. У лютому кількість убитих та поранених цивільних становила 138 та 451 осіб відповідно. За кілька днів березня загинули 47 людей і майже сотня було поранено (станом на 5 березня).

Протягом минулого року загинуло більше цивільних українців, аніж за всі дев'ять років війни. За перший рік російської агресії було вбито 2 тисячі 84 цивільних, у 2015 році – 955, у 2016 році – 112, у 2017 році – 117, у 2018 році – 58, у 2019 році – 27, у 2020 році – 26, в 2021 році – 25 (Діаграми 1-4)[2].

За повідомленням глави Харківської обласної військової адміністрації станом на 13 липня 2023 року від початку повномасштабного вторгнення РФ на Харківщині загинули 2038 цивільних жителів, із них 77 – діти. Поранення отримали майже 3 тисячі, зокрема, 240 дітей [3].

Станом на 21 липня 2023 року, 494 дитини загинули та щонайменше 1 тис. 68 отримали поранення різного ступеня тяжкості. Про це повідомляє прес-служба Офісу генпрокурора з посиланням на дані ювенальних прокурорів.

Ці цифри не остаточні. Триває робота з їх встановлення в місцях ведення бойових дій, на тимчасово окупованих та звільнених територіях (Табл. 1).

Таблиця 1.

**Дані про постраждалих дітей станом на 21.07.2023 року** (Консультаційний центр Уповноваженого Верховної Ради України з прав людини) [24]



У результаті руйнування Каховської ГЕС російськими терористами на контрольованій урядом території загинула 31 особа.

Про це в інтерв'ю «Радіо Свобода» розповів голова МВС України Ігор Клименко: "Що стосується загиблих: у нас на сьогодні загиблих 31 особа. 29 - це Херсонська область і двоє громадян загинули на Миколаївщині".

Матеріальні втрати, за словами Клименка, досі не підраховані.

"Дуже важко за ці місяці поррахувати, скільки ми втратили можливого врожаю, скільки ми втратили приватних господарств, а це і виноградники, і багаті культури, які росли на цій території, скільки ми втратили можливостей по воді. Це велика проблема. Вода відійшла на кілька кілометрів від берега Херсонського водосховища. І на сьогодні я

*бачу основну проблему"[4].*

За повідомленням Заступника міністра охорони здоров'я України - головного державного санітарного лікаря найнебезпечнішим сценарієм на Запорізькій АЕС може стати терористичний акт, вчинений російськими окупантами на працюючому реакторі. У такому випадку можливий викид радіоактивного йоду.

Враховуючи те, що Запорізька АЕС є однією з найпотужніших атомних станцій можливі викиди незалежно від конкретних ізотопів, призведуть до загальної опроміненості людей, що проживають в зоні ураження від 30 до 50 кілометрів навколо неї. Означена ситуація потребуватиме евакуації населення з означеної зони.

Головний санітарний лікар підкреслив, що більш детальні прогнози можна надавати лише тоді, коли буде детальна інформація про фактичну надзвичайну ситуацію, яка вже трапилася [5].

У цьому контексті доцільно звернутись до законодавчої бази, яка регулює стан радіаційної безпеки в нашій державі та навколо атомних електростанцій.

Згідно з статтею 18 Закону України «Про землі енергетики та правовий режим спеціальних зон енергетичних об'єктів», з внесеними змінами Законом України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» передбачено, що для забезпечення надійної експлуатації та охорони енергогенеруючих об'єктів і об'єктів передачі електричної та теплової енергії, а також безпеки населення і охорони навколишнього природного середовища встановлюються спеціальні зони об'єктів енергетики: (а) санітарно-захисні зони атомних електростанцій та (б) зони спостереження атомних електростанцій...

Звертає на себе увагу стаття 19, де визначено: «Санітарно-захисні зони атомних електростанцій встановлюються навколо їх території для забезпечення захисту населення та навколишнього середовища від можливого перевищення ліміту дози іонізуючого опромінення.

Ліміт дози іонізуючого опромінення встановлюється центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я.

Розмір і межі санітарно-захисної зони визначаються проектом спорудження атомної електростанції.

Межі санітарно-захисних зон атомних електростанцій встановлюються на місцевості за проектами землеустрою та позначаються попереджувальними знаками встановленого зразка».

Водночас у статті 20 прописано, що таке: «Зона спостережень ядерної установки і об'єкта, призначеного для поводження з радіоактивними відходами

Зона спостережень ядерної установки і об'єкта, призначеного для поводження з радіоактивними відходами, встановлюється поза межами санітарно-захисної зони для здійснення моніторингу технологічних процесів з метою забезпечення радіаційної безпеки.

Необхідність встановлення зони спостереження, її розмір і межі визначаються проектом будівництва ядерної установки і об'єкта, призначеного для поводження з радіоактивними відходами, на підставі характеристик безпеки використання атомної енергії органами державного регулювання ядерної та радіаційної безпеки.

В межах зони спостереження ведеться постійний радіаційний контроль» [6, 7].

Ці важливі питання ядерної безпеки знайшли відображення у наказі МОЗ України від 02.02.2005 р. № 54 «Основні санітарні правила забезпечення радіаційної безпеки України» [8]. Передбачити рівень відповідальності перед світовою спільнотою за виконання вимог нормативно-правових актів, які написані світовим досвідом, на окупованій російськими окупантами Запорізькій АЕС на даний час не можливо.

Державний науково-технічний центр з ядерної та радіаційної безпеки змодлював два варіанти, які можуть статися внаслідок теракту на Запорізькій АЕС.

Перший сценарій - аварія з цілою захисною герметичною оболонкою реактора. Радіаційні наслідки в основному будуть обмежуватися межами санітарно-захисної зони навколо ЗАЕС - це 2,5 км. Це буде стосуватися в основному тільки персоналу станції. У цьому випадку необхідно обмежити перебування людей на відкритому повітрі в межах санітарно- центру з ядерної та радіаційної безпеки.

У разі другого варіанту, з відкритим (або пошкодженим) контейнером, радіаційні наслідки аварії будуть гіршими і матимуть ширшу географію. Зона евакуації населення становитиме 20 км, а максимальна довжина радіаційного покриву – близько 200 км. Залежно від рози вітрів [9].

Нищиться і система екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, що унеможливило своєчасне надання екстреної медичної допомоги під час терористичних актів. Означена інформація лишній раз доказує не аби яку значимість володіння теоретичними знаннями та практичними навичками всіх верств населення питань домедичної підготовки під час ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій терористичних актів, що забезпечить суттєве зниження втрат мирного населення у цій війні [6].

«Війна має значний вплив на психоемоційний стан, і ми розцінюємо, що десь близько 14 мільйонів українців відчувають вплив війни на свій психоемоційний стан. Велика кількість з них потребуватиме психологічної підтримки. Й найперше, що ми хотіли б, аби люди робили, - це не шукали психологів, адже не завжди їх можна знайти в населеному пункті, де вони проживають, а мали доступ до психологічної підтримки», - зазначив Віктор Ляшко [10]

За оцінками ДСНС станом на січень, через повномасштабне вторгнення Росії вибухонебезпечними предметами потенційно забруднена майже третина території України. Наприкінці березня в ДСНС припустили, що Україні знадобиться понад 10 років на проведення розмінування території.

До цього процесу долучені ДСНС, Національна поліція, Міністерство Оборони, а також приватні неурядові оператори з гуманітарного розмінування [11].

За повідомленням міністра оборони України для повного розмінування території України знадобиться до 30 років і ще близько 5000 фахівців [12].

Горе, спричинене російськими окупантами в Україні, щоденно невпинно зростає, що знаходить своє відображення у катастрофічному збільшенні кількості біженців, знищенні цивільної інфраструктури міст та сіл, фактичному руйнуванні шент та стиранні їх з лиця Землі. Щоденна варварська діяльність окупантів цілеспрямована на безжалісне знищення мирного населення та геноцид українського народу. Наслідки війни поєднаної з відкритим тероризмом та геноцидом українського народу матимуть жахливий і довготривалий вплив на наше суспільство впродовж декількох прийдешніх поколінь українців.

Саме росія зруйнувала основи світової безпеки та є країною-терористом, яка фактично усіляко підтримує та спонсорує тероризм у світовому масштабі. Ця держава стала найбільшою терористичною організацією світу, випередивши за наслідками та цинізмом навіть Аль-Каїду. Ганебна, безжалісна діяльність збройних сил росії протягом шести місяців в Україні є яскравим підтвердженням фактичного статусу держави терориста. Все це знаходить свої відображення у щоденних повідомленнях українських та міжнародних медіа про події під час широкомасштабної війни росії проти України [13].

В процесі визначення оцінки готовності до адекватного реагування органів державної влади, єдиної державної системи цивільного захисту та підсистеми медичного захисту населення нашої держави на загрози та виникнення надзвичайних ситуацій доцільно наголосити на тому, що система реагування має дві взаємозалежні складові, а саме: готовність компонентів системи та готовність управління компонентами системи до ефективної та адекватної координації взаємодії всіх складових.

Найважливішим принципом реагування на загрози та виникнення надзвичайних ситуацій є вимога ВООЗ та визначення «Керівництва з національної політики і стратегії в області якості (2018)»: «провідним критерієм якості медичної допомоги є її безпечність, орієнтованість на людину та своєчасність – скорочення часу очікувань і загрозливих затримок для тих, хто отримує медичні послуги».

Вищезазначене насамперед відноситься до роботи з подолання медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій соціального і воєнного характеру і терористичних актів, а саме готовності до повноцінного надання всіх видів медичної допомоги. Протягом останніх десятиліть пріоритетна увага ВООЗ приділяється безпеці лікарень, якою розроблено концепція «Безпека лікарень», а в 2004 році прийнятий важливий документ «Безпека лікарень від стихійних лих» (Резолюція CD45.R81), у 2005 році на Всесвітній конференції зі

зменшення наслідків стихійних лих (Коба, Японія) було сформовано концепцію та прийнято резолюцію щодо реалізації національних політик в якій визначено: «Безпечна лікарня – це установа, яка продовжує обслуговування населення й функціонує в максимальному обсязі та в рамках тієї ж інфраструктури під час надзвичайних ситуацій та після них».

З повідомленням заступника міністра охорони здоров'я України – головного державного санітарного лікаря що у нас є щонайменше 190 лікарень, які законтрактовані по пакету Національної служби здоров'я України «Готовність до надзвичайних ситуацій». Ці лікарні законтрактовані вже другий рік, раніше це був пакет по COVID-19, тепер це пакет готовності до надзвичайних ситуацій. Він передбачає, що медичний заклад готовий до реагування на хімічні, біологічні, радіаційні, ядерні ризики.

Для нього встановлений мінімальний перелік лікарських засобів для надання меддопомоги тим пацієнтам, які поступають, чи можуть поступати до такого закладу. Вибір цих медичних закладів, контракування та робота прив'язані до відповідної території, щоб мати змогу госпіталізувати туди тих пацієнтів, які можуть з'явитися у випадку як застосування зброї масового ураження, так і у випадку тієї чи іншої аварії. Ці медичні заклади зараз додатково забезпечуються відповідними медичними виробами, засобами індивідуального захисту, в тому числі і за рахунок гуманітарної допомоги, яку отримує Україна [14].

Кількість терористичних актів в Україні, починаючи з 2014 року, різко збільшилась, а з початком широкомасштабного вторгнення росії в Україну зросла до катастрофічних показників. Вищевикладене обумовлює певну специфічність медико-санітарних наслідків терористичних актів, як окремого виду надзвичайних ситуацій соціального та воєнного характеру та задіювання в процес ліквідації цих наслідків усіх наявних сил і засобів системи охорони здоров'я України і тут доцільно звернутись до нормативно-правових актів, що регламентують оперативне реагування на надзвичайні ситуації. Першим таким нормативно-правим актом є Закон України «Про екстрену медичну допомогу».

Згідно з п. 2. ст. 5. цього Закону «Основними завданнями системи екстреної медичної допомоги є організація та забезпечення:

- надання доступної, безоплатної, своєчасної та якісної екстреної медичної допомоги відповідно до цього Закону, у тому числі під час виникнення надзвичайних ситуацій та ліквідації їх наслідків;

- медико-санітарного супроводу масових заходів та заходів за участю осіб, стосовно яких здійснюється державна охорона;

- взаємодії з аварійно-рятувальними підрозділами міністерств, інших центральних та місцевих органів виконавчої влади під час виникнення надзвичайних ситуацій та ліквідації їх наслідків» [15].

Світовий досвід свідчить про те, що успіх в процесі ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій досягається високим ступенем готовністю сил і засобів багатьох міністерств і відомств до здійснення оперативних заходів.

Для оперативного реагування при надзвичайних ситуаціях, у тому числі і при ліквідації наслідків терористичних актів, організації і надання екстреної медичної допомоги створена і функціонує Державна служба медицини катастроф (ДСМК), яка є особливим видом державної аварійно-рятувальної служби і складовою Єдиної державної системи цивільного захисту. Основним завданням ДСМК є надання безоплатної медичної допомоги постраждалим від надзвичайних ситуацій техногенного та природного характеру чи терористичного акту, рятувальникам та особам, які беруть участь у ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій.

Організаційно-методичне керівництво ДСМК здійснює МОЗ України.

Складовими ДСМК є медичні сили, засоби та заклади охорони здоров'я (ЗОЗ) центрального і територіального рівнів незалежно від виду діяльності та галузевої належності, визначених МОЗ України за погодженням з МВС, Міноборони, Мінтрансзв'язку, ДСНС України та місцевими органами виконавчої влади [16].

До медичних сил, засобів та лікувально-профілактичних закладів ДСМК належать ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», який є головним науково-практичним закладом Служби,

Територіальні центри екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, які є головними закладами ДСМК на територіальному рівні, ЗОЗ, які утворюють і утримують медичні формування та розгортають додатковий ліжковий фонд для надання екстреної медичної допомоги постраждалим від терористичних актів.

Визначення медичних сил, ЗОЗ та ліжкового фонду центрального рівня розраховуються, виходячи з прогнозу медико-санітарних наслідків можливого терористичного акту на території України.

До медичних формувань ДСМК належать мобільні госпіталі (мобільний госпіталь МНС України), медичні загони, медичні бригади постійної готовності першої черги (бригади швидкої медичної допомоги), спеціалізовані медичні бригади постійної готовності другої черги (хірургічні, токсико-терапевтичні, терапевтичні, психоневрологічні тощо).

Мобільні госпіталі (багатопрофільні чи однопрофільні) створюються на базі закладів ДСМК чи медичних підрозділів відомчого підпорядкування і призначаються для надання першої лікарської та кваліфікованої медичної допомоги постраждалим в умовах терористичного акту.

Санітарно-епідеміологічні загони формуються на базі територіальних санітарно-епідеміологічних установ для організації та здійснення оперативних санітарно-гігієнічних і протиепідемічних заходів в районі надзвичайної ситуації.

Медичні бригади постійної готовності першої черги - це бригади екстреної медичної допомоги, які в повсякденних умовах функціонують у складі екстреної медичної допомоги системи охорони здоров'я. При ліквідації наслідків терористичного акту ці бригади, виконують функції медичних бригад постійної готовності ДСМК першої черги виключно на території яку вони обслуговують.

Спеціалізовані бригади постійної готовності ДСМК другої черги формуються на базі центрів і закладів ДСМК для посилення стаціонарних і мобільних лікувальних закладів другого етапу медичної евакуації, що забезпечують надання постраждалим кваліфікованої та спеціалізованої медичної допомоги.

Найбільш адаптованим документом до реалій сьогодення є наказ МОЗ України від 25.03. 2019 р. № 667 яким затверджене Положення про функціональну підсистему медичного захисту населення, і тут доцільно, на нашу думку хоч частково процитувати ст. 4. Завданнями функціональної підсистеми є:

- забезпечення готовності сил і засобів до дій, забезпечення реалізації заходів щодо запобігання виникненню надзвичайних ситуацій і небезпечних подій на суб'єктах господарювання у сфері охорони здоров'я та реагування на надзвичайні ситуації; організація та проведення моніторингу і прогнозування виникнення надзвичайних ситуацій та їх розвитку у сфері охорони здоров'я, визначення ризиків виникнення надзвичайних ситуацій на суб'єктах господарювання у сфері охорони здоров'я відповідно до повноважень;
- надання медичної допомоги постраждалим внаслідок надзвичайних ситуацій;
- взяття участі у рятувальних та інших невідкладних роботах з ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій;
- забезпечення планування заходів цивільного захисту відповідно до функціонального призначення підсистеми;
- навчання населення щодо поведінки та дій у разі виникнення надзвичайної ситуації відповідно до функціонального призначення підсистеми;
- здійснення заходів щодо укриття персоналу та хворих, суб'єктів господарювання у сфері охорони здоров'я у захисних спорудах цивільного захисту;
- розроблення та забезпечення виконання програм і планів з питань цивільного захисту;
- створення, збереження і раціональне використання резерву матеріальних ресурсів, необхідних для запобігання надзвичайним ситуаціям та реагування на них; виконання інших завдань у сфері цивільного захисту щодо забезпечення медичного захисту населення, передбачених законодавством України [17].

Наказом МОЗ України від 12.06.2019 р. № 1349 затверджене Положення про медичну спеціалізовану службу цивільного захисту [18], де конкретизовані її завдання і перелік підприємств, установ та організацій, що належать до сфери управління МОЗ України, а

наказом МОЗ України від 18.02.2015 р. № 75 визначені додаткові заходи щодо забезпечення функціонування закладів охорони здоров'я в умовах особливого періоду та подолання наслідків надзвичайної ситуації державного рівня соціального та воєнного характеру [19].

Спільними наказами МВС та МОЗ України затверджені Інструкція щодо організації взаємодії між Державною службою України з надзвичайних ситуацій і Міністерством охорони здоров'я України у разі виникнення надзвичайних ситуацій та Порядок спільних дій сил цивільного захисту та закладів охорони здоров'я під час здійснення аеромедичної евакуації повітряними суднами Державної служби України з надзвичайних ситуацій [20, 21].

До основних нормативно-правових документів, що регламентують завдання єдиної державної системи цивільного захисту належать Кодекс цивільного захисту та Основи законодавства України про охорону здоров'я [22, 23].

Успіх у медичному захисті населення досягається знанням алгоритму дій при терористичних актах, теоретичними знаннями та практичними навичками надання домедичної допомоги населенням, чіткою організацією роботи екстреної медичної допомоги та медицини катастроф.

Аналізуючи нормативну правову базу, на нашу думку, є весь пакет, який регламентує діяльність ДСМК, підсистеми медичного захисту в єдиній державній системі цивільного захисту на особливий період та ліквідацію наслідків терористичних актів. В них чітко визначені мета, завдання підсистеми медичного захисту на ліквідацію наслідків терористичних актів та організація взаємодії із задіяними міністерствами і відомствами.

Таким чином, провівши аналіз використаної наявної офіційної інформації з відкритих джерел та чинної нормативно-правової бази, що стосується організації надання всіх видів медичної допомоги населенню та їх медичного захисту в процесі ліквідації наслідків терористичних актів можна зробити такі

#### **Висновки**

1. Система реагування органів державної влади та медичного захисту населення вимагає суттєвого корегування з метою максимальної координації всіх задіяних компонентів у процесі ліквідації наслідків терористичних актів, що забезпечить підвищення ефективності надання медичної допомоги, зниження смертності населення та мінімізації втрати стійкої працездатності відповідного контингенту населення.

2. Система реагування при ліквідації наслідків терористичних актів вимагає переосмислення, спрямованого на максимальне використання сил і засобів для надання всіх видів медичної, психологічної та матеріальної допомоги постраждалим.

3. Максимально всебічно збалансувати участь у комплексі заходів з подолання наслідків терористичних актів цивільної системи охорони здоров'я з формуваннями Медичних сил Збройних сил України, медичної служби Міністерства внутрішніх справ України, Національної гвардії України, Державної прикордонної служби України, Служби безпеки України та інших міністерств і відомств.

4. Досвід ліквідації наслідків підриву Каховської ГЕС свідчить про те, що означений комплекс рятувальних заходів має здійснюватися під систематичним санітарно-епідеміологічним супроводом.

#### **Література/References:**

1. Собенко Н. У МОЗ назвали кількість зруйнованих медичних закладів унаслідок війни [https://suspilne.media/469394-u-moz-nazvali-kilkist-zrujnovanih-medzakladiv-unaslidok-vijni/#:~:text=Sobenko N. The Ministry of Health named the number of destroyed medical facilities as a result of the war.](https://suspilne.media/469394-u-moz-nazvali-kilkist-zrujnovanih-medzakladiv-unaslidok-vijni/#:~:text=Sobenko%20N.%20The%20Ministry%20of%20Health%20named%20the%20number%20of%20destroyed%20medical%20facilities%20as%20a%20result%20of%20the%20war.)

2. Скільки цивільних українців загинуло за час повномасштабної війни <https://www.slovoidilo.ua/2023/03/09/infografika/suspilstvo> [How many Ukrainian civilians died during the full-scale war].

3. Синегубов О. З початку повномасштабного вторгнення на Харківщині загинули 2038 цивільних, зокрема 77 дітей <https://censor.net/ua/n3430832> [Sinigubov O. Since the beginning of the full-scale invasion, 2,038 civilians, including 77 children, have died in Kharkiv Oblast].

4. В МВС оприлюднили дані щодо жертв підриву росіянами Каховської ГЕС

<https://apostrophe.ua/ua/news/society/2023-07-20/v-mvd-obnarodovali-dannyye-o-jertvah-podryiva-rossiyanami-kahovskoy-ges> [The Ministry of Internal Affairs released data on the victims of the Russian blow-up of the Kakhovskaya HPP]

5. Дага С. Кузін розповів про найгірший сценарій розвитку подій на ЗАЕС <https://www.bagnet.org/news/health> [Daga S. Kuzin spoke about the worst-case scenario of the development of events at the ZNPP]

6. Про землі енергетики та правовий режим спеціальних зон енергетичних об'єктів. Закон України № 2480–VI від 09.07. 2010 р. [About energy lands and the legal regime of special zones of energy objects. Law of Ukraine No. 2480-VI dated 07.09. 2010].

7. Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення. Закон України № 5460–VI від 16.10.2012 р. [About ensuring sanitary and epidemic welfare of the population. Law of Ukraine No. 5460-VI dated October 16, 2012].

8. Основні санітарні правила забезпечення радіаційної безпеки України. Наказ МОЗ України від 2 лютого 2005 р. № 54, зареєстрований в Міністерстві юстиції України 20.05.2005 р. за №552/10832 із змінами і доповненнями, внесеними наказом МОЗ України № 2935 від 17.12. 2020 р. [Basic sanitary rules for ensuring radiation safety of Ukraine. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated February 2, 2005 No. 54, registered in the Ministry of Justice of Ukraine on May 20, 2005 under No. 552/10832, with changes and additions introduced by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2935 dated December 17. 2020].

9. Є два можливі сценарії катастрофи: вчені змоделювали наслідки підриву окупантами ЗАЕС <https://apostrophe.ua/news/society/2023-07-05/est-dva-vozmojnyih-stsenariya-krusheniya-uchenyie-smodelirovali-posledstviya-podryiva-okkupantami-zaes/> [There are two possible scenarios of the disaster: scientists modeled the consequences of detonation by the occupiers of the ZNPP].

10. Ляшко В. 14 млн українців потребують психологічної допомоги через війну <https://susplne.media/357122-14-mln-ukrainciv-potrebuut-psihologicnoi-dopomogi-cerez-vijnu-viktor-lasko/#:~:text> [Lyashko V. 14 million Ukrainians need psychological help because of the war].

11. Війна в Україні - розмінування територій <https://www.unian.ua/war/dlya-rozminuvannya-teritoriy-ukrajini-znadoblyatsya-desyatki-rokiv-i-tisyachi-fahivciv-reznikov-12213636.html#:~:text> [War in Ukraine - demining of territories].

12. Для розмінування України потрібно 5000 фахівців <https://susplne.media/442308-dla-rozminuvanna-ukraini-potribno-se-5-tisac-fahivciv-reznikov/#:~:text> [5,000 specialists are needed for demining Ukraine].

13. Епллбом Е. Російська війна проти України перетворилась на тероризм <https://hromadske.radio/news/2022/07/16/rosiys-ka-viyna-protu-ukrainy-peretvorylas-na-teroryzm-enn-epplbom/#:~:text> [Applebom E. The Russian war against Ukraine turned into terrorism].

14. Кузін І. На випадок аварії на ЗАЕС готові щонайменше 190 медзакладів [h/tps://kurs.com.ua/novost](https://kurs.com.ua/novost) [Kuzin I. At least 190 medical facilities are ready in case of an accident at the ZNPP].

15. Про екстрену медичну допомогу. Закон України № 5403–VI від 02.10.2012 р. із змінами та доповненнями. [About emergency medical care. Law of Ukraine No. 5403-VI dated October 2, 2012, as amended].

16. Про затвердження Положення про Державну службу медицини катастроф. Постанова Кабінету Міністрів України № 827 від 11.07. 2001 р. [On the approval of the Regulation on the State Service of Disaster Medicine. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 827 dated 11.07. 2001].

17. Про затвердження Положення про функціональну підсистему медичного захисту населення. Наказ МОЗ України № 667 від 25.03. 2019 р. [On the approval of the Regulation on the functional subsystem of medical protection of the population. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 667 dated 25.03. 2019].

18. Про затвердження Положення про медичну спеціалізовану службу цивільного захисту. Наказ МОЗ України № 1349 від 12.06.2019 р., зареєстрований в Мінюсті України за № 758/33759 09.07.2019 р. [Про затвердження Положення про медичну спеціалізовану

службу цивільного захисту. Наказ МОЗ України № 1349 від 12.06.2019 р., зареєстрований в Мінюсті України за № 758/33759 09.07.2019 р.].

19. Про додаткові заходи щодо забезпечення функціонування закладів охорони здоров'я в умовах особливого періоду та подолання наслідків надзвичайної ситуації державного рівня соціального та воєнного характеру. Наказ МОЗ України № 75 від 18.02.2015 р. [*On additional measures to ensure the functioning of health care institutions in the conditions of a special period and to overcome the consequences of a state-level emergency situation of a social and military nature. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 75 dated February 18, 2015*].

20. Про затвердження Інструкції щодо організації взаємодії між Державною службою України з надзвичайних ситуацій і Міністерством охорони здоров'я України у разі виникнення надзвичайних ситуацій. Спільний наказ МВС та МОЗ України № 275/600 : від 03.04.2018 р., зареєстрований в Мінюсті за № 479/3931 19.04.2018 р. [*On the approval of the Instructions on the organization of interaction between the State Service of Ukraine for Emergency Situations and the Ministry of Health Protection of Ukraine in case of emergency situations. Joint order of the Ministry of Internal Affairs and the Ministry of Health of Ukraine No. 275/600: dated 04/03/2018, registered in the Ministry of Justice under No. 479/3931 on 04/19/2018*].

21. Про затвердження Порядку спільних дій сил цивільного захисту та закладів охорони здоров'я під час здійснення аеромедичної евакуації повітряними суднами Державної служби України з надзвичайних ситуацій. Спільний наказ МВС та МОЗ України № 677/1503 від 16.08.2018 р., зареєстрований в Мінюсті за № 12321/32681 30.10.2018 р. [*On approval of the Procedure for joint actions of civil defense forces and health care institutions during aeromedical evacuation by aircraft of the State Emergency Service of Ukraine. Joint order of the Ministry of Internal Affairs and the Ministry of Health of Ukraine No. 677/1503 dated August 16, 2018, registered in the Ministry of Justice under No. 12321/32681 on October 30, 2018*].

22. Кодекс цивільного захисту України від 05.07.2012 р. № 5403-VI із змінами та доповненнями. [*Civil Protection Code of Ukraine dated 07/05/2012 No. 5403-VI with amendments and additions*].

23. Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо удосконалення надання медичної допомоги. Закон України № 3611-VI від 7 липня 2011 р. [*On making changes to the Fundamentals of the legislation of Ukraine on health care regarding the improvement of the provision of medical care. Law of Ukraine No. 3611-VI of July 7, 2011*].

24. 1 тис. 562 дітини постраждали внаслідок російського вторгнення <https://racurs.ua/ua/n185326-rashysty-obstrilyaly-obiekt-infrastruktury-na-zaporijji-chetvero-zagyblyh.html> [1,562 children suffered as a result of the Russian invasion]

#### **Внесок авторів/ authors' contribution:**

Концептуалізація (Майданюк В.П., Вороненко В.В.), методологія (Печиборщ В.П., Печиборщ О.В.), формальний аналіз (Тодуров І.М., Волянський П.Б.), керування даних (Якимець В.М., Якимець В.В.), формування висновків (Бабій В.П., Поспелов О.М.), написання статті (Власенко О.М.). Всі автори прочитали й погодились з опублікованою версією рукопису.

#### **Фінансування /Funding:**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

#### **Заява про доступність даних / Data Availability Statement**

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

#### **Подяка /Acknowledgments**

Автори висловлюють подяку за сприяння написанню роботи науковим колективам своїх закладів

#### **Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 14.03.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

<sup>1</sup>І. В. Савицький, <sup>2</sup>Д. Г. Гавриченко, <sup>2</sup>Л. В. Гончарова, <sup>2</sup>А. А. Дімова, <sup>2</sup>О. М. Комлевої,  
<sup>2</sup>Т. В. Федоренко

## ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПЕРОКСИДНИХ МЕХАНІЗМІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ СТРЕСІ ЗА УМОВ ГІПОФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

<sup>1</sup>ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», [prof\\_s.i.v@ukr.net](mailto:prof_s.i.v@ukr.net)

<sup>2</sup>Одеський національний медичний університет

### Authors' Information

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

Гавриченко Д.Г. <https://orcid.org/0000-0003-3403-5298>

Комлевої О.М. <https://orcid.org/0000-0002-8297-089X>

Федоренко Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-3500-7344>

**Summary.** <sup>1</sup>Savytskyi I. V., <sup>2</sup>Gavrichenko D. G., <sup>2</sup>Goncharova L. V., <sup>2</sup>Dimova A. A., <sup>2</sup>Komlevoi O. M., <sup>2</sup>Fedorenko. T. V. **PEROXIDE MECHANISMS PATHOGENETIC ROLE IN CHRONIC STRESS IN CONDITIONS OF THYROID GLAND HYPOFUNCTION.** - <sup>1</sup>PIHE "International Academy of Ecology and Medicine"; <sup>2</sup>Odessa National Medical University; e-mail: [prof\\_s.i.v@ukr.net](mailto:prof_s.i.v@ukr.net). For the third year, the country's population has been living in condition of military aggression with a continuous immediate threat to health and life. Mentioning the military situation in the country, we note the predominant chronic nature of the modern stress reaction, the presence of new trigger effects, frequent cases of stress reaction comorbidity with diseases initiated by the body's regulatory systems functional activity disturbances. It's important to take into account the thyroid gland functional activity in case of stress factors. Cytostatic pathophysiological mechanisms, most likely, are activated at the stage of chronic stress exhaustion aimed to the death of cells, organs and the entire organism as a whole. The aim of the work is to study the processes of lipid peroxidation and antioxidant protection in the blood and erythrocytes of animals with hypothyroidism throughout the chronic unpredictable stress. The expressed disturbances in functional system "lipid peroxidation – antioxidant defense" activity are recorded in rats with chronic unpredictable stress against the hypothyroidism background. The revealed disturbances in lipid peroxidation activity were manifested by the lipid peroxidation products accumulation and simultaneous inhibition of both catalase and SOD activity in the animals' blood and erythrocytes. A similar pattern of under-oxidized substances accumulation and antioxidant enzymes activity decrease in rats' blood and erythrocytes in experimental conditions indicates a functioning peroxide pathogenetic mechanism of cell death in chronic unpredictable stress with thyroid gland reduced functional activity. The authors conclude that lipid peroxidation processes activation and antioxidant enzymes activity inhibition throughout the chronic unpredictable stress in rats with hypothyroidism has a leading pathogenetic role together with blood cell involvement into the pathogenetic mechanisms of cellular damage.

**Key words:** thyroid gland, chronic unpredictable stress, lipid peroxidation, antioxidant protection, blood, erythrocytes, pathophysiological mechanisms

**Реферат.** Савицький І. В., Гавриченко Д. Г., Гончарова Л. В., Дімова А. А., Комлевої О. М., Федоренко Т. В. **ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПЕРОКСИДНИХ МЕХАНІЗМІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ СТРЕСІ ЗА УМОВ ГІПОФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ.** Третій рік населення країни живе в стані військової агресії з безперервною безпосередньою загрозою здоров'ю та життю. Згадуючи військовий стан в країні, зауважимо переважний

хронічний характер сучасної стресової реакції, наявність нових тригерних впливів, часті випадки коморбідності стресової реакції з захворюваннями, ініційованими порушенням функціональної активності регуляторних систем організму. Важливим є врахування функціональної активності щитоподібної залози за умов впливу стресових чинників. Скоріше за все, в стадії виснаження хронічної стресової реакції активуються цитостатичні патофізіологічні механізми, спрямовані на гибель клітин, органів та всього організму в цілому. Мета роботи - дослідження процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в крові та еритроцитах тварин за гіпотиреозу в динаміці хронічного непередбачуваного стресу. У щурів з хронічним непередбачуваним стресом на тлі гіпотиреозу реєструються виражені порушення активності функціональної системи «перекисне окислення ліпідів – антиоксидантний захист». Відзначені порушення активності системи ліпопероксидації проявлялися накопиченням продуктів ліпопероксидації та одночасним пригніченням активності каталази та СОД в крові та в еритроцитах тварин. Тотожний характер накопичення недоокислених речовин та зменшення активності антиоксидантних ферментів в крові та в еритроцитах щурів за умов досліду вказує на триваючий пероксидний патогенетичний механізми гибелі клітин при хронічному стресі при редукованій функціональній активності щитоподібної залози. Автори підсумовують стосовно провідного патогенетичного значення активації процесів перекисного окислення ліпідів та пригнічення активності антиоксидантних ферментів при хронічному непередбачуваному стресі у щурів з гіпофункцією щитоподібної залози, а також залучення до патогенетичних механізмів ураження клітин крові.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, хронічний непередбачуваний стрес, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист, кров, еритроцити, патофізіологічні механізми

## Вступ

Третій рік населення країни живе в стані військової агресії з безперервною безпосередньою загрозою здоров'ю та життю. Настільки пролонгований стан постійної загрози є життєвою та, на жаль, негативною ілюстрацією хронічного стресу, фундаментальні механізми та прояви якого вже протягом століття інтенсивно досліджуються в експериментальних та клінічних умовах. Зрозуміло, що обґрунтована Г. Сельє в минулому столітті загальна адаптаційна реакція у вигляді стрес-обумовлених механізмів пристосувальної та/або компенсаторної реакції організму на вплив чинників оточуючого середовища, екзо- та ендогенних чинників надмірної інтенсивності [1] суттєво змінила теперішнім часом свої властивості та набула нові.

Згадуючи військовий стан в країні, зауважимо переважний хронічний характер сучасної стресової реакції, наявність нових тригерних впливів, часті випадки коморбідності стресової реакції з захворюваннями, ініційованими порушенням функціональної активності регуляторних систем організму [2-4]. Нагадаємо, що у своєму розвитку стресові реакції проходять 3 стадії: тривоги, резистентності, виснаження [5].

Стрес, що дійшов до стадії резистентності, - це загальний адаптаційний синдром. Далі відбувається відновлення морфології та функції органів та тканин до норми. Якщо стресорний чинник має надпорогову інтенсивність, то резистентність організму знижується і настає третя стадія - виснаження, що завершується смертельним виходом. Але в динаміці другої та третьої стадії стресової реакції, за Гансом Сельє, в організмі відбуваються складні біохімічні та фізіологічні реакції, переважно синтетичного та гормонального характеру, які мають чітку адаптаційну спрямованість [5].

Провідну участь в механізмах адаптаційних реакцій організму у відповідь на вплив стресових чинників мають гормони гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної та гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осей, при цьому відзначимо, що участь йод-вмісних гормонів у забезпеченні стрес-обумовленої реакції організму детермінується хронічним характером стресової реакції та виснаженням катехоламін- та стероїд-обумовленої енергетичної активності організму при тривалому впливі стресових чинників [5-8]. За умов хронічного стресу відбувається виснаження стрес-лімітуючих систем, формування ендокринного дефіциту внаслідок гормональної недостатності. І саме через це логічно

припустити опосередкування щитоподібною залозою хронічного стресу, його стадії виснаження. При цьому, зрозуміло, що час функціонального підтриманні йод-вмісними гормонами резистентності організму та його спротиву стресорним чинникам є лімітованим.

Важливим є врахування функціональної активності безпосередньо щитоподібною залозою за умов впливу стресових чинників, оскільки відомо стан її гіпофункції за умов впливу термічного чинника [9], тривалі іммобілізації [10], впливи електромагнітним імпульсами [11], психоемоційному стресі тощо [12] та гіперфункції за умов короткочасної іммобілізації [13] щурів та після примусового плавання щурів протягом 2 годин [14]. Скоріше за все, в стадії виснаження хронічної стресової реакції йдеться про зниження функціональної активності щитоподібною залозою, що пояснюється відомими фундаментальними механізмами нейро-гуморальної регуляції [13]. В такому разі безумовно активуються цитостатичні патофізіологічні механізми, спрямовані на гибель клітин, органів та всього організму в цілому. Одним із механізмів розвитку гибелі клітин є пероксидний [5].

**Мета роботи** – дослідження процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в крові та еритроцитах тварин за гіпотиреозу в динаміці хронічного непередбачуваного стресу.

### **Матеріали та методи**

Експериментальні дослідження проведені на 72 статевозрілих білих щурах-самцях, що утримувалися на стандартній дієті віварію. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про Захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичним рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами.

Гіпотиреоз у щурів відтворювали шляхом щоденного перорального введення мерказолілу (0.05 мг/кг; «Здоров'я», Україна), який був розчинений у питній воді, протягом 14 днів [15].

Хронічний непередбачуваний стрес (ХНС) у щурів з гіпотиреозом відтворювали за загальноприйнятою методикою протягом 4 тижнів, змінюючи від стресорного впливу та час його нанесення [16]. Стресорні подразники наносили щурам один раз на добу в різні інтервали часу від 08.00 до 18.00. Особливістю моделі є непередбачуваний характер нанесення стресового впливу протягом 7 днів.

Тварин виводили із дослідження через декапітацію (на 7-й, 14-й, 21-й, 28-й і 35-й добах). У щурів після евтаназії збирали кров. У крові щурів, а також в еритроцитах загальноприйнятими методами визначали концентрацію малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югат (ДК) [17], а також активність антиоксидантних ферментів – каталази та супероксиддисмутази (СОД) [19].

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням параметричного критерію АНОВА, який супроводжувався у якості відповідності критерієм Ньютман-Куллза. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження.** На 1-й добі дослідження (формування ХНС у щурів з гіпотиреозом) в крові тварин відмічали збільшення концентрації МДА (в 2.3 рази) та ДК (в 2.5 рази) при порівнянні з аналогічними результатами в контрольних спостереженнях ( $p < 0.01$ , табл. 1). При цьому на 1-й добі дослідження вміст недоокислених продуктів ліпопероксидації зростав також і в еритроцитах щурів, відповідно, в 1.7 разів та у 2 рази ( $p < 0.01$ ).

Аналогічні результати, які продемонстрували суттєве накопичення у крові та в еритроцитах МДА та ДК, ми отримали на 7-й добі дослідження. Вміст МДА та ДК в крові на 45.1% та на 50%, відповідно, перевищував відповідні показники у інтактних тварин ( $p < 0.05$ ). В еритроцитах концентрація МДА та ДК перевищувала відповідні нормальні показники на 43.0% та на 51.6% ( $p < 0.05$ ).

В подальшому, з 14-ї доби дослідження і до його завершення величини досліджуваних показників в крові та в еритроцитах щурів з ХНС на тлі гіпотиреозу не розрізнялися суттєво з відповідними контрольними показниками ( $p > 0.05$ ).

**Зміни концентрації недоокислених речовин в крові щурів  
з хронічним непередбачуваним стресом про гіпотиреозі**

№	Групи щурів	Вміст досліджуваних речовин (M±m)			
		у крові		в еритроцитах	
		МДА, нмоль/л	ДК, мкмоль/л	МДА, мкмоль/л	ГТП, мкмоль/хв/л
<b>1 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=6	1,43±0,11	0,43±0,06	2,02±0,17	3,3±0,3
2	Щури з ХНС, n=6	3,23±0,26**	1,07±0,09**	3,58±0,28**	6,7±0,7**
<b>7 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=6	1,44±0,13	0,46±0,05	2,07±0,19	3,1±0,4
2	Щури з ХНС, n=6	2,09±0,17*	0,69±0,06*	2,96±0,26**	4,7±0,4*
<b>14 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=6	1,41±0,12	0,44±0,04	2,08±0,14	2,9±0,3
2	Щури з ХНС, n=6	1,87±0,18	0,57±0,06	2,56±0,24	3,7±0,3
<b>21 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=6	1,46±0,11	0,45±0,04	2,06±0,16	3,2±0,3
2	Щури з ХНС, n=6	1,79±0,18	0,52±0,04	2,39±0,21	3,7±0,4
<b>28 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=6	1,42±0,13	0,47±0,05	2,11±0,16	3,3±0,3
2	Щури з ХНС, n=6	1,63±0,15	0,49±0,05	2,34±0,19	3,6±0,3
<b>35 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=6	1,43±0,14	0,46±0,05	2,09±0,17	2,8±0,3
2	Щури з ХНС, n=6	1,52±0,15	0,47±0,04	2,26±0,19	3,3±0,3

*Примітки:* \* -  $P < 0.05$  і \*\* -  $P < 0.01$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

На 1-й добі досліду активність каталази та СОД в крові щурів із ХНС на тлі гіпотиреозу виявилася на 27.1% та на 46.0%, відповідно, менше, ніж такий самий показник у щурів контрольної групи ( $p < 0.05$ , табл. 2). На 7-й добі досліду активність досліджуваних ферментів була нижче нормальної величини на 24.6% та на 42.2% ( $p < 0.05$ ). Через 14 діб з початку формування ХНС активність досліджуваних ферментів була нижче нормальної величини на 25.5% та на 32.6% ( $p < 0.05$ ). В подальшому, з 21-ї доби досліду і до 35-ї доби активність каталази і СОД в крові щурів з ХНС на тлі гіпотиреозу не розрізнялася суттєво з відповідними контрольними показниками ( $p > 0.05$ ).

На 1-й добі досліду активність каталази та СОД в еритроцитах щурів виявилася вдвічі та в 1.8 рази менше при порівнянні з аналогічними показниками в щурів контрольної групи ( $p < 0.01$ ). На 7-й добі досліду активність досліджуваних ферментів була нижче нормальної величини в 2 рази та в 1.6 рази ( $p < 0.01$ ). Через 14 діб з початку формування ХНС активність досліджуваних ферментів в еритроцитах була нижче нормальної величини на 38.5% та на 25.0% ( $p < 0.05$ ). Починаючи з 21-ї доби і до 35-ї доби досліду активність каталази і СОД в еритроцитах щурів з ХНС на тлі гіпотиреозу була співставною з відповідними контрольними показниками ( $p > 0.05$ ).

Таким чином, отримані дані свідчать про виражені порушення активності функціональної системи «перекисне окислення ліпідів – антиоксидантний захист» за умов ХНС у щурів з гіпотиреозом. Відзначені порушення активності системи ліпопероксидації проявлялися накопиченням продуктів ліпопероксидації та одночасним пригніченням активності каталази та СОД в крові та в еритроцитах тварин.

Принциповим результатом вважаємо практично однаковий характер накопичення недоокислених речовин та зменшення активності антиоксидантних ферментів в крові та в еритроцитах щурів за умов досліду, що вказує на триваючий пероксидний патогенетичний механізми гібелі клітин при хронічному стресі при редукованій функціональній активності

**Зміни активності антиоксидантних ферментів в крові та в еритроцитах  
щурів з хронічним непередбачуваним стресом про гіпотиреозі**

№	Групи щурів	Вміст досліджуваних речовин (M±m)			
		у крові		в еритроцитах	
		Каталаза, од./10 <sup>6</sup> еритр.	СОД, од/мл	Каталаза, мккат/мл/с	СОД, ум. од.
<b>1 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=6	1,88±0,11	2,74±0,21	3,6±0,4	2,5±0,3
2	Щури з ХНС, n=6	1,37±0,12*	1,48±0,14**	1,8±0,2**	1,4±0,2**
<b>7 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=6	1,87±0,12	2,75±0,19	4,1±0,4	2,7±0,3
2	Щури з ХНС, n=6	1,41±0,12*	1,59±0,16**	2,1±0,2**	1,7±0,2**
<b>14 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=6	1,92±0,13	2,79±0,22	3,9±0,4	2,4±0,2
2	Щури з ХНС, n=6	1,43±0,13*	1,89±0,18*	2,4±0,2* <sup>i</sup>	1,8±0,2*
<b>21 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=6	1,93±0,17	2,73±0,24	3,4±0,3	2,5±0,3
2	Щури з ХНС, n=6	1,54±0,15	2,18±0,19	2,8±0,3	2,1±0,2
<b>28 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=6	1,84±0,16	2,81±0,27	3,6±0,4	2,6±0,3
2	Щури з ХНС, n=6	1,59±0,16	2,23±0,19	3,1±0,3	2,2±0,2
<b>35 доба</b>					
1	Контроль (інтактні щури), n=6	1,87±0,17	2,76±0,28	3,9±0,4	2,4±0,3
2	Щури з ХНС, n=6	1,64±0,16	2,29±0,21	3,3±0,3	2,1±0,2

*Примітки:* \* - P<0.05 і \*\* - P<0.01 - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

Відзначений механізм гибелі клітин є одним із типових патофізіологічних механізмів і, аналізуючи отримані дані, зауважуємо, що в такому разі ми отримали докази системності ураження клітин при поєднанні ХНС і гіпотиреозу. Останнє, на наш погляд, є доказом виснаження захисних, резервних та адаптаційних механізмів за умов відтворюваної патології, що також підтверджує нездатність щитоподібної залози гормональною секрецією виправити стрес-індуковані функціональні та/або біохімічні зміни в організмі.

Додатковим доказом виснаження внутрішніх резервних можливостей організму ми вважаємо короткий термін (протягом 7 діб) реалізації прооксидантної активності крові та еритроцитів при ХНС на тлі гіпотиреозу. Активність каталази та СОД була зменшеною більший термін – 14 діб, але й він був суттєво скорочений при порівнянні, скажімо, з пероксидним дисбалансом внаслідок термічного опіку щитоподібної залози [19].

Відзначимо, що виражене накопичення проміжних продуктів ліпопероксидації та відповідне пригнічення активності антиоксидантних ферментів в крові та еритроцитах при ХНС на тлі гіпотиреозу висвітлює тяжкість стрес-спричиненого ураження організму при гіпофункції щитоподібної залози. В такому випадку зрозумілими є гормональні порушення в організмі, а також патоморфологічні внутрішньопаренхіматозні зміни безпосередньо в щитоподібній залозі [20, 21], що додатково висвітлює формування патологічної дезінтеграції органів та систем органів в якості провідного патогенетичного механізму при ХНС на тлі гіпофункції залози внутрішньої секреції [22].

Резюмуючи, відзначимо провідне патогенетичне значення активації процесів перекисного окислення ліпідів та пригнічення активності антиоксидантних ферментів при ХНС у щурів з гіпофункцією щитоподібної залози, а також залучення до патогенетичних механізмів ураження за модельних умов клітин крові. Такі дані, на нашу думку, слід враховувати при намаганнях розробки нових схем комплексної фармакологічної корекції

стрес-обумовлених станів при виснаженні енергетичних та/або ендокринних резервів організму.

**Висновки.** У щурів з хронічним непередбачуваним стресом на тлі гіпотиреозу рееструються виражені порушення активності функціональної системи «перекисне окислення ліпідів – антиоксидантний захист».

Відзначені порушення активності системи ліпопероксидації проявлялися накопиченням продуктів ліпопероксидації та одночасним пригніченням активності каталази та СОД в крові та в еритроцитах тварин.

Тотожний характер накопичення недоокислених речовин та зменшення активності антиоксидантних ферментів в крові та в еритроцитах щурів за умов досліду вказує на триваючий пероксидний патогенетичний механізми гибелі клітин при хронічному стресі при редукованій функціональній активності щитоподібної залози.

Додатковим доказом виснаження внутрішніх резервних можливостей організму вважаємо короткий термін (протягом 7 діб) реалізації прооксидантної активності крові та еритроцитів при хронічному непередбачуваному стресі на тлі гіпотиреозу. Активність каталази та СОД була зменшеною протягом 14 діб, але й цей термін є скороченим.

Виражене накопичення проміжних продуктів ліпопероксидації та відповідне пригнічення активності антиоксидантних ферментів в крові та еритроцитах при хронічному непередбачуваному стресі на тлі гіпотиреозу висвітлює тяжкість стрес-спричиненого ураження організму при гіпофункції щитоподібної залози.

Доведено провідне патогенетичне значення активації процесів перекисного окислення ліпідів та пригнічення активності антиоксидантних ферментів при хронічному непередбачуваному стресі у щурів з гіпофункцією щитоподібної залози, а також залучення до патогенетичних механізмів ураження клітин крові.

#### **Література/References:**

1. Воробьева Т. М. Системно-биологические аспекты исследования стресса. Стресс и адаптация. Кишинев: Штиница, 1978: 17. (In Russian). [Vorobyova T.M. *Systemic biological aspects of stress research. Stress and adaptation. Chisinau: Shtiintsa, 1978: 17*].
2. Bisht K, Sharma K, Tremblay M. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiology of Stress*. 2018; 9: 9–21.
3. Calcia MA, Bonsall DR, Bloomfield PS, Selvaraj S, Barichello T, Howes OD. Stress and neuroinflammation: A systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016; 233: 1637–1650.
4. Iatsyna OI, Vastyanov RS, Savytska IM, Vernygorodskiy SV. The experimental modelling of stress urinary incontinence. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(6): 486-494.
5. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. *Physiology*. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.
6. Nicolaidis NC, Kyratzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015; 22(1-2): 6-19.
7. Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol*. 2016; 6(3): 1387-1428.
8. Pondeljak N, Lugović-Mihčić L. Stress-induced Interaction of Skin Immune Cells, Hormones, and Neurotransmitters. *Clin Ther*. 2020; 42(5): 757-770.
9. Tiron OI, Vastyanov RS, Shapovalov VYu, Yatsyna OI, Kurtova MM. Pathophysiological mechanisms of thyroid gland hormonal dysregulation during experimental thermal exposure. *World of Medicine and Biology*. 2022; 4(82): 246-251.
10. Wodzicka-Tomaszewska M, Stelmasiak T, Cumming RB. Stress by immobilization, with food and water deprivation, causes changes in plasma concentration of triiodothyronine, thyroxine and corticosterone in poultry. *Aust J Biol Sci*. 1982; 35(4): 393-401.
11. Zufry H, Rudijanto A, Soeatmadji DW, Sakti SP, Munadi K, Sujuti H, Mintaroem K. Effects of mobile phone electromagnetic radiation on thyroid glands and hormones

- in *Rattus norvegicus* brain: An analysis of thyroid function, reactive oxygen species, and monocarboxylate transporter 8. *J Adv Pharm Technol Res.* 2023; 14(2): 63-68.
12. Сароян М.Ю., Худавердян А.Д., Худавердян Д.Н. Влияние психоэмоционального стресса на содержание тироксина и соматотропного гормона в крови беременных крыс и их потомства. Биологический журнал Армении. 2014; 4 (66): 11–16. (In Russian) [*Saroyan M.Yu., Khudaverdyan A.D., Khudaverdyan D.N. The influence of psycho-emotional stress on the content of thyroxine and somatotrophic hormone in the blood of pregnant rats and their descendents. Biological Journal of Armenia. 2014; 4 (66): 11–16*].
13. Langer P, Földes O, Kvetnanský R, Culman J, Torda T, El Daher F. Pituitary-thyroid function during acute immobilization stress in rats. *Exp Clin Endocrinol.* 1983; 82(1): 51-60.
14. Al-Hashem F, Alkhateeb M, Al-Ani B, Sakr H, Khalil M. Exhaustive exercise and vitamins C and E modulate thyroid hormone levels at low and high altitudes. *EXCLI J.* 2012; 11: 487-494.
15. Atici E, Menevse E, Baltacı AK, Mogulkoc R. Both experimental hypothyroidism and hyperthyroidism increase cardiac irisin levels in rats. *Bratisl Lek Listy.* 2018; 119(1): 32-35.
16. Шнайдер С.А., Савицький І.В. Гормональне забезпечення хронічного стресу при гіпо- та гіперфункції щитоподібної залози. Вісник морської медицини. 2023; 4(101): 116-125. (In Ukrainian). [*Schnaider S.A., Savytskyi I.V. Hormonal maintenance of chronic stress in hypo- and hyperfunction of the thyroid gland. Journal of Marine Medicine. 2023; 4(101): 116-125*].
17. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. Лаб. дело. 1998; 11: 41-46. (In Russian). [*Andreeva L.I., Kozhemyakin L.A., Kishkun A.A. Modification of the method for determining lipid peroxides in the thiobarbituric acid test. Lab. case. 1998; 11:41-46*].
18. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Современные методы в биохимии. М : Медицина, 1977: 66-68. (In Russian). [*Stalnaya I.D., Garishvili T.G. Modern methods in biochemistry. M: Medicine, 1977: 66-68*].
19. Тирон О.І., Вастьянов Р.С. Залучення пероксидних механізмів до патогенезу дисфункції щитоподібної залози при опіковій хворобі. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023; 1-2(71-72): 203-217. (In Ukrainian). [*Tiron O.I., Vastyanov R.S. Involvement of peroxide mechanisms in the pathogenesis of thyroid gland dysfunction in burn disease. Actual problems of transport medicine. 2023; 1-2(71-72): 203-217*].
20. Tiron OI. Features of morphological changes in the thyroid gland of white male rats 1 day after thermal trauma of the skin on the background of the introduction of 0.9 % NaCl solution. *Biomedical and Biosocial Anthropology.* 2019; 37: 55-59.
21. Tiron OI, Stetsenko AV, Yatsyna OI, Zayats LM, Kolotvin AO, Shumilina KS. The morphological changes of the white rats' thyroid gland 21 days after experimental thermal burn injury under NaCl systemic administration. *World of Medicine and Biology.* 2022; 2(80): 237-241.
22. Вастьянов Р.С., Стоянов А.Н., Бакуменко И.К. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2015: 169. (In Russian). [*Vastyanov R.S., Stoyanov A.N., Bakumenko I.K. Systemic pathological disintegration in chronic cerebral ischemia. Experimental and clinical aspects. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2015: 169*].

#### **Внесок авторів/ authors' contribution:**

Концептуалізація (Савицький І.В., Гавриченко Д.Г.), методологія (Савицький І.В., Комлевой О.М.), формальний аналіз (Гончарова Л.В.), керування даних (Дімова А.А., Федоренко Т.В.), формування висновків (Гавриченко Д.Г., Федоренко Т.В.), написання статті (Гончарова Л.В., Дімова А.А.). Всі автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

#### **Фінансування /Funding:**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

#### **Заява про доступність даних / Data Availability Statement**

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

**Подяка /Acknowledgments**

Автори висловлюють подяку за сприяння написанню роботи науковим колективам своїх закладів

**Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла до редакції 15.03. 2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

UDC 618.36-06: 616.98: 578.834COVID-19: 618.2]-091.8  
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.11099746>

*Manasova G. S., Stasii Ya. A., Sytnikova V. A.*

**COMPARATIVE ANALYSIS OF HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF “POST-COVID” PLACENTAS AND PLACENTAS OF HEALTHY WOMEN WITH PHYSIOLOGICAL COURSE OF PREGNANCY**

The Odessa National Medical University

**Authors' Information**

Gulsym S. Manasova – <http://orcid.org/0000-0002-1600-5215>

Yana A. Stasii – <http://orcid.org/0000-0003-2623-860X>

Varvara A. Sytnikova – <http://orcid.org/0000-0002-2111-669X>

**Summary.** Manasova G. S., Stasii Ya. A., Sytnikova V. A. **COMPARATIVE ANALYSIS OF THE HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF “POST-COVID” PLACENTAS AND PLACENTAS OF HEALTHY WOMEN WITH A PHYSIOLOGICAL COURSE OF PREGNANCY.** – *The Odessa National Medical University; e - mail: [gulsymmanasova@gmail.com](mailto:gulsymmanasova@gmail.com).* The impact of COVID-19 on the course of pregnancy and perinatal outcomes continues to be actively studied, and one of the directions is the study of the morphology of the placental complex. We studied the histopathological features of “post-Covid” placentas (n = 58) in comparison with the placentas of healthy women (n = 40), taking into account the recommendations of the Amsterdam Placental Workshop Group. A clinical examination of women was carried out on the basis of the “Maternity Hospital No. 2” (Odessa), and a pathomorphological examination was carried out at the Odessa Regional Pathological Bureau. In “post-Covid” placentas, signs of maternal vascular malperfusion (OR = 21.722, 95%CI 7.409 63.684, P <.05) and “silent” hemodynamic disorders in both the maternal and fetal sections were significantly more often detected (OR = 6.506, 95% CI 2.370 17.858, P<.05). Signs of chronic inflammatory pathology were also revealed (lymphoid infiltration of the fetal membranes - F = 0.5807, OR = 1.458, 95%CI 0.458 81.777, P <.05). The identified features of “post-Covid” placentas are not specific: general possible hypoxia and tissue hypoperfusion under the conditions of a systemic inflammatory process in the mother, can affect the morpho-functional state of the placenta. Further research is required to understand how these placental features may influence perinatal pregnancy outcomes and long-term outcomes in children.

**Key words:** COVID-19, placenta’s histopathological feature, physiological course of pregnancy.

**Реферат.** Манасова Г. С., Стасій Я. А., Ситнікова В. А.. **ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ГІСТОПАТОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ «ПОСТКОВІДНИХ» ПЛАЦЕНТ ТА ПЛАЦЕНТ ЗДОРОВИХ ЖІНОК З ФІЗІОЛОГІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ВАГІТНОСТІ.** – Одеський національний медичний університет. Вплив COVID-19 на перебіг вагітності та перинатальні результати продовжує активно вивчатися, одним із напрямків є дослідження морфології плацентарного комплексу. Ми вивчали гістопатологічні особливості «постковідних» плацент (n = 58) у порівнянні з плацентами здорових жінок (n = 40), враховуючи рекомендації Amsterdam Placental Workshop Group. Диспансерне обстеження жінок проводилось на базі «Пологового будинку № 2» (м. Одеса), а патоморфологічне

обстеження – в Одеському обласному патологоанатомічному бюро. У «постковідних» плацентах достовірно частіше виявлялися ознаки мальперфузії судин матері (OR = 21,722, 95% CI 7,409 63,684, P <.05) і «німих» гемодинамічних розладів як у материнській, так і в плодовій частинах (OR = 6,506, 95% ДІ 2,370 17,858, P<0,05). Виявлено також ознаки хронічної запальної патології (лімфоїдна інфільтрація плодових оболонок - F = 0,5807, OR = 1,458, 95% ДІ 0,458 81,777, P <.05). Виявлені ознаки «постковідних» плацент неспецифічні: загальна можлива гіпоксія та гіпоперфузія тканин за умов системного запального процесу у матері можуть впливати на модрофункціональний стан плаценти. Потрібні подальші дослідження, щоб зрозуміти, як ці особливості плаценти можуть впливати на перинатальні результати вагітності та віддалені результати у дітей.

**Ключові слова:** COVID-19, патогістологічні особливості плаценти, фізіологічний перебіг вагітності.

## Introduction

Acute respiratory coronavirus infection COVID-19, despite certain advances in treatment and prevention, continues to spread and is accompanied by a wide range of clinical manifestations. Epidemiological and genetic changes of the SARS-CoV-2 coronavirus from the moment of aggravation to the present have generally led to milder symptoms of acute respiratory viral infection (ARVI), which, however, can be accompanied by a severe course with multiple organ failure and death [1].

The influence of SARS-CoV-2, an associated coronavirus infection, on the course of pregnancy and the condition of the intrauterine fetus and newborn remains the subject of debate, although the dominant opinion is that COVID-19 is more severe in pregnant women compared to non-pregnant ones, in particular, we are talking about a higher incidence of preeclampsia, premature birth, and stillbirth. These patients are more likely to require intensive care (IC) compared to non – infected women [2, 3, 4].

During physiological pregnancy, the placental barrier strictly regulates the exchange of endogenous and exogenous materials between mother and fetus, including protecting the fetus from mother's infections and diseases [5].

The main structural element and regulator of the formed placenta functions is the syncytiotrophoblast lining the villi. It is the syncytiotrophoblast and the endothelium of the fetal capillaries, separated by a thin interstitium, constitute a multilayer membrane that provides the barrier function of the placenta. This specialized barrier not only separates the intervillous space of the mother and the fetal circulation, but is also responsible for the selectivity and regulation of the rate of transplacental transport. It also plays a key role in autophagy and the prevention of the movement of pathogens from the maternal to the fetal circulation, including in the resistance of the placental-fetal unit to viral infections. Aberrant changes in its structure and function lead to vascular and metabolic disorders in the maternal (maternal vascular malperfusion - MVM) and/or fetal (fetal vascular malperfusion - FVM) parts with subsequent pregnancy complications [6, 7].

Studies of “post-Covid” placentas have shown the presence of certain nonspecific inflammatory, thrombotic and vascular changes, which are also found in the case of other pathologies [8]. This suggests that SARS-CoV-2 is an associated acute respiratory viral infection (SARS-CoV -2 – associated ARVI) not only causes certain changes in the placenta, but can also lead to unfavorable perinatal outcomes and long-term multisystem defects in children exposed to intrauterine influence of coronavirus infection.

Morphological changes in “Covid” placentas can be characterized by both maternal and fetal vascular malperfusion [9].

Currently, knowledge about “post- Covid” placentas with a description of the histomorphological features of this provisional organ during SARS-CoV-2 continues to be accumulated. Studying the course of the disease itself and structural and functional changes in the placenta, as well as the impact that these changes on the course and outcome of pregnancy, continues to remain a high priority. These studies and the knowledge gained are of decisive medical and social importance for pregnant women and their children, not only at the end of pregnancy, but also in the long term [10].

**The purpose:** to perform a comparative research of the morphohistological features of the

placentas of women who had COVID-19 during pregnancy (“post-Covid” placentas) and the placentas of conditionally healthy women.

**Materials and methods.** During a cross-sectional descriptive cohort study, the placentas of 58 women who had COVID-19 coronavirus infection during pregnancy were studied (main group); The control group included 40 conditionally healthy women with a physiological pregnancy.

The study was conducted in accordance with the standards of good clinical practice (approved by the Bioethics Commission of the Odessa National Medical University) and the requirements of the Declaration of Helsinki.

All patients signed informed consent to participate in the study. The work is part of the scientific theme of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Odessa National Medical University “The latest therapeutic, diagnostic and preventive approaches to diseases of the female reproductive system and high-risk pregnancy”, registration No 0122 U201370.

Clinical observation and examination of the women was carried out from 01.11.2021 until 12.31.2022 on the basis of the “Maternity Hospital No. 2” of the Odessa City Council. The latter is a 2nd level institution for the provision of obstetric and gynecological care, one of its units a hospital base for providing medical care to pregnant women diagnosed with COVID-19, residents of Odessa city and the Odessa region.

The main group included pregnant women hospitalized for delivery with a diagnosis of COVID-19 at the time of admission or undergoing hospital treatment due to SARS-CoV-2-ac. ARVI in the first or second trimester of pregnancy, i.e. those who had a confirmed “Covid” history. Patients were excluded from the control group if they had extragenital pathology (preeclampsia, fetal growth restriction, chronic arterial hypertension, diabetes, coagulopathy or thrombophilia), which could affect the anatomical and functional features of the placenta.

To verify COVID-19, at the first stage, a rapid test for coronavirus was performed in the emergency department of the maternity hospital, based on the detection of the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein (antigen) in a smear-scraping from the back wall of the pharynx and nose using the ICA method (immunochromatographic analysis). The final diagnosis of COVID-19 was based on detection of SARS-CoV-2 virus RNA using real-time polymerase chain reaction (PCR). Selection of samples (swabs and scrapings from the back wall of the pharynx and nose) for testing using the PCR method and transportation to a certified laboratory was carried out in accordance with the requirements of regulatory documents of the Ministry of Health of Ukraine.

The severity of the disease was classified based on the order of the Ministry of Health of Ukraine dated March 28, 2020 No 722 “Organization of medical care for patients with coronavirus disease (COVID-19)” with amendments dated January 7, 2021 No. 10 “On approval of Amendments to the Standards of Medical Care “Coronavirus Disease ( COVID-19).” Before hospitalization in the maternity hospital, pregnant women, according to the patient route developed by the Department of Health of the Odessa City Council, underwent an X-ray or CT examination of the chest organs in a multidisciplinary hospital.

The study analyzed data on clinical manifestations, maternal and perinatal outcomes. All patients underwent a standard general clinical examination (general blood and urine tests, etc.), as well as the level of D-dimers, C-reactive protein in the blood (quantitative method), biochemical blood test (bilirubin and its fractions, protein, creatinine, urea, etc.).

The placentas of both groups patients after childbirth were sent for macroscopic and microscopic histopathological examination to the Odessa Regional Pathanatomical Bureau (in accordance with an agreement with this enterprise) after preliminary fixation in a 10% formalin solution. Morphological examination of placentas was carried out taking into account the requirements of regulatory documents of the Ministry of Health of Ukraine. To describe histopathological changes, the recommendations of the Amsterdam consensus statement of the International Federation for the Study of the Placenta were used [11].

After macroscopic assessment and morphometry, pieces of placental tissue were taken for microscopic examination - 8 points from each placenta (areas measuring 1\*1 cm; 2 sites from the central, paracentral and marginal parts of the placenta, 1 strip of fetal membranes 8 cm long, 1 piece of umbilical cord. The material was fixed in a 10% formalin solution, dehydrated in 4 solutions of alcohols of various concentrations, in 2 solutions of chloroform of various

concentrations, then in 2 containers of paraffin with base wax. Sections were prepared on a sled microtome, stained with hematoxylin-eosin, covered with polystyrene and examined at magnifications 10 x 10, 10 x 20 and 10 x 40; LEICA DMIS microscope was used.

Statistical assessment of the research results, including descriptive statistics, calculation of the relative extensive percentage indicator, was carried out using the licensed programs “Microsoft Excel” and “Social Science Statistics” (<https://www.socscistatistics.com/tests>); Fisher's exact test, chi-square test ( $\chi^2$ ), odds ratio, calculation of 95% confidence interval and relative risk were also calculated.

**Results.** According to demographic and anthropometric indicators, the groups were homogeneous in terms of basic indicators. All women in both groups were of Slavic ethnicity; According to professional affiliation (mental labor, physical labor, housewives:  $\chi^2 = 1.3676$ ,  $p = 504703$ ,  $p > .05$ ), no significant differences were found between pregnant women in the surveyed groups.

The average age of women was  $29.21 \pm 4.3$  vs  $30.35 \pm 3.12$  years in the main and control groups ( $t = 0.21$ ,  $p = 0.830553$ ). Rural women in the main group accounted for 34.45% ( $n = 20$ ), and the urban ones – 65.51% ( $n = 38$ ) versus 20% ( $n = 8$ ) and 80% ( $n = 32$ ) – in the control group ( $F = 0.17198$ ,  $RR = 0.82$ ,  $OR = 0.475$ , 95% CI 0.185 1.222,  $p > .05$ ).

The average BMI in the main group was greater than in the control group ( $27.32 \pm 4.48$  vs  $22.8 \pm 2.30$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = .000023$ ,  $p < 0.05$ )

Most of the women from the main group fell ill with COVID-19 in the 3rd trimester of pregnancy - 65.51% (38 persons), in the 2nd trimester - 25.86% (15 persons), in the 1st trimester only 8.62% (5 persons) (Fig. 1). The average gestational age is  $29.6 \pm 9.1$  weeks. The difference in the incidence rate depending on the stage of pregnancy was significant for each trimester ( $f = 148.38358$ ,  $p < .00001$ ).

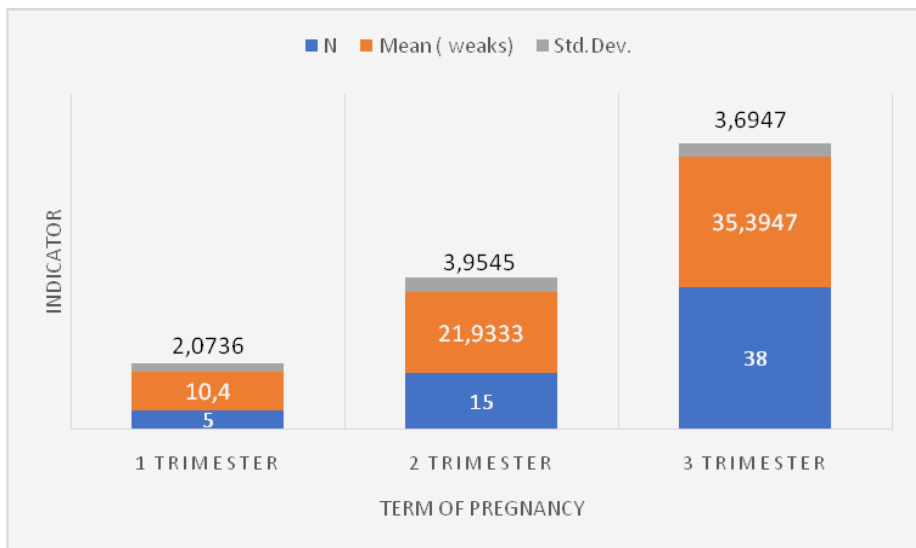


Fig.1. Incidence of COVID-19 in pregnant women by trimester of pregnancy

When analyzing the timing of pregnancy completion in groups, attention is drawn to the high frequency of both premature births (main group: 9 ( 15.51% ) vs control group: 2 ( 5%) and cases of termination of pregnancy in the 2nd trimester (main group: 3 (5.17%) in women with “Covid” history ( $RR=4.14$ ,  $OR=4.957$ , 95%CI 1.044 25.526), as well as a higher frequency of abdominal delivery ( $OR =1.638$ , 95% CI 0.522 5.144).

Macroscopic characteristics of the placentas in the groups did not show significant differences between the groups (Table 1).

Table 1

Morphometric and macroscopic features of post-covid placentas and placentas of healthy pregnant women

Variable	Main group, n=58	Control group, n = 40	P value
Placental weight (g), (M ±σ)	433.79 ± 106.12	493.32 ± 74.07	t=0.46, p=0.646568
<b>Cord insertion</b>			
Central, (n, %)	15 (25.6)	9 (22.5)	F=0.81281, p >0.05
Eccentric, (n, %)	40 (68.9)	29 (72.5)	F =0.82286, p >0.05
Marginal, (n, %)	3 (5.17)	2 (5)	F =1, p >0.05
<b>Structural features of the umbilical cord</b>			
Hypercoil, (n, %)	8 (13.79)	6 (15)	F = 1, p >0.05
Lack of Wharton' jelly, (n, %)	10 (17.24)	3 (7.5)	F = 0.22901

The differences between the groups in the degree of placenta maturity were significant:  $\chi^2$  test (1, N = 98) = 32.99, p = 0.00001 (Table 2).

Table 2

Characteristics of placentas according to the degree of maturity in pregnant women with a "Covid" history and in apparently healthy pregnant women

	Morphologically mature placenta	Morphologically immature placenta	Dissociated maturation of the chorion	Pathological immaturity of the placenta	Row Totals
<b>Pregnant women with "COVID" anamnesis</b> (abs. N, expected N, $\chi^2$ criterion)	9 (21.31) [7.11]	3 (4.14) [0.32]	32 (21.31) [5.37]	14 (11.24) [0.68]	N = 58
<b>Healthy pregnant women</b> (abs. N, expected N, $\chi^2$ criterion)	27 (14.69)[10.31]	4 (2.86) [0.46]	4 (14.69) [7.78]	5 (7.76) [0.98]	N = 40
<b>Column Totals</b>	36	7	36	19	<b>98 (Grand Total)</b>

Histological characteristics of the placentas indicated the presence of certain statistically significant distinctive features in the placentas of women with a "Covid" history; where the main changes concerned the maternal part of the uteroplacental system (Table 3). In "post-Covid" placentas, pseudoinfarctions, "white" placental infarctions were detected with a significantly higher frequency (OR = 8.037, 95%CI 2.758 23.423, p<.05), as well as agglutination of the villous chorion with an increase in the number of syncytial nodules (OR = 21.722, 95%CI 7.409 63.684, p<.05). Fetal vascular malperfusion was evidenced by the presence of crowded avascular or hypovascular villi in the placentas of women in the main group (F = 0.0097, p<.05); this pattern was not found in the control group. Among other pathological patterns, the most significant are hemodynamic disorders in the maternal and fetal sections (OR = 6.506, 95%CI 2.370 17.858, p <.05.) in the form of congestion of the villous vessels, hemorrhages in the intervillous space, in the decidua plate, in the fetal membranes and in Wharton's jelly umbilical cord (OR = 10.174, 95%CI 1.266 4.645, P>.05).

Table 3

Pathological patterns of the placenta in pregnant women with a “covid” history and in relatively healthy women with a physiological course of pregnancy

Indicator	Main group, n= 58		Control group, n = 40		P value
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
<b>Maternal Vascular Malperfusion - MVM</b>					
Villous infarction (pseudo-infarction, white infarction)	31	53.45	5	12.5	F=0, p<.05, OR = 8.037, 95%CI 2.758 23.423
Agglutination of villi with a large number of costistincytial cells	46	79.31	6	15	F < 0.00001, p<.05 OR=21.722, 95%CI 7.409 63.684
Decidual arteriopathy	4	6.90	3	7.5	X <sup>2</sup> (1, N = 98) = 0.013, p =.909233. F=1, p >.05
<b>Fetal Vascular Malperfusion – FVM</b>					
Accumulated vascular/hypovascular villi	5	8.62	0	0	F = 0.0097, p<.05
Hyperspiral umbilical cord	4	6.90	0	0	F=0.1428, p>.05.
Chorangiosis (compensatory villous angiomas)	14	24.14	6	15	X <sup>2</sup> (1, N = 98) = 1,217; p = .269953, F=0.3164, p >.05, OR =1.803, 95%CI 0.627 5.183
<b>Acute inflammatory pathology (AIP), including maternal or fetal inflammatory reaction</b>					
Serous basal deciduitis, Parietal amnionitis	12	20.69	4	10	F= 0.1789, p>.05 RR = 2.07, OR = 2.348, 95%CI 0.698 7.895
Unevenly expressed polymorphoclitin infiltration of fetal membranes	5	8.62	3	7.5	F=1, P >.05
<b>Chronic inflammation pathology (CIP), including chronic inflammation or low-grade chronic deciduitis with plasmatic cells</b>					
Lymphoid infiltration of fetal membranes	10	17.24	5	12.5	F=0.5807, P <.05 RR = 1.35, OR =1.458, 95%CI 0.458 81.777
<b>Other pathological patterns of placenta</b>					
Deposition of calcium salts in villi	18	31.03	10	25	F=0.65, RR=1.24, OR = 1.35, 95%CI 0.545 3.342
Bleeding in Wharton’s jelly	12	20.69	1	2.5	F=0.0129, P >.05 OR =10.174, 95%CI 1.266 4.645
Hemodynamic impairment	31	53.45	6	15	F=0.0001, p < .05. OR =6.506, 95%CI 2.370 17.858
Intervillous thrombosis	12	20.69	10	25	F=0.6307, p >.05.
Increase in perivillous fibrin	12	20.69	5	12.5	F=.08184, p>.05
Swelling of Wharton’s jelly	17	29.31	10	25	F=.08184. p > .05.

*Note.* Hemodynamic disturbances: congestion of villous vessels (26 – main group), presence of blood in the intervillous space (18 – main group), hemorrhage in the basal lamina (11 – main group, 1 – control group), hemorrhage in the fetal membranes (19 – main group, 4 – control group). Level of significance <0.05.

## High Lights

The structural features of “post-Covid” placentas are characterized by the presence of histological changes compared to the placentas of relatively healthy women with a physiological pregnancy.

The most significant histological patterns include maternal vascular malperfusion and hemodynamic disturbances in the maternal and fetal placentas, but they are not specific.

## Discussion

The risks of multiple organ pathological changes development, typical for COVID-19 during pregnancy can be critically high due to disruption of the barrier function of the placenta involved in the systemic inflammatory process [1, 4, 7].

Most viral infections are characterized by the ability of the virus to overcome the placental barrier and infect the intrauterine fetus, often with the development of a generalized inflammatory process and pronounced clinical and morphological manifestations up to its intrauterine death [12, 13]. As for coronavirus infection, the question of violation of the placental barrier and damage to the placenta remains debatable [8, 14, 15], which became the rationale for our study. During the work, the pathohistological patterns of “post-Covid” placentas were studied in comparison with those in the placentas of apparently healthy women with a physiological course of pregnancy.

According to the results of the study, the general morphometric and macroscopic characteristics of the placentas in the groups did not have significant differences in placental mass, location or structure of the umbilical cord, which is consistent with the data of Corbetta-Rastelli CM et al. (2023) and contradicts the study of Radan A Petal (2022), who identified a lower weight of “post-Covid” placentas and believe that the risk of low placental weight does not depend on the stage of pregnancy with infection occurred [16]. It is known that there is a positive correlation between the weight of the placenta and the weight of newborns, which, as the gestation period increases, changes towards a decrease in the placental-fetal ratio [17]. It is likely that the impact of coronavirus infection is not always accompanied by a decrease in placenta’s weight and violation of its functional properties, which can be explained by the peculiarities of its hormonal and biochemical function [18].

When analyzing the degree of placenta’s maturity, we revealed the presence of significant differences in the groups. In healthy women, a morphologically mature placenta was determined 4.35 times more often than in the “Covid” group (67.5% vs 15.51%); whereas dissociated chorion maturation (DCM) was observed 5.6 times more in women of the main group (55.17% vs 10%), and pathological immaturity of the placenta was 1.93 times more often (24.14% vs 12.5%).

According to some data, DCM and pathological immaturity of the villi may be associated with the risk of intrauterine growth retardation and fetal death, with metabolic disorders in the mother, obesity and other pathological conditions [19, 20]. In general, most researchers note that the interpretation of the morphology of villous maturation, therefore, chorion is quite subjective.

In our study, with a variant of DCM, pathologist had described that along with normal terminal villi, there are areas of embryonic villi and small fibrin thrombi in the placentas intervillous space. Moderate villous angiomatosis, numerous syncytial nodules, as well as hemodynamic disturbances in the form of congestion of villous vessels, focal hemorrhages in the chorionic plate, in the fetal membranes and Wharton's jelly of the umbilical cord were also revealed.

The described changes are not specific and it can probably be assumed that SARS-Cov-2 associated viremia may act as a possible trigger for increased cytokine production with the development of generalized endotheliopathy, which can occur directly in the placenta or be caused by hypoxemia in the mother [9]. The likelihood of the intrauterine fetus damage most likely depends on the severity of the disease and the development of multiple organ failure syndrome, which also involves the placenta.

We also found that the longer the pregnancy, the greater is the likelihood of COVID-19 morbidity. In the 3rd trimester, the incidence is 3 times higher than in the 1st trimester, and 2 times higher compared to the 2nd trimester, which is consistent with the findings of Corbetta-Rastelli CM et al., (2023) [8]. This fact can be explained by physiological changes in the ratio of the chest and abdominal organs as pregnancy progresses and the growth of the uterus with corresponding changes in the respiratory volume of the lungs.

According to our results, the most common histological pattern of “post-Covid” placentas is MVM (pseudoinfarctions, villous agglutination, increased number of syncytial nodules). In this group it was detected 4.3 times more often than in the control group. Lin R. et al. (2023) noted the presence of MVM in 27.1% of studies and did not find a relationship between the gestational age of infection and changes in the placenta, and Corbetta-Rastelli CM et al. (2023) concluded that the most severe malperfusion of the maternal part of the placental circulation is observed with infection in the second and third trimesters of pregnancy (69% of 131 patients) [8]. According to Garg R. et al. (2023), signs of MVM in the form of an increase in the number of syncytial nodes and fibrinoid necrosis were observed in 100% of “Covid” placentas [21]. It can probably be assumed that MVM reflects a maternal systemic inflammatory process, which may be limited by the placental barrier, since the frequency of fetal vascular malperfusion, according to our data, is detected less frequently.

Thus, FVM in the form of clusters of avascular villi was detected in 8.62% of placentas in women from the “Covid” group; they also had compensatory villous angiomatosis or chorangioma 1.6 times more often than in the control group. Literature data suggests a higher incidence of vascular damage to the fetal part of the placenta under conditions of severe COVID-19. Lin R. et al. (2023) reported 15.1%, Patberg ET et al. (2020) reported about 32.5%, Glynn SM et al., (2022) – about 53.8% cases of FVM detection [14, 22, 23]. We assume that it is precisely with the severity of the main disease such a high frequency of damage to the fetal part of the placenta is associated, when we can already talk about damage to the placental barrier.

As for inflammatory reactions in the placentas of women with a “Covid” history, we did not find a significant difference in the frequency of “expected” acute or chronic inflammation, although the probability of inflammation is 2.3 times higher compared to the control group (OR = 2.348. 95% CI 0.698 7.895). According to the literature, signs of inflammation in the form of villitis or eosinophilic T-cell vasculitis or lymphoid infiltration or villitis, rich in plasma cells, etc., in “Covid” placentas are detected in 54.8%–5.2% of the studied placentas [14, 15]. So, the information is quite different, which indicates insufficient knowledge of the problem, including from the point of view of defining the histological picture.

Analysis of other pathological patterns of placentas showed a high probability of metabolic disorders in “Covid” placentas in the form of villous calcification, but this was not a significant pattern, which is consistent with literature data [21, 24]. Placental calcification can be the result of both exposure to infection and hypoxia or systemic stress, the combination of which are inherent in the covid history of the women examined.

The most common pathohistological patterns in the studied “post-Covid” placentas, according to the results of our study, were hemodynamic disorders (hemorrhages), the probability of which was 6.5 times greater compared to healthy pregnant women. These were patterns in the form of congestion of the villous vessels, hemorrhages in the intervillous space, in the basal lamina, in the fetal membranes, as well as in the Wharton’s jelly of the umbilical cord, i.e. we are talking about the involvement of both maternal and fetal structures. Joshi B et al. (2022) in their study (179 participants) also found an increased incidence of retroplacental clots/hemorrhages and attributed this phenomenon to “silent” antepartum hemorrhages caused by COVID-19 [25].

Other authors have also reported a high risk of antenatal (silent) and postnatal bleeding in pregnant women with a history of Covid [26, 27]. This information rather aggravates the problem of treating pregnant women with COVID-19, as it raises doubts about the use of anticoagulants in complex therapy [28]. The detected “silent” antenatal hemorrhages, on the one part, did not seem to lead to the expected negative consequences (placental abruption, intrauterine bleeding) and can be attributed specifically to “findings”; on the other part, generally accepted thromboprophylaxis for COVID-19 can be considered with fear of increasing or provoking massive bleeding during pregnancy or after childbirth.

**Conclusions.** Thus, a comparative morphohistological study of “post-Covid” placentas and placentas of conditionally healthy women with a physiological course of pregnancy allowed us to draw some conclusions.

Histological patterns in “post-Covid” placentas demonstrate a higher prevalence of maternal vascular malperfusion compared to fetal vascular malperfusion, however, these changes are not specific and may not be directly related to COVID-19 infection. No “post-Covid” placentas

were identified “expected” frequency of acute or chronic inflammatory changes.

The systemic inflammatory process and direct maternal hypoxia in the context of COVID-19 may likely contribute to the vulnerability of the placental barrier to both the virus itself and bacterial infection. Hypoperfusion/ischemia/hemorrhage, nonspecific inflammatory changes in the placental complex under these conditions may indicate activation of the nonspecific humoral immune system and affect the morpho-functional state of the placenta. Further research is required, including the study the hemodynamic and metabolic characteristics of the utero-placental-fetal system to obtain an evidence base and optimize the management of pregnant women with a “Covid” history.

#### **Authors Contributions**

Authors declare about equal contribution.

#### **Funding**

This study had was not funded from outside.

#### **Institutional Review Board Statement**

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of the Odessa National medical University (7/119/2018, 27 December 2018).

#### **Informed Consent Statement**

Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

#### **Data Availability Statement**

The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

#### **Conflicts of Interest**

The authors declare no conflict of interest.

#### **Reference**

1. Meyyazhagan A., Pushparaj K., Balasubramanian B., Kuchi Bhotla H., Pappusamy M., Arumugam V.A., Easwaran M., Pottail L., Mani P., Tsibizova V., et al. COVID-19 in pregnant women and children: Insights on clinical manifestations, complexities, and pathogenesis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2022;156:216–224. doi: 10.1002/ijgo.14007.
2. Савчук, Т. (2023). Патоморфологічні зміни плаценти при антенатальній асфіксії плода, асоційовані з коронавірусною хворобою (COVID-19) у вагітних. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (3), 44–51. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2023.283322>
3. Santa S, Doku DA, Olwal CO, Brown CA, Tagoe EA, Quaye O. Paradox of COVID-19 in pregnancy: are pregnant women more protected against or at elevated risk of severe COVID-19? *Future Microbiol.* 2022 Jul;17:803-812. doi: 10.2217/fmb-2021-0233. Epub 2022 May 5. PMID: 35510478; PMCID: PMC9070559.
4. Wei S.Q., Bilodeau-Bertrand M., Liu S., Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2021;193:E540–E548. doi: 10.1503/cmaj.202604.
5. Blundell C, Tess ER, Schanzer AS, Coutifaris C, Su EJ, Parry S, Huh D. A microphysiological model of the human placental barrier. *Lab Chip.* 2016 Aug 2;16(16):3065-73. doi: 10.1039/c6lc00259e. PMID: 27229450; PMCID: PMC4970951.
6. Spencer RN, Carr DJ, David AL. Treatment of poor placentation and the prevention of associated adverse outcomes--what does the future hold? *Prenat Diagn.* 2014 Jul;34(7):677-84. doi: 10.1002/pd.4401. Epub 2014 May 29. PMID: 24799349; PMCID: PMC4265258.
7. Prochaska E, Jang M, Burd I. COVID-19 in pregnancy: Placental and neonatal involvement. *Am J Reprod Immunol.* 2020 Nov;84(5):e13306. doi: 10.1111/aji.13306. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32779810; PMCID: PMC7404599.
8. Corbetta-Rastelli CM, Altendahl M, Gasper C, Goldstein JD, Afshar Y, Gaw SL. Analysis of placental pathology after COVID-19 by timing and severity of infection. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023 Jul;5(7):100981. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.100981. Epub 2023 Apr 23. PMID: 37094637; PMCID: PMC10122562.

9. Suhren JT, Meinardus A, Hussein K, Schaumann N. Meta-analysis on COVID-19-pregnancy-related placental pathologies shows no specific pattern. *Placenta*. 2022 Jan;117:72-77. doi: 10.1016/j.placenta.2021.10.010. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34773743; PMCID: PMC8525005.
10. Heeralall C, Ibrahim UH, Lazarus L, Gathiram P, Mackraj I. The effects of COVID-19 on placental morphology. *Placenta*. 2023 Jul;138:88-96. doi: 10.1016/j.placenta.2023.05.009. Epub 2023 May 18. PMID: 37235921; PMCID: PMC10191727.
11. Khong TY, Mooney EE, Arieli, Balmus NC, Boyd TK, Brundler MA, Derricott H, Evans MJ, Faye-Petersen OM, Gillan JE, Heazell AE, Heller DS, Jacques SM, Keating S, Kelehan P, Maes A, McKay EM, Morgan TK, Nikkels PG, Parks WT, Redline RW, Scheimberg I, Schoots MH, Sebire NJ, Timmer A, Turowski G, vander Voorn JP, van Lijnschoten I, Gordijn SJ. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Jul;140(7):698-713. doi: 10.5858/arpa.2015-0225-CC. Epub 2016 May 25. PMID: 27223167.
12. Racicot K, Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J Clin Invest*. 2017 May 1;127(5):1591-1599. doi: 10.1172/JCI87490. Epub 2017 May 1. PMID: 28459427; PMCID: PMC5409792.
13. Narang K, Cheek EH, Enninga EAL, Theiler RN. Placental Immune Responses to Viruses: Molecular and Histo-Pathologic Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 13;22(6):2921. doi: 10.3390/ijms22062921. PMID: 33805739; PMCID: PMC7998619.
14. Lin R, Forquer H, Cviko-Pajt A, Schauer GM, Abellar RG, Hedderson M, Kuzniewicz MW, Greenberg MB. Placental Histopathologic Findings of a Large Cohort of Patients With SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy. *Int J Gynecol Pathol*. 2023 Nov 1;42(6):589-596. doi: 10.1097/PGP.0000000000000940. Epub 2023 Jan 25. PMID: 36811836.
15. Smithgall MC, Murphy EA, Rand S, Sukhu A, Singh S, Schatz-Siemers N, Matrai C, Tu J, Salvatore CM, Prabhu M, Permar S, Riley LE, Robinson BD, Baergen RN, Yang YJ. Placental pathology, neonatal birth weight, and Apgar score in acute and distant SARS-CoV-2 infection. *J Clin Transl Res*. 2022 Sep 7;8(5):351-359. PMID: 36518545; PMCID: PMC9741934.
16. Radan AP, Baud D, Favre G, Papadia A, Surbek D, Baumann M, Raio L. Low placental weight and altered metabolic scaling after severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 infection during pregnancy: a prospective multicentric study. *Clin Microbiol Infect*. 2022 May;28(5):718-722. doi: 10.1016/j.cmi.2022.02.003. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35150886; PMCID: PMC8828389.
17. Panti AA, Ekele BA, Nwobodo EI, Yakubu A. The relationship between the weight of the placenta and birth weight of the neonate in a Nigerian Hospital. *Niger Med J*. 2012 Apr;53(2):80-4. doi: 10.4103/0300-1652.103547. PMID: 23271851; PMCID: PMC3530253.
18. Mizutani, S., Okano, K., Hasegawa, E., Sakura, H., & Yamada, M. (1981). Aminopeptidase A in human placenta. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Enzymology*, 662(1), 168-170.
19. Siassakos D, Bourne I, Sebire N, Kindinger L, Whitten SM, Battagliano C. Abnormal placental villous maturity and dysregulated glucose metabolism: implications for stillbirth prevention. *J Perinat Med*. 2022 Apr 1;50(6):763-768. doi: 10.1515/jpm-2021-0579. PMID: 35357795.
20. Turowski G, Vogel M. Re-view and view on maturation disorders in the placenta. *APMIS* 2018; 126: 602–612.
21. Garg, R., Agarwal, R., Yadav, D. *et al*. Histopathological Changes in Placenta of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) Infection and Maternal and Perinatal Outcome in COVID-19. *J Obstet Gynecol India* 73, 44–50 (2023). <https://doi.org/10.1007/s13224-022-01666-3>.
22. Patberg ET, Adams T, Rekawek P, Vahanian SA, Akerman M, Hernandez A, Rapkiewicz AV, Ragolia L, Sicuranza G, Chavez MR, Vintzileos AM, Khullar P. Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Apr;224(4):382.e1-382.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.020. Epub 2020 Oct 19. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol*. 2023 Jan;228(1):128. PMID: 33091406; PMCID: PMC7571377.

23. Glynn SM, Yang YJ, Thomas C, Friedlander RL, Cagino KA, Matthews KC, Riley LE, Baergen RN, Prabhu M. SARS-CoV-2 and Placental Pathology: Malperfusion Patterns Are Dependent on Timing of Infection During Pregnancy. *Am J Surg Pathol*. 2022 Jan 1;46(1):51-57. doi: 10.1097/PAS.0000000000001772. PMID: 34310367; PMCID: PMC8662940.
24. Kouba I, Bracero L, Millington K, Blitz MJ. Placental calcifications after coronavirus disease 2019 in first trimester of pregnancy: ultrasound and pathology findings. *Medical Ultrasonography*. 2023 Jun;25(2):233-235. DOI: 10.11152/mu-3753. PMID: 36191249.
25. Joshi, B., Chandi, A., Srinivasan, R., *et al.* (2022). The placental pathology in Coronavirus disease 2019 infected mothers and its impact on pregnancy outcome. *Placenta* 127(1-7). doi:10.1016/j.placenta.2022.07.009.
26. Kalsar P, Datta S, Kalsar A, Kipkoech Kirui B, Kanyike AM. Severe Postpartum Hemorrhage in an Asymptomatic COVID-19 Patient: A Call to Be on Guard. *Int Med Case Rep J*. 2021;14:683-687 <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S334249>.
27. Rosner-Tenerowicz, A., Fuchs, T., Zimmer-Stelmach, A. *et al.* Placental pathology in a pregnant woman with severe COVID-19 and successful ECMO treatment: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth* 21, 760 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04228-z>.
28. Varlas, V.N.; Borş, R.G.; Plotogea, M.; Iordache, M.; Mehedintu, C.; Cirstoiu, M.M. Thromboprophylaxis in Pregnant Women with COVID-19: An Unsolved Issue. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2023, 20, 1949. <https://doi.org/10.3390/ijerph20031949>.

Робота надійшла в редакцію 05.02.2024 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.1-036.12-06:159.944.4]-083”364”  
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967567>

*I. В. Абдуллаєва, Ю. М. Валецький, С. В. Калинчук*

## **ОСОБЛИВОСТІ СЕСТРИНСЬКОГО АМБУЛАТОРНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМИ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВО-СУДИННУ ПАТОЛОГІЮ З УРАХУВАННЯМ НАСЛІДКІВ ПАНДЕМІЇ КОВІД-19 ТА СТАНУ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ В УМОВАХ ВІЙНИ**

КЗВО «Волинський медичний інститут», м. Луцьк

Yurii Valetskyi - <https://orcid.org/0000-0003-1417-7846>

**Summary.** Abdullaeva I. V., Valetskyi Yu. M., Kalinchuk S. V. **FEATURES OF NURSING OUTPATIENT OBSERVATION OF PATIENTS WITH CHRONIC CARDIOVASCULAR PATHOLOGY TAKING INTO ACCOUNT THE CONSEQUENCES OF THE PANDEMIC COVID-19 AND THE STATE OF CHRONIC STRESS IN THE CONDITIONS OF WAR.** - *Communal institution of higher education "Volyn Medical Institute", Lutsk; e-mail: waletski@gmail.com.* The issue of developing an effective model of dispensation and outpatient support for patients with cardiovascular pathology is urgent. An analysis of the occurrence of cardiovascular complications in patients who have experienced severe or moderate forms of COVID-19 and post-covid syndrome, who are in a state of chronic stress, shows that the frequency of these complications depends directly on the quality of the patient's implementation of the cardiologist's recommendations at the outpatient stage of treatment and observation.

And this, in turn, depends on the level of communication efficiency between the patient and the average primary care medical staff. It is the high level of this communication that makes it possible to reduce the risk of cardiovascular complications by almost three times. The threat of cardiovascular complications in patients with metabolic syndrome, which occurs against the background of post-covid syndrome, and chronic stress factors can lead to an increase in mortality and disability among the population. Therefore, the study and development of programs to improve the effectiveness of communications between the average medical staff of the primary level and the patient regarding the implementation of the recommendations of narrow specialists (cardiologist) in full and in the recommended terms can be a guarantee of preventing CVD complications and improving the health of this population category.

**Key words:** post-covid syndrome, chronic stress factors,

**Реферат. Абдуллаєва І. В., Валецький Ю. М., Калинчук С. В. ОСОБЛИВОСТІ СЕСТРИНСЬКОГО АМБУЛАТОРНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМИ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВО-СУДИННУ ПАТОЛОГІЮ З УРАХУВАННЯМ НАСЛІДКІВ ПАНДЕМІЇ КОВІД-19 ТА СТАНУ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ В УМОВАХ ВІЙНИ.**

Питання розробки ефективної моделі диспансеризації та амбулаторного супроводу хворих на серцево-судинну патологію є актуальним. Аналіз виникнення ускладнень ССЗ у пацієнтів після перенесеної важкої, або середньої форми COVID-19 та постковідного синдрому, які перебувають у стані хронічного стресу, свідчить про те, що частота виникнення цих ускладнень залежить напряму від якості виконання пацієнтом рекомендацій кардіолога на амбулаторному етапі лікування та спостереження. А це, в свою чергу, залежить від рівня ефективності комунікації між пацієнтом та середнім медичним персоналом первинної ланки. Саме високий рівень цієї комунікації дає можливість зменшити ризик виникнення ускладнень ССЗ майже втричі. Загроза виникнення ускладнень ССЗ пацієнтів з метаболічним синдромом, який виникає на фоні постковідного синдрому, та факторів хронічного стресу, може призводити до збільшення показників смертності та інвалідизації серед населення. Тому вивчення та напрацювання програм підвищення ефективності комунікацій між середнім медичним персоналом первинної ланки та пацієнтом щодо виконання рекомендацій вузьких фахівців (кардіолога) в повному обсязі та в рекомендовані терміни може стати запорукою попередження ускладнень ССЗ та покращити стан здоров'я цієї категорії населення.

**Ключові слова:** постковідний синдром, фактори хронічного стресу.

**Актуальність.** Питання розробки ефективної моделі диспансеризації та амбулаторного супроводу хворих на серцево-судинну патологію залишається актуальним декілька століть поспіль. Це пов'язано з тим, що саме серцево-судинні захворювання (ССЗ) вже багато років знаходяться на першому місці в структурі смертності і складають близько 65 %. Окрім цього, дані хвороби призводять до значної інвалідизації, особливо осіб працездатного віку (33 %), погіршення якості та зменшення тривалості життя.

Особливо це питання стає актуальним сьогодні і пов'язано це з двома чинниками:

- 1) Вплив наслідків пандемії COVID-19 на стан захворюваності на ССЗ.
- 2) Повномасштабна війна, розв'язана росією проти України і як наслідок – стан хронічного стресу, в якому знаходяться більшість громадян нашої країни.

Одним із ускладнень хвороби COVID - 19 став "Long COVID" – постковідний синдром, який був внесений до Міжнародного класифікатора хвороб (МКХ-10) у формулюванні «Post COVID-19 condition».

Проведені дослідження різних наукових шкіл світу показують, що постковідний синдром може виникати у людини в незалежності від того, в якому ступені важкості людина перехворіла на COVID-19. Але при цьому, достеменно відомо, що хворі, які перенесли важку форму хвороби COVID-19, мають більшу вірогідність розвитку постковідного синдрому.

Патологічні зміни, які відбуваються при цьому в організмі, створюють умови для розвитку системного запалення малої інтенсивності, що стає передумовою для виникнення

або посилення метаболічного синдрому. А це, в свою чергу, безпосередньо впливає на процеси прогресування патофізіологічних змін, пов'язаних з розвитком, або загостренням цукрового діабету II типу, атеросклерозом судин, гіпертонічною хворобою серця, міокардіодистрофією, порушенням ритму серця.

Дослідження, проведені за підсумками року повномасштабної війни, констатують, що майже три чверті українців перебувають у стані напруженості та стресу. Хронічний стрес – неспецифічна реакція організму на довготривалі зовнішні, або внутрішні подразники. Симпатико-наднирково-медулярна та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркові вісі є головними ланками, що беруть участь у патогенезі хронічного стресу. Адреналін, кортизол, інші гормони та нейропептиди виробляються та регулюють серцево-судинні та метаболічні функції для швидкої узгодженої відповіді для подолання стрес-факторів. У випадках, коли тривожний стимул не може бути подоланим, стрес стає хронічним. Це призводить до системних метаболічних розладів на всіх рівнях, каталізують каскад реакцій, які безпосередньо приймають участь в обміні вуглеводів, жирів та амінокислот. Такі зміни лежать в основі розвитку, або загострення патологічних станів, на кшталт, цукровий діабет II типу, атеросклероз судин, ішемічна хвороба серця, хронічної серцевої недостатності. Довготривале напруження в системі адреналової групи гормонів призводить до системного підвищення тону судин, порушенню серцевого ритму та ін.

Таким чином, удосконалення методів амбулаторного супроводу хворих на серцево-судинну патологію в умовах наслідків пандемії COVID-19, а також, в умовах повномасштабної війни, як чинника хронічного стресу, є в край актуальним. Більшість ускладнень, які обумовлені наслідками ковідної хвороби та станом хронічного стресу, відбуваються в організмі доволі непомітно для пацієнта. Але, саме вони в подальшому перебігу захворювання призводять до таких серйозних ускладнень, як гострий коронарний синдром, слабкість синусового вузла, фібриляція передсердь, миготлива аритмія. І саме ці ускладнення є причиною інвалідизації пацієнтів та збільшення смертності серед населення.

**Аналіз літературних даних.** Пандемія COVID-19, за рахунок патофізіологічних змін, які відбуваються в організмі людини, як під час гострого захворювання, так і під час розвитку «постковідного синдрому», суттєво змінила поширеність та прояви ускладнень у пацієнтів на серцево-судинну патологію. Причому, кардіологічні ускладнення стосуються як пацієнтів, в яких вже було діагностовано серцево-судинне захворювання, так і осіб без обтяженого медичного анамнезу.

Так, за результатами магнітно-резонансної томографії, проведеної через 2-3 місяці після захворювання, запалення міокарду виявлено у 60% пацієнтів, а у 76 % пацієнтів були наявні підвищені рівні тропонінів у результаті пошкодження міокарду [13]. Результати дослідження серця у хворих на COVID-19 свідчать, що більше половини пацієнтів мають пошкодження, які умовно можна поділити на декілька варіантів: міокардит, ішемія міокарда, пов'язана з порушенням кровопостачання на тлі, як атеросклеротично уражених, так і інтактних артерій, міокардоподібні зміни, як наслідок ендотеліїту та поєднання різних механізмів у одного хворого. Багатогранність механізмів негативної дії коронавірусної інфекції на серце та коронарні артерії лежить в основі різноманіття варіантів інфаркту міокарда при цій інфекції.

Результати численних національних реєстрів (як європейських, так і північно-американських) свідчать, що за період пандемії дещо змінилася структура серцево-судинних ускладнень – частота інфарктів міокарду дещо знизилась, але перебіг захворювання став тяжчим з підвищенням летальності.

Також збільшується частота ускладнень, пов'язаних з порушенням ритму серця. Одним із таких загрозливих порушень є фібриляція передсердь. Виходячи із даних наявної літератури, фібриляція передсердь була виявлена у 19-21 % усіх пацієнтів з Ковід-19: в одному із досліджень повідомляється про поширеність до 36 % у хворих із серцево-судинними захворюваннями, при цьому фібриляція передсердь спостерігалася у 42 %, які не вижили. Таким чином, серед хворих на COVID-19, фібриляція передсердь реєструється в 2-4 рази частіше, ніж у загальній популяції. Кожні 3-4 хворих з 10, які захворіли на COVID-19, мають фібриляцію передсердь.

В той же час дослідження, проведені за підсумками року повномасштабної війни,

констатують, що майже три чверті українців перебувають у стані хронічного стресу. Психосоціальні фактори безпосередньо можуть спричиняти гострі патофізіологічні зміни в серцево-судинній системі, чи підвищувати ризик виникнення ішемічної хвороби серця через нездоровий спосіб життя (порушення сну, незбалансоване харчування, куріння тощо). Психосоціальний дистрес може стати тригером транзиторної ішемії міокарда, спричинити шлуночкову аритмію й раптову коронарну смерть. Основними механізмами, через які хронічний психосоціальний стрес підвищує ризик ССЗ і смертність, є зростання частоти серцевих скорочень (ЧСС) і артеріального тиску унаслідок активації симпатичної та зниження активації парасимпатичної нервової системи, що призводить до збільшення потреби міокарда в кисні; транзиторна дисфункція ендотелію; підвищення зсідання крові; гіперглікемія та гіперліпідемія. Усе це зумовлює подальше потенціювання атеросклеротичного ураження судин. Ризик виникнення цукрового діабету 2 типу на тлі стресу зростає в 4-5 разів, серцево-судинних захворювань – у 2-3 рази. Вплив хронічних (щоденних) стресорів супроводжується підвищеною продукцією кортизолу, адренкортикотропного гормону з активацією гіпофізаро-тиреїдно-надниркової системи, що зумовлює підвищення апетиту та споживання переважно жирів і цукрів, депонування вісцерального жиру, зниження елімінації жирів, виникнення надлишкової маси тіла й ожиріння.

Тому, на сьогоднішній день, збіг цих двох факторів (постковідного синдрому і стану хронічного стресу) створює передумови для різкого зростання серед населення України випадків розвитку метаболічного синдрому, який в подальшому призводить до зростання кількості ускладнень серцево-судинних захворювань. І саме тому, ефективна модель диспансерного нагляду за пацієнтами цієї категорії з контролем лабораторних показників та змін на ЕКГ має стати тим інструментом, який дасть змогу запобігти виникненню важких ускладнень серцево-судинних захворювань.

**Матеріали і методи.** Дослідили пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 в середній та важкій формі, після виписки із стаціонару страждали на постковідний синдром від 3-х до 6-ти місяців, мали стан підвищеної тривожності. Дослідження проводилося на базі Волинської Обласної лікарні (ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів на COVID-19 середнього та важкого ступеня важкості), та центрів первинної медико-санітарної допомоги Волинської області.

У дослідженні прийняли участь 64 пацієнта. Дослідження проводилося протягом 2022 та 2023р. Всі пацієнти під час лікування COVID-19 знаходилися в стаціонарному відділенні Волинської обласної лікарні та мали ту чи іншу супутню патологію, пов'язану з захворюванням серцево-судинної системи. Ступінь тривожності та стан хронічного стресу вивчався методом тестування пацієнтів за методикою А. Бека. Вік пацієнтів складав від 42 до 67 р.р., чоловіків було 34, жінок – 30. Всім пацієнтам після закінчення лікування в стаціонарі було рекомендовано амбулаторне спостереження у сімейного лікаря та диспансерне спостереження у кардіолога 1 раз на рік. Із методів спостереження було рекомендовано дослідження крові на глюкозу, глікований гемоглобін, сечову кислоту, виконання ліпідограми двічі на рік. Крім того, всім пацієнтам було рекомендовано двічі на рік проведення ЕКГ та 1 раз на рік виконання холтеровського моніторингу ЕКГ (добове) з подальшою корекцією терапії.

Всі пацієнти були розподілені на три групи. Першу групу склали пацієнти, які повністю проігнорували рекомендації, надані кардіологом під час стаціонарного лікування. Другу групу склали пацієнти, які частково виконали рекомендації щодо амбулаторного спостереження. В третю групу увійшли пацієнти, які повністю дотримались рекомендацій, наданих після стаціонарного лікування.

Таким чином, до першої групи було віднесено 32 пацієнта, до другої – 18, до третьої – 14.

Всі хворі перехворіли на COVID-19 в 2021 р. Були виписані зі стаціонару в задовільному стані. Зважаючи на те, що всі пацієнти мали хронічні захворювання серцево-судинної системи до госпіталізації в стаціонар, під час стаціонарного лікування вони були проконсультовані кардіологом та надані рекомендації щодо подальшого амбулаторного лікування та обстеження.

Нами було проведено аналіз кількості випадків ускладнень з боку серцево-судинних захворювань у пацієнтів всіх груп протягом 2022 та 2023 р.

Таблиця 1

**Групи пацієнтів після закінчення лікування в стаціонарі**

Група	Кількість	Середній вік	Кількість ч/ж	Важка форма COVID-19	Середня форма COVID-19	Систематично спостерігалася у сімейного лікаря
I	32	52	20/12	13	19	9
II	18	57	8/10	8	10	14
III	14	55	6/8	6	8	14

Таблиця 2

**Кількість ускладнень з боку серцево-судинних захворювань у пацієнтів у 2022 - 2023 р. р**

Група	2022 р., ускладнення					2023 р., ускладнення				
	ГКС	Порушення ритму	Загострення ГХ	Загострення серцевої недостатності	Летальні випадки	ГКС	Порушення ритму	Загострення ГХ	Загострення серцевої недостатності	Летальні випадки
I	1	3	1	4	1	-	3	3	4	1
II	-	1	2	-	-	-	2	1	2	-
III	-	-	1	-	-	-	-	1	1	-

У пацієнтів першої групи, які проігнорували рекомендації кардіолога, а також не комунікували з медичним персоналом первинної ланки, відсоток ускладнень у 2022 р склав 28,1% протягом року. При цьому, протягом 2022 року у даної групи пацієнтів був один летальний випадок і смертність складала 3,1%. У 2023 р ускладнення у пацієнтів першої групи склали 32,3%, смертність – 3,2%. Таким чином, протягом двох років спостереження відсоток ускладнень зі сторони серцево-судинних захворювань у пацієнтів даної групи склав 60,4%, а смертність – 6,3%.

Серед пацієнтів другої групи, які частково виконували рекомендації кардіолога та перебували на частковому контакті з медиками первинної ланки, відсоток ускладнень з боку ССЗ протягом 2022р склав 16,7% (3 випадки), летальних випадків не було. В 2023р цей відсоток склав 27,8% і летальних випадків теж не зафіксовано. Таким чином, за час спостереження пацієнти другої групи отримували ускладнення з боку ССЗ протягом двох років у 44,5% випадків. Летальних випадків за період 2022-2023р зафіксовано не було.

У пацієнтів третьої групи, які повністю виконували рекомендації кардіолога (двічі на рік виконання аналізів крові, ЕКГ, а також, один раз на рік добуве холтеровське моніторування ЕКГ з подальшою корекцією терапії) та знаходилися в ефективному контакті з медичними працівниками первинної ланки і, насамперед, з середнім медичним персоналом, відсоток ускладнень з боку ССЗ протягом 2022р склав 7,1%, летальних випадків зафіксовано не було. У 2023р у пацієнтів цієї групи було два випадки ускладнень з боку ССЗ, що склало 14,2%. В цілому, у пацієнтів третьої групи на протязі двох років спостереження сталося 3 ускладнення, пов'язані з серцево-судинними захворюваннями, що становить 21,3%.

Летальних випадків серед пацієнтів цієї групи за період 2022-2023 років не було.

Таким чином, у пацієнтів I групи під час спостереження протягом двох років ускладнення з боку ССЗ спостерігалися в 60,4% випадків. В той же час, у пацієнтів II групи ускладнення з боку ССЗ спостерігалися у 44,5% випадків, а у пацієнтів III групи – 21,3%. При цьому летальні випадки були зафіксовані лише у пацієнтів I групи, які становили протягом двох років спостереження 6,3% випадків.

Під час проведення ретроспективного аналізу (методом опитування та спілкування з

пацієнтами) щодо виконання рекомендацій кардіолога на амбулаторному етапі лікування і спостереження, велику роль пацієнти приділяли ефективності комунікацій з медичним персоналом первинної ланки і, в першу чергу, на рівні «медична сестра <-> пацієнт».

Так, у пацієнтів І групи комунікація з медичною службою первинної ланки була майже відсутньою і обмежувалася оформленням (за необхідності) лікарняних листів.

У пацієнтів другої групи комунікації з медичним персоналом первинної ланки були більш ефективними. Середній медичний персонал завчасно нагадував пацієнтам про необхідність проходження тих, чи інших досліджень, але контроль за виконанням цих досліджень пацієнтом з боку медичного персоналу був майже відсутній. Це призводило до виконання пацієнтами обстеження не в повному обсязі, або взагалі їх відсутністю у термін, який був передбачений лікарем-кардіологом. Це унеможливило завчасно проводити корекцію терапії задля профілактики можливих ускладнень з боку ССЗ.

І навпаки, у пацієнтів третьої групи була відмічена ефективна комунікація з медичним персоналом первинної ланки (особливо це стосувалося середнього медичного персоналу). Завдяки саме такій комунікації пацієнтам проводилися завчасно як лабораторні дослідження, так і ЕКГ в повному обсязі. В подальшому при виявленні змін лабораторних показників, чи змін на ЕКГ, пацієнт скеровувався на консультацію до кардіолога для проведення корекції терапії щодо запобігання виникненню ускладнень з боку ССЗ.

**Висновок.** Проведений нами аналіз виникнення ускладнень ССЗ у пацієнтів після перенесеної важкої, або середньої форми COVID-19 та постковідного синдрому, які перебувають у стані хронічного стресу, свідчить про те, що частота виникнення цих ускладнень залежить напряму від якості виконання пацієнтом рекомендацій кардіолога на амбулаторному етапі лікування та спостереження. А це, в свою чергу, залежить від рівня ефективності комунікації між пацієнтом та середнім медичним персоналом первинної ланки. Саме високий рівень цієї комунікації, згідно нашого дослідження, дає можливість зменшити ризик виникнення ускладнень ССЗ майже втричі. Загроза виникнення ускладнень ССЗ пацієнтів з метаболічним синдромом, який виникає на фоні постковідного синдрому, та факторів хронічного стресу, може призводити до збільшення показників смертності та інвалідизації серед населення. Тому, вивчення та напрацювання програм підвищення ефективності комунікацій між середнім медичним персоналом первинної ланки та пацієнтом щодо виконання рекомендацій вузьких фахівців (кардіолога) в повному обсязі та в рекомендовані терміни може стати запорукою попередження ускладнень ССЗ та покращити стан здоров'я цієї категорії населення.

#### **Література:**

1. Целуйко В. Й. Covid-19 та серце Ліки України № 6 (252), 2021, С. 39 - 44.
2. Свінницький І. А. Серцево - судинні наслідки коронавірусної хвороби 2 - 19: особливості клінічного перебігу, діагностики, лікування. Спецвипуск ПЛ. - 2021, Т. 10, №2; С. 24 - 27.
3. Сіренко Ю. М., Рековець О. Л. Прихильність до терапії у хворих високого серцево-судинного ризику в Україні: пацієнт-орієнтовані причини і можливості її поліпшення. Артеріальна гіпертензія; 2023, Т. 16, № 1 - 2, С. 11 - 26.
4. Рудик Ю. С., Чернишов В. А. Стрес, як фактор ризику серцево-судинних захворювань: нові можливості фітофармакотерапії в корекції психоемоційних розладів. Рациональна Фармакотерапія, 2019, В. 1 - 2 (50-51), С. 20 – 23.
5. Витриховський А.І. Серцево-судинні ускладнення коронавірусної хвороби: на що необхідно звернути увагу сімейному лікарю?. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», 2021, №18 (511), С. 20 - 22
6. Коваленко В. М., Корнацький В. М. Стан здоров'я народу України в умовах війни (посібник), 2022, С. 18-32, 181-183.
7. Dasgupta A., Kalhan A., Kalra S. Long term complications and rehabilitation of COVID-19 patients. J. Pak. Med Assoc. 2020. Vol. 70, suppl. 3, №5. P.S 131-135. DOI: 10.5455/JPMA 32.
8. Filipiak K.L.P. COVID – 19 complications – new types of cardiovascular disease in 2021? A few comments on: COVID-19, post-COVID syndrome and the LONG COVID

syndrome. Folie Cardiol. 2021. Vol. 16, №1. P. 71-73. DOI: 10.5603/FC.2021.0010.

9. Salamanna F., Veronesi F., Martini L. et al. Post-COVID-19 syndrome: the persistent symptoms at the post-viral stage of the current data. Front. Med. (Lausanne) 2021. Vol. 8. DOI: 10.3389/fmed.2021.653516.

#### **References:**

1. Tseluiko V.Y. Covid-19 and the heart of Medicines of Ukraine No. 6 (252), 2021, C. 39 - 44.

2. Svinnytskyi I.A. Sertsevo - vascular consequences of coronavirus disease 2 - 19: features of the clinical course, diagnosis, treatment. Special issue of PL. - 2021, Vol. 10, No. 2; P. 24 - 27.

3. Sirenko Y. M., Rekovets O. L. Adherence to therapy in patients with high cardiovascular risk in Ukraine: patient-oriented reasons and opportunities for its improvement. Arterial hypertension; 2023, Vol. 16, No. 1 - 2, C. 11 - 26.

4. Rudyk Y.S., Chernyshov V.A. Stress as a risk factor for cardiovascular diseases: new possibilities of phytopharmacotherapy in the correction of psychoemotional disorders. Rational Pharmacotherapy, 2019, Vol. 1 - 2 (50-51), pp. 20-23.

5. Vytryhovskiy A.I. Cardiovascular complications of the coronavirus disease: what should the family doctor pay attention to?. Medical newspaper "Health of Ukraine of the 21st Century", 2021, No. 18 (511), C. 20 - 22

6. Kovalenko V.M., Kornatskyi V.M. State of health of the people of Ukraine in war conditions (manual), 2022, C. 18-32, 181-183.

7. Dasgupta A., Kalhan A., Kalra S. Long term complications and rehabilitation of COVID-19 patients. J. Pak. Med Assoc. 2020. Vol. 70, suppl. 3, №5. P.S 131-135. DOI: 10.5455/JPMA 32.

8. Filipiak K.L.P. COVID – 19 complications – new types of cardiovascular disease in 2021? A few comments on: COVID-19, post-COVID syndrome and the LONG COVID syndrome. Folie Cardiol. 2021. Vol. 16, №1. P. 71-73. DOI: 10.5603/FC.2021.0010.

9. Salamanna F., Veronesi F., Martini L. et al. Post-COVID-19 syndrome: the persistent symptoms at the post-viral stage of the current data. Front. Med. (Lausanne) 2021. Vol. 8. DOI: 10.3389/fmed.2021.653516.

**Внесок авторів.** Автори зазначають про рівний внесок у написання роботи

**Фінансування.** Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

**Висновок комісії по біоетиці.** Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики КЗВО «Волинський медичний інститут» (протокол № 2/21 від 08.11.2021), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

**Заява про поінформовану згоду.** Від пацієнта (-ів) було отримано письмову поінформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

**Заява про доступність даних.** Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 25.01.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

П. К. Бойко, Б. Т. Степан, О. Р. Дмитроца, Л. С. Апончук

## ПОКАЗНИКИ БІОМАРКЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ

Волинський національний університет імені Лесі Українки

### Authors' Information

Бойко П. К. ORCID ID: 0000-0003-1418-1159;

Степан Б. Т. ORCID ID: 0000-0002-4899-808X

Дмитроца О. Р. ORCID ID: 0000-0002-8127-6396

Апончук Л. С. ORCID ID: 0000-0001-5838-8392

**Summary.** Boiko P. K., Stepan B. T., Dmytrotsa O. R., Aponchuk L. S. **INDICATORS OF BIOMARKERS IN PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME.** - *Lesya Ukrainka Volyn National University*; e-mail: [tetyana.shevchuk.2013@ukr.net](mailto:tetyana.shevchuk.2013@ukr.net). The paper investigated hematological and biochemical biomarkers in patients with post-covid syndrome aged 24 to 80 years of both sexes, with different vaccination status against coronavirus infection. Research was carried out by determining laboratory parameters intended for the evaluation of hematological, biochemical and hemostasiological markers.

Indicators of the studied hematological markers in patients with post-covid syndrome are within normal limits. This suggests that hematological changes may be less sensitive or specific for detecting post-covid syndrome. Levels of biochemical parameters such as LDH and ferritin are within normal ranges. This may indicate that specific pathological processes that affect these indicators may be less pronounced in this group of patients. C-reactive protein indicators exceed the upper limit of the norm by several times. This is indicative of an infectious or inflammatory process, as C-reactive protein is usually elevated in such conditions.

**Keywords:** biomarkers, C-reactive protein, post-covid syndrome, COVID-19 epidemic.

**Реферат.** Бойко П. К., Степан Б. Т., Дмитроца О. Р., Апончук Л. С. **ПОКАЗНИКИ БІОМАРКЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ.** В роботі було досліджено гематологічні та біохімічні біомаркери у пацієнтів із постковідним синдромом віком від 24 до 80 років обох статей, з різним статусом вакцинації від коронавірусної інфекції. Дослідження проводилися за допомогою визначення лабораторних показників, призначених для оцінки гематологічних та біохімічних маркерів.

Показники досліджуваних гематологічних маркерів у пацієнтів із постковідним синдромом знаходяться в межах норми. Це свідчить про те, що гематологічні зміни можуть бути менш чутливими або специфічними для виявлення постковідного синдрому. Рівні біохімічних показників, таких як ЛДГ та феритин, знаходяться в діапазонах норми, тому специфічні патологічні процеси, які впливають на ці показники, можуть бути менш вираженими у даній групі пацієнтів. Показники СРБ перевищують верхнє значення норми у декілька разів, що вказує на інфекційний або запальний процес, оскільки СРБ зазвичай збільшується відповідно до таких станів.

**Ключові слова:** біомаркери, С-реактивний білок, постковідний синдром, епідемія COVID-19.

**Вступ.** Попри великі прямі та непрямі втрати життя, що супроводжуються значним згубним впливом COVID-19 на соціальні та фінансові сфери, випадки інфекції SARS-CoV-2, поступово зменшувалися за рівнем важкості на рівні кожного пацієнта.

Не зважаючи на розробку нових та більш дієвих протоколів лікування, покращення догляду за хворими, масової імунізації та вироблення колективного імунітету, у близько 10% осіб, що мали важкий перебіг захворювання розвивається хронічне захворювання [1].

Згідно визначення Всесвітньої організації охорони здоров'я постковідний синдром характеризується різноманітністю постійних симптомів, які виражаються в численних ураженнях різних систем органів, включаючи дихальну, серцево-судинну, нервову та кістково-м'язову системи. Загальні симптоми можуть включати втому, задишку, запаморочення, біль у грудях, біль у суглобах та втрату смаку чи нюху тощо. Постковідний синдром вимагає постійного медичного обстеження, лікування симптомів і підтримки, щоб допомогти людям одужати та відновити свій стан здоров'я до COVID [2].

До груп ризику розвитку постковідного синдрому належать особи жіночої статі [3], люди літнього віку [4], пацієнти, які мають інші супутні захворювання та пацієнти із важким перебігом інфекції COVID-19. Та не зважаючи на основні групи ризику, постковідний синдром також фіксують у дітей, пацієнтів молодого віку та людей, які перенесли COVID-19 у легкій формі [5].

Основна інформація про лабораторні маркери при гострофазному перебігу COVID-19, який передуює розвитку постковідного синдрому, охоплює біомаркери системного запалення, включаючи прозапальні цитокіни, хемокіни та білки комплементу, а також біомаркери пошкодження ендотелію та коагуляційних каскадів, включаючи маркери активації тромбоцитів і формування пасток екстракції нейтрофілів [6, 7]. Зокрема, до основних лабораторних показників при постковідному синдромі належать: лімфопенія, ізольована або паралельна з підвищенням абсолютної кількості нейтрофілів; підвищені концентрації С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкінів (ІЛ-6 та ІЛ-2R); підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ), Д-димеру, феритину, маркерів функції печінки та тропонінів [8]. Усі ці біомаркери пов'язані з підвищеним ризиком погіршення захворювання, включаючи гострий інфаркт міокарда, венозну тромбоемболію та гострий ішемічний інсульт [9].

Вчені, провівши оцінку середньострокових (від 2 до 3 місяців) ефектів інфекції SARS-CoV-2 на пацієнтів, які виписалися з лікарні, повідомили про кореляцію між системними запальними біомаркерами (наприклад, СРБ, прокальцитонін та кількість нейтрофілів) з радіологічними аномаліями серця, печінки та нирок [10]. З іншого боку, деякі дослідження показали відсутність кореляції між прозапальними біомаркерами (наприклад, СРБ, Д-димер, ІЛ-6, CD25, кількість нейтрофілів і лімфоцитів) із постковідним синдромом [11]. Такі відмінності можуть бути наслідком різних методів дослідження.

Через багатофакторну природу постковідного синдрому важливо зазначити, що не існує специфічних тестів, які можна було б використовувати для його діагностики. Власне тому клінічні ознаки, а також результати лабораторних досліджень і біомаркери не можуть бути безпечно віднесені до маркерів постковідного синдрому.

**Мета роботи** – особливості гематологічних показників у пацієнтів із постковідним синдромом для розроблення точних методів діагностики та прогнозу перебігу синдрому, що визначатимуть ефективні підходи до ведення пацієнтів із цим станом.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проводилося на базі клініко-діагностичної лабораторії комунального підприємства «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради (липень 2023 року). У дослідженні взяли участь пацієнти у яких тривалість симптомів постковідного синдрому зберігалася більше 12 тижнів, також до уваги брався статус вакцинації цих пацієнтів.

Було сформовано вибірку для дослідження показників периферичної крові. Додатково ці дві вибірки було поділено за статусом вакцинації від коронавірусної інфекції.

Всього в дослідженні взяли участь 160 осіб (83 особи чоловічої статі і 77 осіб жіночої статі) віком 24 від до 80 років. Було сформовано групу контролю (n=80) до якої увійшли здорові пацієнти, групу пацієнтів хворих на постковідний синдром (n=160), яку в свою чергу було розподілено за статусом: вакциновані (n=124) та невакциновані (n=36). Також пацієнтів розподілили за віковими ознаками: 24-35 років (n=40), 36-45 років (n=40), 46-60 років (n=40), >60 років (n=40). Діагноз пацієнтів був поставлений сімейним лікарем, а за необхідності підтверджений профільним спеціалістом.

Набір клінічного матеріалу для дослідження проводили на базі комунального

підприємства «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради. При виконанні дослідження керувалися загальними положеннями про порядок проведення дослідження за участі людини, а саме Гельсінської декларації щодо «Рекомендацій для лікарів з проведенням біомедичних досліджень людини» (1964), Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень (1964-2000рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997р.), та наказу МОЗ України номер 690 від 23.09.2009 р., про наявність інформованої згоди пацієнта про участь у дослідках.

**Методи визначення гематологічних показників.** Усі пацієнти пройшли комплекс досліджень гематологічних показників та її сироватки, що включало у себе дослідження наступних показників: рівень тромбоцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, ШОЕ, С-реактивного білка (СРБ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), феритину.

Визначення гематологічних показників проводили за допомогою гематологічних автоматичних аналізаторів. Для автоматичного вимірювання використовували венозна кров [12, 13].

Статистичну обробку даних здійснювали застосовуючи статистичний пакет MedStat [14].

**Результати та їх обговорення.** Визначення гематологічних показників у пацієнтів із постковідним синдромом є критично важливою частиною медичної діагностики та лікування. Оскільки епідемія COVID-19 може викликати різноманітні впливи на організм, включаючи вплив на систему гемостазу, моніторинг лабораторних показників стає ключовим елементом для оцінки стану здоров'я пацієнта. Зміни в рівнях кровоутворюючих клітин, таких як лейкоцити, лімфоцити та тромбоцити, можуть служити індикаторами інфекції, запалення або інших ускладнень, пов'язаних із COVID-19. Детальне вивчення цих показників дозволяє медичним фахівцям вчасно виявляти та ефективно лікувати можливі ускладнення, підтримуючи оптимальний стан здоров'я пацієнта в контексті постковідного синдрому.

Вченими після ретельного аналізу літератури було виявлено, що найпоширенішими гематологічними аномаліями, що були виявлені при постковідному синдромі, включали лімфопенію, гіперферитинемію та коагулопатії [15].

Незважаючи на те, що патофізіологічні механізми постковідного синдрому досі обговорюються та включають вплив імунної відповіді на вірус, запалення та аутоімунну відповідь. Докази свідчать про те, що гематологічні показники змінюються при даному синдромі, повідомляють про зниження рівня гемоглобіну та підвищення рівня Д-димеру, що може призвести до ризику згортання крові, що часто пов'язано із постковідним синдромом. Також у деяких пацієнтів із постковідним синдромом спостерігалася анемія, тромбоцитопенія та лімфопенія [11].

Проаналізувавши дані зміни рівня тромбоцитів у пацієнтів із постковідним синдромом, ми спостерігаємо те, що у різних вікових груп вибірки, рівень тромбоцитів варіюється та не є меншим чи більшим за норму. Норма тромбоцитів для дорослих становить  $180-320 \times 10^9$  клітин/л.

24-35 років: Середнє значення тромбоцитів у пацієнтів із постковідним синдромом ( $195,5 \pm 9,72$ ) знаходиться в межах норми.

36-45 років: Середнє значення тромбоцитів у пацієнтів із постковідним синдромом ( $203,77 \pm 16,38$ ) також в межах норми.

46-60 років: Середнє значення тромбоцитів у пацієнтів із постковідним синдромом ( $223,1 \pm 22,94$ ) знову знаходиться в нормальному діапазоні.

>60 років: Середнє значення тромбоцитів у пацієнтів із постковідним синдромом ( $244,16 \pm 23,60$ ) також знаходиться в межах норми (рис. 1).

Що стосується рівня тромбоцитів у пацієнтів із різним статусом вакцинації, то спостерігаємо, що вікових груп 24-35, 36-45 та 46-60 років ми прослідковуємо дещо вищі рівні тромбоцитів у пацієнтів без вакцинації. Проте, середні значення цих груп знаходяться в межах норми.

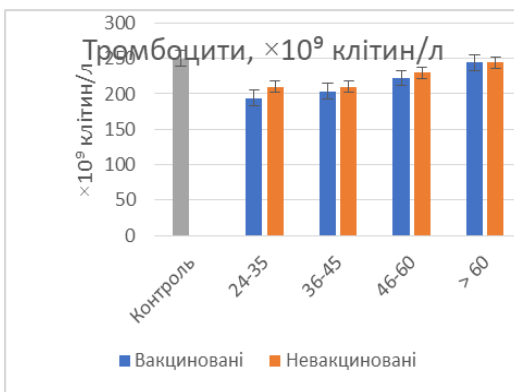
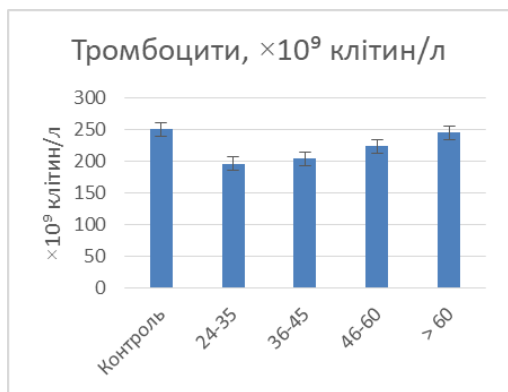


Рис. 1. Рівень тромбоцитів у пацієнтів із постковідним синдромом в порівнянні з контролем (I) та рівень тромбоцитів у вакцинованих та невакцинованих пацієнтів із постковідним синдромом в порівнянні з контролем (II)

Примітка: \* – вірогідно порівняно з контролем.

Лейкоцити крові забезпечують розпізнавання і усунення чужорідних компонентів в організмі. У літературних джерелах, що стосуються біомаркерів, досить мало інформації про діагностичну важливість дослідження рівня лейкоцитів.

Власне, ми можемо спостерігати (рис. 2) те, що рівні лейкоцитів у пацієнтів із постковідним синдромом знаходяться в діапазоні норми (3,5-10×10<sup>9</sup> клітин/л).

При дослідженні було визначено різницю рівня лейкоцитів між групами відповідно до статусу вакцинації: лейкоцити були вищі у пацієнтів, які не були вакциновані від COVID-19 та нижче у пацієнтів, які були вакциновані.

У групах вакцинованих пацієнтів спостерігається зниження середніх значень лейкоцитів порівняно з невакцинованими. Найвищі середні значення лейкоцитів виявлені в групі >60 років, як в вакцинованих, так і в не вакцинованих.

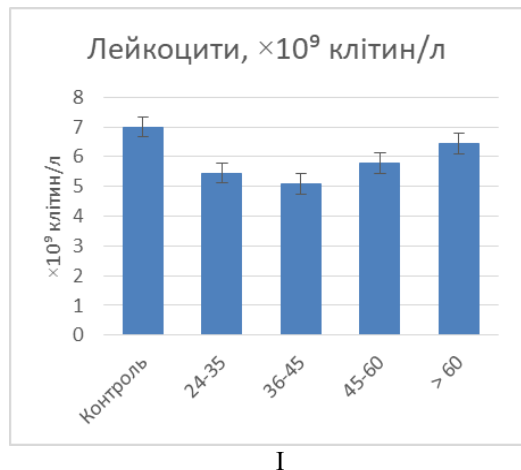


Рис. 2. Рівень лейкоцитів (×10<sup>9</sup> клітин/л) у пацієнтів з постковідним синдромом у порівнянні з контролем (I) та рівень лейкоцитів (×10<sup>9</sup> клітин/л) у пацієнтів з постковідним синдромом із різним статусом вакцинації (II).

Примітка: \* – вірогідно порівняно з контролем.

Результати свідчать про можливу кореляцію між вакцинацією та нижчими середніми значеннями лейкоцитів. Однак ці різниці є помітними лише в окремих групах та не виходять за межі норми.

Лімфопенія, значне зниження кількості лімфоцитів, була відзначена як поширена

аномалія, яка зустрічається у пацієнтів з тривалим COVID-19. Його також виявили при гострих інфекціях і показали, що він є хорошим провісником тяжкості COVID-19, де у пацієнтів з лімфопенією виявлялися більш серйозні симптоми. Лімфопенія є аномальною при вірусних інфекціях, оскільки відомо, що лімфоцити є одними з основних імунних клітин, які підвищуються при вірусних інфекціях і беруть участь у виведенні вірусу [16].

З наших даних, ми спостерігаємо варіабельність показників лімфоцитів у рівнях норми, яка становить 15-50% для чоловіків та жінок (рис. 3).

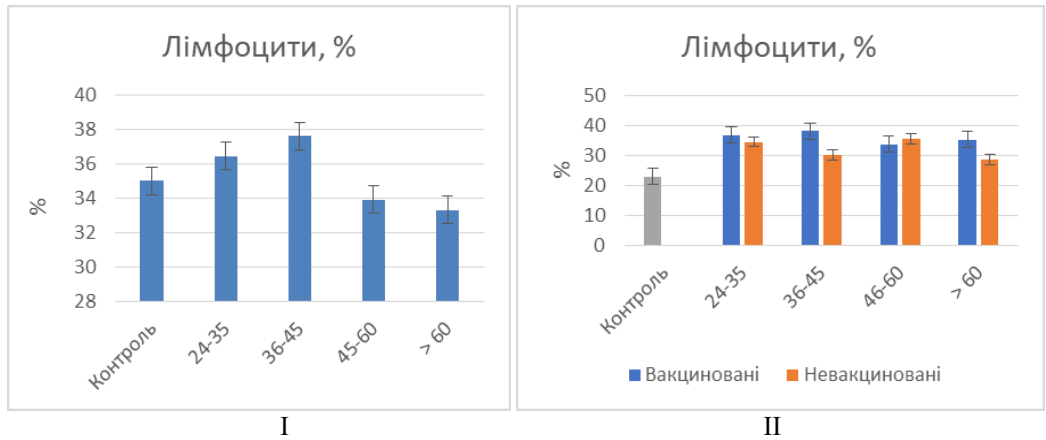


Рис. 3. Рівень лімфоцитів (%) у пацієнтів з постковідним синдромом у порівнянні з контролем (I) та рівень лімфоцитів (%) у пацієнтів з постковідним синдромом із різним статусом вакцинації (II).

Примітка: \* – вірогідно порівняно з контролем.

Рівні лімфоцитів у вакцинованих пацієнтів вікових груп 24-35, 36-45 та >60 років вищі за рівні у не вакцинованих пацієнтів. У віковій групі 46-60 років у пацієнтів із негативним статусом вакцинації проти COVID-19 рівень лімфоцитів дещо більший.

У групах вакцинованих пацієнтів в середньому вищі показники лімфоцитів порівняно з невакцинованими. Найвищі середні значення лімфоцитів виявлені в групі 36-45 років як в вакцинованих, так і в не вакцинованих. У групах 36-45 років та >60 років вакциновані пацієнти мають вищі середні значення лімфоцитів.

Отримані результати свідчать про можливу кореляцію між вакцинацією та вищими середніми значеннями лімфоцитів, особливо в окремих вікових групах.

*Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)* – це неспецифічний лабораторний маркер, рівень якого підвищується при кількох групах захворювань, особливо при інфекційних, запальних і злоякісних захворюваннях. Він дозволяє відслідкувати тенденцію еритроцитів до більш швидкого осідання через деякі хворобливі стани, як правило, через збільшення плазмового фібриногену, імуноглобулінів та інших білків реакції гострої фази. Зміни форми або кількості еритроцитів також можуть впливати на ШОЕ [17].

В даних літературних джерел зазначають, що рівень ШОЕ має малу прогностичну значимість при веденні пацієнтів із постковідним синдромом.

З отриманих середніх значень нашої вибірки, ми можемо спостерігати, що рівень ШОЕ знаходиться у діапазоні значень норми (рис. 4).

Аналізуючи результати, що стосуються пацієнтів із різним статусом вакцинації, ми встановили, що у групах вакцинованих пацієнтів середні значення ШОЕ в межах норми для обох статей та в усіх вікових групах. У групах не вакцинованих пацієнтів спостерігається зниження середніх значень ШОЕ у деяких вікових групах, але вони також залишаються в межах норми.

Результати свідчать про те, що вакцинація не суттєво впливає на показник ШОЕ, який залишається в межах норми для обох груп. Однак знижені значення ШОЕ у групах не вакцинованих потребують уваги та додаткових клінічних обстежень.

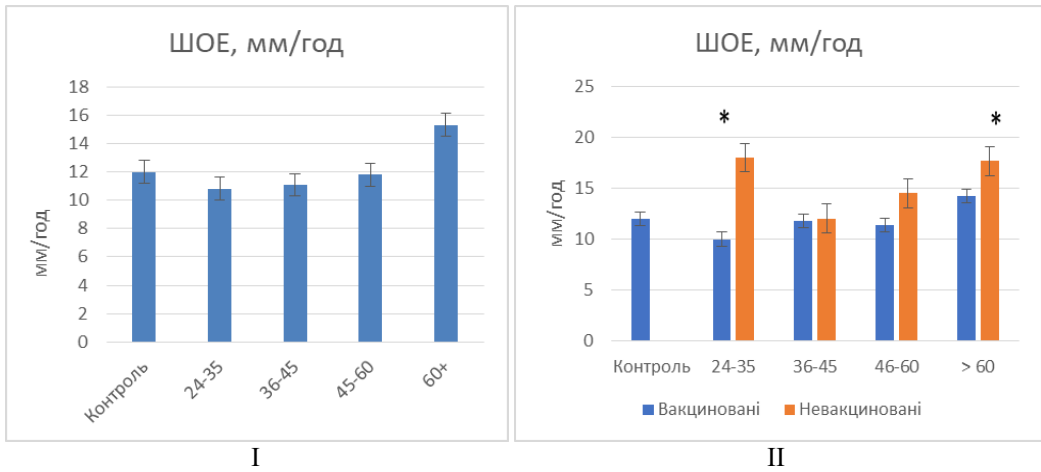


Рис. 4. Рівень ШОЕ (мм/год) у пацієнтів з постковідним синдромом в порівнянні з контролем (I) та рівень ШОЕ (мм/год) у пацієнтів з постковідним синдромом із різним статусом вакцинації (II).

Примітка: \* – вірогідно порівняно з контролем.

**Визначення біохімічних показників** у пацієнтів із постковідним синдромом є критично важливою частиною комплексного медичного обстеження. Біохімічні маркери, такі як визначення рівня С-реактивного білка, лактатдегідрогенази, феритину та інших біохімічних маркерів у крові, дозволяють отримати інформацію про функцію різних органів і систем організму. У пацієнтів із постковідним синдромом, де можливі різноманітні патологічні зміни, біохімічні показники стають важливим інструментом для визначення ступеня ураження органів, виявлення можливих ускладнень та моніторингу ефективності лікування.

Дослідження С-реактивного білка (СРБ) є загальним лабораторним тестом для перевірки наявності запальних процесів в організмі. Тест є неспецифічним, оскільки дозволяє виявити наявність запальних процесів в організмі, але не може визначити точне місце чи причину. Показник норми для СРБ становить до 6 мг/л.

При дослідженні сироватки крові експериментальних груп спостерігалось підвищення даного лабораторного показника. На графіку (рис. 5) ми можемо спостерігати середні значення даного показника для різних вікових груп. В порівнянні до контролю, показники досліджуваних груп перевищують показник у 4-7 разів. Це дозволяє нам зробити висновок про ймовірну прогностичну та діагностичну важливість даного біомаркера для постковідного синдрому.

Що стосується пацієнтів із різним статусом вакцинації, в середньому, у всіх вікових групах, пацієнти, які були вакциновані, мають значення С-реактивного білка, які перевищують нормальні значення (менше 6 мг/л). У невакцинованих пацієнтів, значення також вище норми, але більш низькі порівняно з вакцинованими.

Отримані результати свідчать про те, що середні значення С-реактивного білка вищі в групах вакцинованих пацієнтів, що може вказувати про певний вплив вакцинації на цей показник. Необхідно подальше дослідження для розуміння клінічного значення цього ефекту.

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) — це біохімічний маркер, який вказує на активність цього ферменту в крові. ЛДГ присутня в різних тканинах організму, і її рівень в сироватці може збільшитися при різних станах, таких як ураження тканин, ішемія, запалення або патології печінки та серця.

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) — це фермент, який виконує ключову роль у реакціях гліколізу. Вона знаходиться в різних клітинах організму, включаючи м'язові та червоні кров'яні клітини, легені, нирки та печінку. Під час травм, захворювань чи інших патологічних станів може відбуватися пошкодження клітин, що призводить до вивільнення ЛДГ в кров.

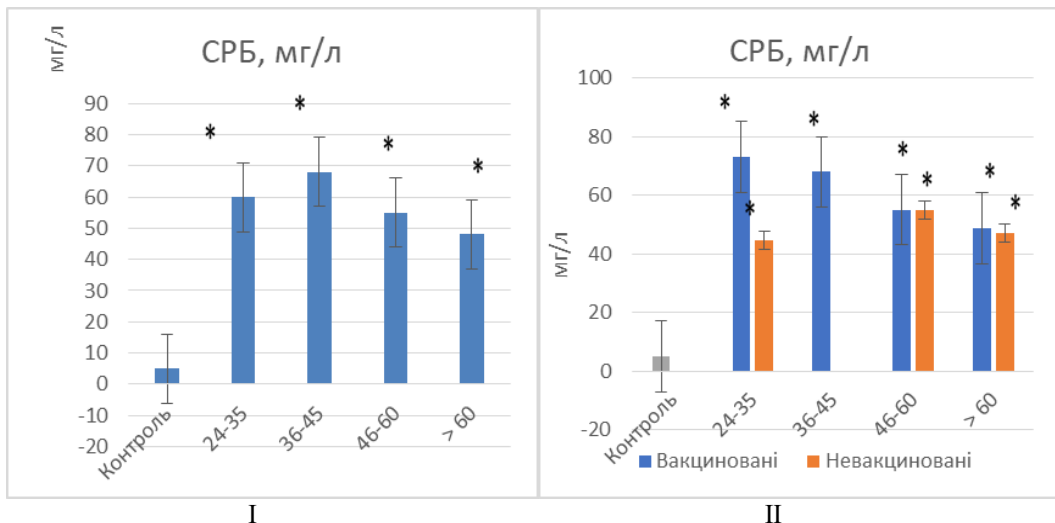


Рис. 5. Рівень СРБ (мг/л) у пацієнтів із постковідним синдромом у порівнянні з контролем (I) та рівень СРБ (мг/л) у пацієнтів із постковідним синдромом із різним статусом вакцинації (II).

Примітка: \* – вірогідно порівняно з контролем.

Під час постковідного синдрому може відбуватися ураження тканин, зокрема легень та серця. Визначення рівня ЛДГ допомагає виявити пошкодження клітин і оцінити ступінь тканинного ураження.

Зміни в рівнях ЛДГ можуть впливати на гемостатичні властивості крові та брати участь у регуляції системи гемостазу. Визначення цього ферменту може допомогти в оцінці можливих змін у гемостазі в контексті постковідного синдрому.

Рівень ЛДГ може слугувати прогностичним індикатором та допомагати відслідковувати хід захворювання. Зміни в ЛДГ можуть вказувати на погіршення стану пацієнта або його поліпшення під час лікування.

Аналізуючи отримані дані, ми прослідковуємо, що середні показники у наших пацієнтів знаходяться в межах норми (140-280 од/л) (рис. 6).

В середньому, у всіх вікових групах вакцинованих пацієнтів ЛДГ вище, ніж в невакцинованих. Найвищі значення ЛДГ спостерігаються у молодшій віковій групі вакцинованих (24-35 років). Всі середні значення ЛДГ у вакцинованих пацієнтів знаходяться в межах норми, в той час як у не вакцинованих пацієнтів можливі вищі значення у віковій групі 46-60 років.

Хоча середні значення ЛДГ у вакцинованих пацієнтів вищі, ніж у не вакцинованих, всі показники залишаються в межах норми. Це може бути пов'язано з різним впливом вакцинації та інших факторів на метаболізм у пацієнтів.

Феритин – складний білковий комплекс, що виконує роль основного внутрішньоклітинного депо заліза в людини та тварин. Структурно складається з білка апоферитину й атома тривалентного заліза в складі фосфатного гідроксиду.

Феритин - це білок, який зберігається у клітинах і визначається у сироватці крові. Високий рівень феритину може свідчити про надмірне накопичення заліза в організмі, а низький - про його дефіцит. Рівень феритину - це біохімічний маркер, який використовується для оцінки кількості заліза, яке зберігається в організмі.

Порушення регуляції заліза було пов'язане з важкими гострими інфекціями COVID-19, викликаючи гіперферитинемію (підвищені концентрації феритину), і було показано, що воно зберігається протягом 2 місяців після гострої інфекції.

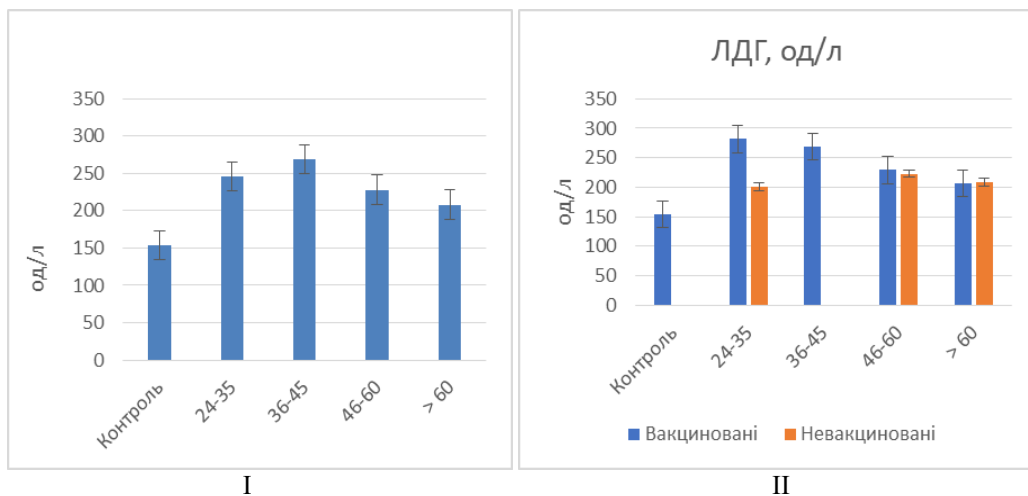


Рис. 6. Рівень ЛДГ у пацієнтів із постковідним синдромом у порівнянні з контролем (I) та рівень ЛДГ (од/л) у пацієнтів із постковідним синдромом із різним статусом вакцинації (II). Примітка: \* – вірогідно порівняно з контролем.

Підвищення рівня феритину було пов'язано із взаємодією між еритроцитами та тромбоцитами у пацієнтів з COVID-19, що свідчить про роль у тромбозі при COVID-19 і, перебігу постковідного синдрому. Після 60 днів спостереження гіперферитинемія залишалася підвищеною у 38% осіб і була більш частою у пацієнтів із тяжким захворюванням. Крім того, стійке підвищення феритину, пов'язане з важким захворюванням легенів і дисметаболізмом заліза, сприяло погіршенню стійкості до стресу під час тривалого спостереження за COVID-19 [18, 19, 20].

Аналіз значень феритину у різних вікових групах допомагає в розумінні можливих вікових змін у рівнях цього білка та їх відповідності нормі.

Середні значення феритину знижуються від 218 мкг/л (24-35 років) до 180,55 мкг/л (>60 років). Розкид від середнього значення варіюється від 9,01 мкг/л (>60 років) до 39,82 мкг/л (24-35 років). Усі середні значення феритину перевищують верхню межу норми для чоловіків (250 мкг/л) та жінок (120 мкг/л). Середні значення феритину зменшуються із віком, при цьому в групах 46-60 та >60 років значення нижче, ніж у молодших групах. Розкид результатів варіює від меншого в групі >60 років до більшого в групі 24-35 років (рис. 7).

Результати свідчать про можливі зміни у рівнях феритину в організмі з віком. Зменшення середнього значення феритину може бути пов'язане із фізіологічними змінами та зниженням активності обміну заліза в організмі з віком. Наявність великого розкиду в групі 24-35 років може свідчити про індивідуальні особливості обміну заліза у молодших вікових групах. Потребує подальшого клінічного аналізу та уточнень від лікаря для повноцінної інтерпретації результатів.

Аналізуючи дані стосовно всіх вікових груп вакцинованих пацієнтів середні значення феритину вищі, ніж у не вакцинованих. Найвищі значення феритину спостерігаються в молодшій та середній вікових групах вакцинованих (24-35 та 36-45 років). У вакцинованих пацієнтів середні значення феритину у всіх вікових групах перевищують верхню межу норми для чоловіків та жінок.

У вакцинованих пацієнтів спостерігається вищий рівень феритину у порівнянні з невакцинованими, що може вказувати на можливий вплив вакцинації на залізний обмін та імунітет. Дані дослідження важливі для розуміння фізіологічних змін, пов'язаних з вакцинацією.

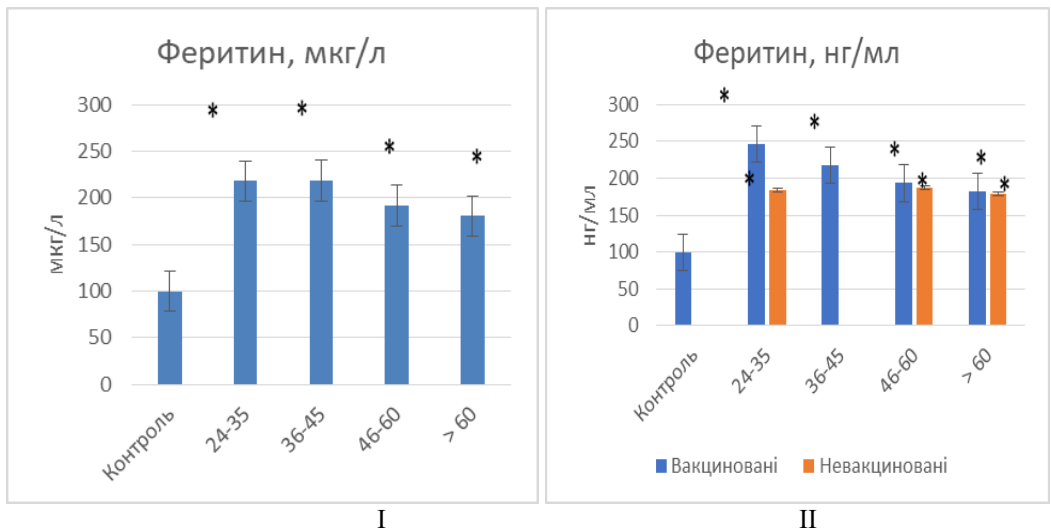


Рис. 7. Рівень феритину у пацієнтів з постковідним синдромом у порівнянні з контролем (I) та рівень феритину (мкг/л) у пацієнтів із постковідним синдромом із різним статусом вакцинації (II).

Примітка: \* – вірогідно порівняно з контролем.

**Висновки.** Показники досліджуваних гематологічних маркерів у пацієнтів із постковідним синдромом знаходяться в межах норми. Це свідчить про те, що гематологічні зміни можуть бути менш чутливими або специфічними для виявлення постковідного синдрому.

Рівні біохімічних показників, таких як ЛДГ та феритин, знаходяться в діапазонах норми, тому специфічні патологічні процеси, які впливають на ці показники, можуть бути менш вираженими у даній групі пацієнтів.

Показники СРБ перевищують верхнє значення норми у декілька разів, що вказує на інфекційний або запальний процес, оскільки СРБ зазвичай збільшується відповідно до таких станів.

#### Література/ References:

1. Lee WE, Woo Park S, Weinberger DM, Olson D, Simonsen L, Grenfell BT, Viboud C. Direct and indirect mortality impacts of the COVID-19 pandemic in the United States, March 1, 2020 to January 1, 2022. *Elife*. 2023 Feb 22;12:e77562.
2. Chen, C.; Hauptert, S.R.; Zimmermann, L.; Shi, X.; Fritsche, L.G.; Mukherjee, B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J. Infect. Dis.* 2022, 226, 1593–1607.
3. Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens*. 2022 Feb 19;11(2):269.
4. Cabrera Martimbianco AL, Pacheco RL, Bagattini ÂM, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract.* 2021 Oct;75(10):e14357.
5. Nguyen NN, Hoang VT, Dao TL, Dudouet P, Eldin C, Gautret P. Clinical patterns of somatic symptoms in patients suffering from post-acute long COVID: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022;41(4):515.
6. Ahmed, J.; Laurence, J. Long COVID endotheliopathy: Hypothesized mechanisms and potential therapeutic approaches. *J. Clin. Investig.* 2022, 132, 2133.
7. Terpos, E.; Ntanasis-Stathopoulos, I.; Elalamy, I.; Kastritis, E.; Sergentanis, T.N.; Politou, M.; Psaltopoulou, T.; Gerotziakas, G.; Dimopoulos, M.A. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2020, 95, 834–847.

8. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb;395((10223)):507–13.
9. de Boer E, Petrache I, Goldstein NM, Olin JT, Keith RC, Modena B, Mohning MP, Yunt ZX, San-Millán I, Swigris JJ. Decreased Fatty Acid Oxidation and Altered Lactate Production during Exercise in Patients with Post-acute COVID-19 Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Jan 1;205(1):126-129.
10. Houben-Wilke, S.; Goërtz, Y.M.; Delbressine, J.M.; Vaes, A.W.; Meys, R.; Machado, F.V.; van Herck, M.; Burtin, C.; Posthuma, R.; Franssen, F.M.; et al. The Impact of Long COVID-19 on Mental Health: Observational 6-Month Follow-Up Study. *JMIR Ment. Health* 2022, 9, e33704.
11. Castanares-Zapatero, D.; Chalon, P.; Kohn, L.; Dauvrin, M.; Detollenaere, J.; Maertens de Noordhout, C.; Primus-de Jong, C.; Cleemput, I.; Van den Heede, K. Pathophysiology and mechanism of long COVID: A comprehensive review. *Ann. Med.* 2022, 54, 1473–1487.
12. Crystal Bockoven, Robert C Benirschke, Hong-Kee Lee, Elevated Lactate Dehydrogenase Concentrations in Plasma Compared to Serum, *Laboratory Medicine*, Volume 53, Issue 5, September 2022, Pages 479–482.
13. Lapić, Ivana, Piva, Elisa, Spolaore, Federica, Tosato, Francesca, Pelloso, Michela and Plebani, Mario. "Automated measurement of the erythrocyte sedimentation rate: method validation and comparison" *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, vol. 57, no. 9, 2019, pp. 1364-1373.
14. Liakh, Yu.Ye.; Hur'ianov, V.H.; Hrytsai, O.S. *Komp'uterna tekhnika ta metody matematychnoi statystyky. Naukovo-dokazova praktychna diialnist u fizychnii terapii: metodrek. dlia samostiinoi pidhotovky do prakt. zaniat. Lutsk: Vezha-Druk, 2017. 97s.*
15. Review article: Hematologic Abnormalities Associated with Post-Acute COVID-19 Sequelae or "long-COVID"- a Systematic Review Jamie-lee Brundyn, Jamie Gillan, Indu Singh *Int. J. Bio. Lab. Sci* 2022(11)1:23-42.
16. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, Heightman M, Hillman TE, Jacob J, Jarvis HC, Lipman MCI, Naidu SB, Nair A, Porter JC, Tomlinson GS, Hurst JR; ARC Study Group. Long-COVID: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021 Apr;76(4):396-398.
17. Erythrocyte sedimentation rate (ESR). URL: <https://www.medicine.mcgill.ca/physio/vlab/bloodlab/ESR.htm> (Data zvernennia: 13 hrudnia 2023).
18. Girelli D, Marchi G, Busti F, Vianello A. Iron metabolism in infections: Focus on COVID-19. *Semin Hematol*. 2021 Jul;58(3):182-187.
19. Rahman MA, Shanjana Y, Tushar MI, Mahmud T, Rahman GMS, Milan ZH, Sultana T, Chowdhury AMLH, Bhuiyan MA, Islam MR, Reza HM. Hematological abnormalities and comorbidities are associated with COVID-19 severity among hospitalized patients: Experience from Bangladesh. *PLoS One*. 2021 Jul 27;16(7):e0255379.
20. Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, Pizzini A, Aichner M, Sonnweber B, Kurz K, Koppelstätter S, Haschka D, Petzer V, Hilbe R, Theurl M, Lehner D, Nairz M, Puchner B, Luger A, Schwabl C, Bellmann-Weiler R, Wöll E, Widmann G, Tancevski I, Judith-Löffler-Ragg, Weiss G. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients performance: a prospective observational cohort study. *Respir Res*. 2020 Oct 21;21(1):276.

**Внесок авторів.** Автори зазначають про рівний внесок у написання роботи

**Фінансування.** Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

**Висновок комісії по біоетиці.** Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Волинського національного університету імені Лесі Українки (протокол № 8/14 від 16.01.2024), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

**Заява про поінформовану згоду.** Від пацієнта (-ів) було отримано письмову поінформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

**Заява про доступність даних.** Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 15.02.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 340.6: 616-001.58

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967579>

*А. О. Плетенецька<sup>1</sup>, С. О. Литвак<sup>2</sup>*

## ВСТАНОВЛЕННЯ ДАВНОСТІ ЗРОЩЕННЯ ПЕРЕЛОМІВ ПЛОСКИХ КІСТОК ЧЕРЕПА

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця;

<sup>2</sup>ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України»

### Authors' Information

Плетенецька А. О. ORCID ID: 0000-0002-7029-3377

Scopus ID: 57257296700

Researcher ID: AAZ-9198-2021

Литвак С.О. ORCID ID: 0000-0001-6618-5464

e-mail: [fantasyalinka@gmail.com](mailto:fantasyalinka@gmail.com)

**Summary.** Pletenetska A. O.<sup>1</sup>, Lytvak S. O.<sup>2</sup> **ESTABLISHING THE AGE OF FUSION OF FRACTURES OF FLAT BONES OF THE SKULL. ANALYSIS OF FORENSIC MEDICAL EXAMINATIONS OF TRAUMATIC BRAIN INJURY.** - <sup>1</sup>Department of Forensic Medicine and Medical Law of O.O. Bogomoletst National Medical University; <sup>2</sup>The SI "Romodanov Neurosurgery Institute NAMS of Ukraine", e-mail: [fantasyalinka@gmail.com](mailto:fantasyalinka@gmail.com) Domestic experience shows that forensic medical experts often face difficulties in accurately establishing the age of fusion of fractures of flat bones of the skull. The aim of the study was to identify the possibility of fusion of fractures of flat bones of the skull through monitoring 53 forensic medical examinations of victims with skull fractures and clinical neurosurgical cases (65 patients after surgical interventions for vascular pathology of the brain with cranial accesses (60 observations) and cranioplastic operations with implantation of individual titanium implants and 3D modeling of skull defects after resectional trepanations due to traumatic brain injury). It was found that in 72.4±9.5% of cases, i.e., in the majority, the experts did not establish the age of the fracture. In cases of repeated traumatic brain injury, the age of skull fractures was not established in 89.3%, even in the absence of anamnestic data on previous fractures. Neurosurgical practice shows that fusion of bone edges may occur after trepanation interventions, even if they are incised or damaged. This is confirmed by the results of 3D modeling of skull fractures and indicates that fracture fusion mechanisms can be activated even in complex conditions, such as postoperative interventions. The results of the study of neurosurgical cases refute the widespread expert opinion that linear skull fractures cannot fuse.

**Key words:** forensic medical examination, traumatic brain injury, provision of medical care, fracture, healing.

**Реферат.** Плетенецька А. О., Литвак С. О. **ВСТАНОВЛЕННЯ ДАВНОСТІ ЗРОЩЕННЯ ПЕРЕЛОМІВ ПЛОСКИХ КІСТОК ЧЕРЕПА.** Вітчизняний досвід показує, що судово-медичним експертам часто доводиться стикатися з труднощами, пов'язаними з точним встановленням давності зрощення переломів плоских кісток черепа. Метою дослідження було виявити можливість зрощення переломів плоских кісток черепа шляхом моніторингу 53 судово-медичних експертиз потерпілих з переломами черепа та клінічних нейрохірургічних випадків (65 пацієнтів після оперативних втручань з приводу судинної патології головного мозку з проведенням краніотомічних доступів на склепінні черепа

(60 спостережень) та краніопластичних операцій з імплантацією індивідуальних титанових імплантів і 3D ремодельованням дефектів склепіння черепа після резекційних трепанцій внаслідок ЧМТ головного мозку). Було виявлено, що у 72,4±9,5% випадках, тобто у більшості, експертами не було встановлено давності перелому. У випадках повторної ЧМТ давність переломів склепіння черепа не встановлювалась у 89,3%, навіть за відсутності анамнестичних даних про перенесені переломи. Нейрохірургічна практика показує, що після трепанційних втручань може відбуватися зрощення кісткових країв, навіть якщо вони розрізані або ушкоджені. Це підтверджується результатами 3D- моделювання переломів черепа і свідчить про те, що механізми зрощення перелому можуть бути активовані навіть у складних умовах, таких як післяопераційні втручання. Результати дослідження нейрохірургічних випадків спростовують поширене експертне судження про те, що лінійні переломи черепа не можуть зростатися.

**Ключові слова:** судово-медична експертиза, черепно-мозкова травма, надання медичної допомоги, перелом, загоєння.

**ВСТУП.** Черепно-мозкова травма є одним з найпоширеніших видів травм. При цьому, вона може супроводжуватись і переломами кісток черепа. При проведенні судово-медичних експертиз визначення давності ушкоджень є одним з важливих питань, виникаючих у правоохоронних органах, оскільки це допомагає встановити зв'язок з подіями, за яких відбулось травмування постраждалої особи. Вітчизняний досвід показує, що судово-медичним експертам часто доводиться стикатися з труднощами, пов'язаними з точним встановленням давності зрощення переломів плоских кісток черепа, про наголошують деякі науковці [1]. Особливо це виникає при експертизі потерпілих осіб, коли дослідження спирається, здебільшого, на записи у медичній документації. Так, за результатами досліджень, на неправильну оцінку давності переломів кісток склепіння черепа впливають різні фактори, такі як прогалини у застосуванні чи інтерпретації результатів нейровізуалізації, дефекти опису ушкоджень, клініко-діагностичних та інструментально-лабораторних даних, а також дефекти саме експертної роботи. До останніх належать, насамперед, відсутність комплексної оцінки черепно-мозкових ушкоджень [1].

Втім, незважаючи на доволі розповсюджену думку вітчизняних судових медиків про незрощення лінійних переломів черепа через погане співставлення країв перелому, наукові дослідження у нейрохірургічній практиці доводять, що існують певні критерії для визначення факту зрощення таких ушкоджень, що широко застосовується у нейрохірургічній практиці. Важливим аспектом у визначенні зрощення кісток черепа є ретельне спостереження за клінічними симптомами та змінами у функціональному стані пацієнта разом з динамічним контролем перелому із застосуванням новітніх методів нейровізуалізації, що може слугувати важливим показником ступеня зрощення перелому. Так, дослідження Наггер та співавт. (2021) підтверджує цей факт на прикладі радіологічної оцінки зрощення переломів у дітей різних вікових груп [2].

Додатково, наукові дослідження Zvejniece та ін. (2020) вказують на зв'язок між переломами черепа та іншими факторами, зокрема нейроінфлямацією, що може погіршити результати зрощення після травми голови [3].

Shan, W. et al. (2021) використовують нейромережі для аналізу зображень і знаходять, що обидва підходи мають високу точність у виявленні переломів черепа. Перевагою сегментаційного підходу є можливість точно визначити розмір та форму перелому, що може бути корисним у клінічній практиці [4].

Дослідження Lindgren, N. et al. (2024) спрямоване на комп'ютерне моделювання для аналізу механічних властивостей черепа та передбачення його руйнування в результаті травми. Використання глибокого вивчення особливостей переломів та утворення кісткового мозолу з застосуванням автоматизованої ідентифікації переломів черепа може стати перспективним напрямком у радіологічній практиці і застосовувати при судово-медичній оцінці давності переломів плоских кісток черепа [5].

Отже, незважаючи на складності, які можуть виникати при судово-медичній експертизі у випадках переломів плоских кісток черепа, особливо лінійних, в

нейрохірургічній та радіологічній практиці вже розвинуті методи та критерії, які сприяють більш об'єктивній та точній оцінці зрощення переломів кісток черепа.

**Метою дослідження** було виявити можливість зрощення переломів плоских кісток черепа шляхом моніторингу експертних та клінічних нейрохірургічних випадків для застосування отриманих даних у судово-медичних потребах для встановлення давності травми.

**Матеріали і методи.** Матеріалом досліджень були комісійні судово-медичні експертизи, проведені за поточні 10 років ДСУ «Головне бюро судово-медичної експертизи МОЗ України» (ДСУ ГБ) у відношенні потерпілих осіб з ЧМТ, з яких детально було проаналізовано 53 за наявності у них переломів кісток черепа шляхом аналізу архівної бази бюро (за наявністю відповідних угод про співпрацю між кафедрою та бюро). Також було проаналізовано медичну документацію власних клінічних спостережень 65 пацієнтів, у яких було проведено оперативні втручання з приводу судинної патології головного мозку з проведенням краніотомічних доступів на склепінні черепу (60 спостережень) та краніопластичних операцій з імплантацією індивідуальних титанових імплантів і 3-D моделюванням дефектів склепіння черепу після резекційних трепанацій внаслідок ЧМТ головного мозку в ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України» з 2021 по 2023 роки. Проаналізовано результати нейровізуалізаційних методів обстеження, а саме мультиспіральної комп'ютерної томографії головного мозку (МСКТ) у динамічному спостереженні за хворим: ранній післяопераційний період (до 24 годин після операції), через 3 - 6 місяців, через 12-18 місяців після втручання. У всіх випадках проведення операцій направлених на пластику дефекту черепа - застосовано 3D-моделювання розмірів дефекту черепа, що базувалося на даних МСКТ головного мозку.

При характеристиці якісних показників, частку варіант, що володіють досліджуваними ознаками (p), виражали у відсотках (%) до їх загального числа. з урахуванням середньоквадратичного відхилення  $\sigma$ . Обробка та аналіз даних проводилися в програмних пакетах Open Office (Base, Calc, Writer, Draw, Math), GNU Octave зі збереженням вихідних документів у форматі \*.doc, \*.xls. Це програмне забезпечення з відкритим вихідним кодом і його використання регламентується ліцензією GPL (GNU General Public License).

### **Результати дослідження та їх обговорення**

При аналізі 53 судово-медичних експертиз потерпілих осіб при ЧМТ у випадках наявності у переломів черепа було виявлено, що вони склали  $4,1 \pm 0,9\%$  серед загальної кількості експертиз з ЧМТ. При цьому, у  $36,4 \pm 10,3\%$  встановлений діагноз не був підтверджений рентгенологічно. У  $72,4 \pm 9,5\%$  випадках, тобто у більшості, експертами не було встановлено давність перелому. Слід також зазначити, що визначення терміну утворення перелому плоских кісток черепа - непросте завдання для судово-медичного експерта і потребує ретельного вивчення медичної документації, обставин справи, анамнезу до травми, щоб виключити у потерпілого переломи черепа у минулому.

Було виявлено дефекти в описі видимих тілесних ушкоджень у  $67,9 \pm 2,0\%$ , зокрема, не описаний колір ушкодження, краї/кінці ран, характеристики кірочки та стан оточуючих тканин, що ускладнило комплексну оцінку черепно-мозкових ушкоджень, у зв'язку з чим експерти утримувались від судово-медичної оцінки переломів кісток черепа.

Два приклади з власної експертної практики щодо потерпілих з повторною ЧМТ показали, що давність утворення переломів склепіння черепу викликає труднощі у судово-медичних експертів. Так, у першому випадку комісія експертів, які робили первинну судово-медичну експертизу, прийшла до таких підсумків: «...У гр. А. мали місце: закрита черепно-мозкова травма у формі забою головного мозку та наявність саден та синців на голові... За ступенем тяжкості закрита черепно-мозкова травма відноситься до ушкоджень середньої тяжкості за ознакою тривалості розладу здоров'я... Щодо встановленого у А. лінійного перелому тім'яної кістки ліворуч, то підтвердити його утворення під час вказаних подій не видається можливим... За даними спеціальної літератури, переломи кісток склепіння та основи черепа після їх виникнення не зростаються, у зв'язку з анатомічною їх будовою і рентгенологічно спостерігаються у подальшому. У зв'язку з цим, лінійний перелом тім'яної кістки у А., що встановлений рентгенологічно, за ступенем тяжкості, не

розцінюється».

В іншому випадку комісія у підсумках вказала: «...у В. мала місце закрита черепно-мозкова травма у формі забою головного мозку з формуванням вогнищ контузії в лобних та правій скроневій долях та наявністю забитої рани в тім'яній ділянці голови, синців на верхніх повіках обох очей, садно в області правої брови... Щодо лінійного перелому тім'яної кістки, який був встановлений при рентгенологічному та комп'ютерно-томографічному дослідженні, то встановлення терміну його утворення потребує вивчення медичної документації та рентгенівських знімків до подій, що мали місце 01.10.2016 року, тому що перелом кісток склепіння черепа після його утворення не зростається».

В обох випадках при проведенні повторних комісійних судово-медичних експертиз було встановлено, що характер та локалізація ушкоджень м'яких тканин, кісток черепа, речовини головного мозку, а також наявність оболонкових гематом свідчили про те, що комплекс ушкоджень на голові, включаючи і переломи, склав єдину ЧМТ, що було підтверджено і при аналізі томографічних знімків. Втім, експертами було зазначено лише рентгенологічну картину переломів. Окрім того, в обох випадках в анамнезі потерпілих (враховуючи їх медичні документи) не було даних про отримані раніше переломи склепіння черепа, а отже, судження експертів про можливість травмування раніше, фактично, базувалась на припущеннях.

Наше дослідження також показало, що у випадках повторної ЧМТ давність переломів склепіння черепа не встановлювалась у 89,3%, навіть за відсутності анамнестичних даних про перенесені переломи.

Звичайно, здатність рентгенограми та томограми показати консолідацію перелому може залежати від кількох факторів. Рентгенографія надає лише двовимірне зображення тіла, тоді як томографія здатна створювати тривимірне зображення. Коли мова йде про складні або малозначні переломи, тривимірні зображення можуть допомогти краще розділити та визначити характер перелому та процес консолідації. Рентгеновські промені можуть бути поглинуті м'якими тканинами, що призводить до меншої видимості деяких деталей, зокрема, приховуючи ознаки консолідації перелому. Інколи перелом може бути досить малим або розташованим у такому місці, де його важко виявити на рентгенограмі, особливо якщо він знаходиться позаду інших кісткових структур або тканин. У ранніх стадіях перелому може бути недостатньо часу для того, щоб консолідація стала видимою на рентгенограмі, але на томограмі можуть бути виявлені ознаки початкової зрощення.

З метою вивчення потенційної можливості вивчення та об'єктивізації процесу консолідації переломів склепіння черепа спираючись на необхідні нейровізуалізуючі методи діагностики при різних варіантах ЧМТ ми розглядали переломи кісток склепіння черепа у ракурсі патологоанатомічного та патофізіологічного визначення поняття «перелому кістки». А саме, перелом склепіння черепа визначали, як стан порушення анатомічної цілісності кістки що виникає внаслідок впливу ушкоджуючого (травмуючого) фактору якій перевищує за своєю силою міцність кісткової тканини. Таким чином, всі випадки проведення краніотомії та подальшої фіксації кісткового фрагменту, як етапів оперативного втручання при різній патології головного мозку, можна розглядати як травматичне ушкодження кісток склепіння черепа. Дана серія спостережень дозволяє оцінити, систематизувати та екстраполювати результати вивчених змін кісткових структур в динамічному спостереженні при виконанні рутинних нейровізуалізаційних досліджень згідно чинних протоколів лікування та рекомендованих стандартів МОЗ щодо надання допомоги нейрохірургічним хворим. Таким чином, нами проаналізовано зміни країв реімплантованого кісткового фрагменту з кістками склепіння черепа, як «трепанацийних переломів» у динаміці (див. рис 1- рис. 4) На рис. 1 наведено інтраопераційне фото, яке демонструє деструктивні зміни кістки, тип фіксації кістки та діастаз між краями кісткових структур. Рис. 2 – демонструє типові зміни на МСКТ головного мозку у ранньому післяопераційному періоді.

Слід зазначити, що зрощення переломів черепа, не залежно від їх генезу (травма чи інтраопераційне ушкодження кістки в асептичних умовах), відбувається за однаковими патоморфологічними механізмами. Не зважаючи на фіксацію зони перелому титановими імплантатами, слід враховувати, що ширина трепанацийного перелому може бути навіть

більшою ніж лінійного перелому черепа при ударах тупим твердим предметом через виникнення невеликого дефекту кісткової тканини при розпилі (до 2-3 мм) та використання воску з метою етапного гемостазу на краях кістки. А отже, твердження про те, що трепанаційні переломи зростаються краще переломів, отриманих при травмі голови, є хибним.

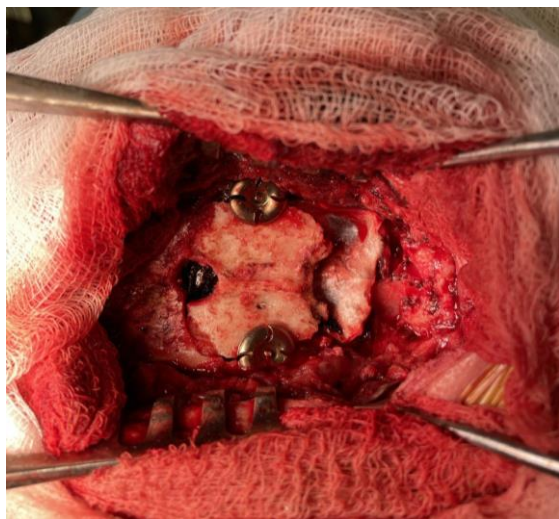


Рис. 1. Фіксація кісткового клаптя титановими імплантами при серединній субокципітальній краніотомії.

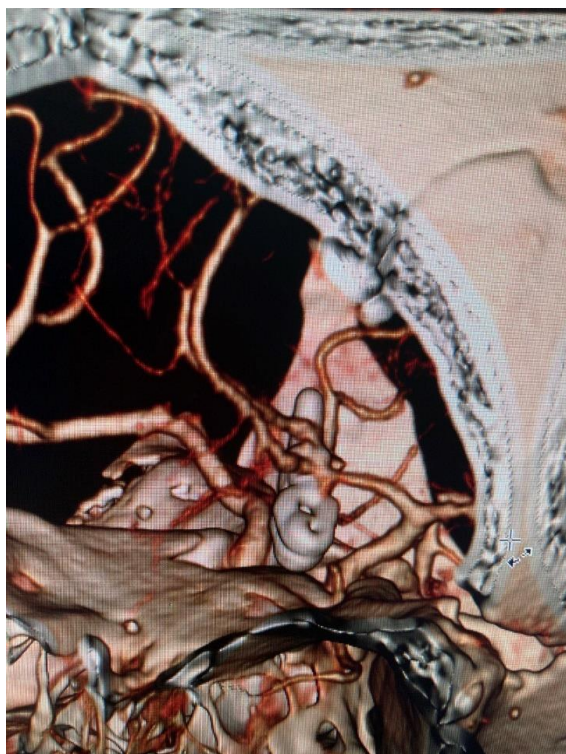


Рис. 2. Контрольна післяопераційна мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) у ангиографічному режимі після операції кліпування мішквидної аневризми комплексу передньої мозкової - передньої сполучної артерії (ПМА-ПСА). Візуалізовано артерії переднього напівкільця артеріального кола головного мозку, дві кліпси в проекції шийки аневризми зі збереженням кровоплину по А1-А2 сегментам ПМА та ПСА, передня трифуркація зліва.

Кістковий мозоль, або каллус, утворюється як частина природного процесу зрощення перелому. Коли кістка переламується, відбувається кровотеча з ушкоджених капілярів, що призводить до формування гематоми (крововиливу) навколо місця перелому. Гематома викликає запалення, і до місця починають збиратися клітини-фагоцити, які очищають тканини від ушкоджених клітин та інших домішок.

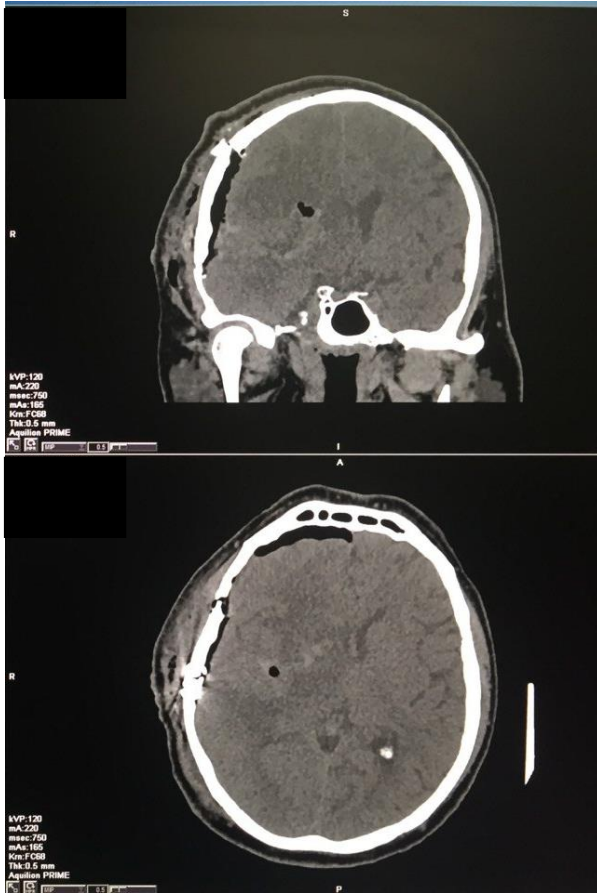


Рис.3. МСКТ головного мозку в ранньому післяопераційному періоді (до 12 годин після оперативного втручання з приводу видалення внутрішньомозкового крововиливу на тлі розриву кавернозної ангиоми). При 3-D реконструкції склепіння черепа візуалізовано фіксований титановими імплантатами кістковий клапоть (краніотомічний доступ) та діастаз між реімплантованим кістковим фрагментом з краями лобної, тім'яної та скроневої кісток черепа справа.

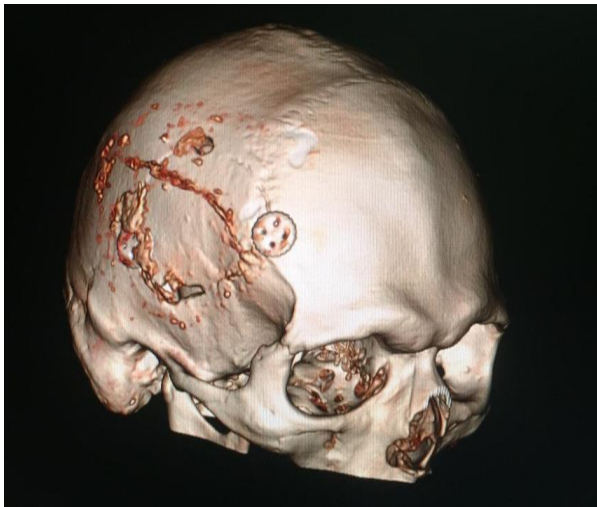


Рис. 4. МСКТ головного мозку у хворого після оперативного втручання з приводу видалення внутрішньомозкового крововиливу на тлі розриву кавернозної ангиоми (див. мал. 2) через 8 місяців . При 3-D реконструкції склепіння черепа візуалізовано фіксований титановими імплантатами кістковий клапоть після краніотомічного доступу, частково консолідований дефект кістки ( зона дефекту кістки спричинена формуванням кісткового фланментукраніотомом – етап оперативного втручання) між реімплантованим кістковим

фрагментом з краями лобної та тім'яної кістками склепіння черепа, часткова консолідація зі збереженим діастазом зі скроневою кісткою справа.

Після цього починається процес відновлення кістки. Спочатку відбувається утворення проміжного каллусу, що складається з м'якого кісткового тканини і хрящу. Потім цей каллус замінюється твердим кістковим тканиною через процес остеогенезу (утворення нової кістки). Коли кістка повністю відновлюється, кістковий мозоль може залишитися як

частина натуральної структури кістки або може бути розчинений тілом з часом.

Процес утворення кісткового мозолю може займати декілька тижнів або місяців, залежно від розміру та характеру перелому, віку та загального стану здоров'я постраждалих.

### **Висновки та перспективи подальших досліджень**

1. При статистичному аналізі комісійних експертиз потерпілих осіб з ЧМТ за наявності у них переломів кісток черепа було виявлено, що у переважній кількості випадків давність переломів плоских кісток черепа, як правило, лінійних, судово-медичними експертами не встановлюється.

2. Аналіз нейрохірургічних випадків зі спричиненням лінійних переломів склепіння черепа при проведенні краніотомії пацієнтам дозволяє наочно встановити зрощення цих переломів. Патоморфологічний процес зрощення перелому полягає у відновленні ушкоджених кісткових тканин шляхом формування кісткового мозоля.

3. Нейрохірургічна практика дійсно показує, що після трепанаційних втручань може відбуватися зрощення кісткових країв, навіть якщо вони розрізані або ушкоджені. Це підтверджується результатами 3D- моделювання переломів черепа і свідчить про те, що механізми зрощення перелому можуть бути активовані навіть у складних умовах, таких як післяопераційні втручання.

4. Результати дослідження нейрохірургічних випадків спростовують поширене експертне судження про те, що лінійні переломи черепа не можуть зростатися. Вони можуть підлягати процесу зрощення, як і інші переломи, і хоча можуть існувати деякі відмінності у динаміці зрощення через характер травми, анатомічні особливості та інші фактори, сам процес зрощення залишається схожим.

5. Отримані дані щодо зростання лінійних переломів плоских кісток черепа повинні враховуватись при проведенні судово-медичних експертиз. Таким чином, існують ознаки консолідації кістки, які можуть вказувати на те, чи є перелом свіжим, чи застарілим. Втім, обґрунтовані підсумки щодо давності утворення таких переломів можливі за таких умов:

- Комплексне дослідження ушкоджень всіх структур голови зі співставленням їх характеру, локалізації і давності;
- Застосування сучасних високочутливих методів нейровізуалізації (КТ, МРТ тощо);
- Дослідження перелома у динаміці (за можливості).

### **Література/References:**

1. Аналіз дефектів діагностики та судово-медичної оцінки переломів кісток черепа. Судово-медична експертиза. 2023. № 1. С. 64-69. doi:10.24061/ 2707-728.1.2023.9 [Analysis of defects in diagnosis and forensic assessment of skull fractures. Forensic medical examination. 2023. No. 1. P. 64-69. doi:10.24061/ 2707-728.1.2023.9]

2. Harper, N. S., Eddleman, S., Shukla, K., Narcise, M. V., Padhye, L. J., Peterson, L. J., Murati, M. A., & George, C. L. S. (2021). Radiologic Assessment of Skull Fracture Healing in Young Children. *Pediatric Emergency Care*, 37(4), 213–217. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000002215>

3. Zvejniece, L., Stelfa, G., Vavers, E., Kupats, E., Kuka, J., Svalbe, B., Zvejniece, B., Albert-Weissenberger, C., Sirén, A.-L., Plesnila, N., & Dambrova, M. (2020). Skull Fractures Induce Neuroinflammation and Worsen Outcomes after Closed Head Injury in Mice. *Journal of Neurotrauma*, 37(2), 295–304. <https://doi.org/10.1089/neu.2019.6524>

4. Shan, W., Guo, J., Mao, X., Zhang, Y., Huang, Y., Wang, S., Li, Z., Meng, X., Zhang, P., Wu, Z., Wang, Q., Liu, Y., He, K., & Wang, Y. (2021). Automated Identification of Skull Fractures With Deep Learning: A Comparison Between Object Detection and Segmentation Approach. *Frontiers in Neurology*, 12, 687931. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.687931>

5. Lindgren, N., Henningsen, M. J., Jacobsen, C., Villa, C., Kleiven, S., & Li, X. (2024). Prediction of skull fractures in blunt force head traumas using finite element head models. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 23(1), 207–225. <https://doi.org/10.1007/s10237-023-01768-5>

Робота надійшла в редакцію 16.02.2024 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

*А. М. Біляков, А. О. Плетенецька, К. М. Варуха, О. І. Артеменко, Є. В. Ковалевська,  
І. Ю. Хміль*

## **ВПЛИВ СУБКЛІНІЧНИХ РІВНІВ АЛКОГОЛЬНОГО СП'ЯНІННЯ НА ШВИДКІСТЬ РЕАКЦІЇ ЛЮДИНИ**

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

**Біляков А. М.** ORCID ID: 0000-0003-0660-9872, Scopus ID:57831506200  
Researcher ID: ACW-5679-2022  
**Плетенецька А. О.** ORCIDID: 0000-0002-7029-3377, Scopus ID: 57257296700  
Researcher ID: AAZ-9198-2021  
**Варуха К. М.** ORCIDID: 0000-0001-5933-4134, Scopus ID:57220173619  
**Артеменко О. І.** ORCID ID: 0000-0001-5227-0457  
**Ковалевська Є. В.** ORCID ID: 0000-0002-1338-7158, Scopus ID: 57215491640  
**Хміль І. Ю.** ORCID ID: 0000-0002-0157-0289  
Researcher ID: QMG-8616-2022

**Summary.** Biliakov A. M., Pletenetska A. O., Varukha K. M., Artemenko O. I., Kovalevska E. V., Khmil I. Y. **THE INFLUENCE OF SUBCLINICAL DEGREES OF ALCOHOL INTOXICATION ON THE SPEED OF A PERSON'S REACTION.** - *О. О. Богомольця Національний медичний університет, Київ; e - mail: venik316@gmail.com.* Alcoholic intoxication of a person in criminal and administrative proceedings is an aggravating circumstance, in the presence of which the degree of responsibility increases. The difference in the amount of alcohol content in the blood for the diagnosis of alcohol intoxication in criminal and administrative cases prompts the establishment of diagnostically significant limits of the influence of alcohol on human cognitive functions. Analysis of the speed of a person's reaction in a group (n=60) of people when consuming a small amount of alcohol as a result of dysfunction ( $p>0.05$ ) with a small amount of alcohol in the blood within the range of up to 0.3 ‰. The obtained results indicate the need to revise the Instructions on the procedure for detecting in drivers of vehicles, signs of alcohol, drug or other intoxication or being under the influence of drugs that reduce attention and reaction speed, approved by the order of the Ministry of Internal Affairs, Ministry of Health of Ukraine No. 1452/735 dated November 9, 2015.

**Key words:** forensic medical examination; alcohol intoxication; diagnosis.

**Реферат.** Біляков А. М., Плетенецька А. О., Варуха К. М., Артеменко О. І., Ковалевська Є. В., Хміль І. Ю. **ВПЛИВ СУБКЛІНІЧНИХ РІВНІВ АЛКОГОЛЬНОГО СП'ЯНІННЯ НА ШВИДКІСТЬ РЕАКЦІЇ ЛЮДИНИ.** Алкогольне сп'яніння людини в кримінальному та адміністративному судочинстві є обтяжуючою обставиною, наявність якої збільшує міру відповідальності. Відмінність кількісного вмісту алкоголю в крові для діагностики алкогольного сп'яніння в кримінальних та адміністративних справах спонукає до встановлення діагностично значимих меж впливу алкоголю на когнітивні функції людини. Аналіз швидкості реакції людини у групі (n=60) людей при вживанні невеликої кількості алкоголю свідчить про відсутність впливу ( $p>0,05$ ) при його кількісному вмісті в крові в межах до 0,3 ‰. Отримані результати свідчать про необхідність перегляду Інструкції про порядок виявлення у водіїв транспортних засобів ознак алкогольного, наркотичного чи іншого сп'яніння або перебування під впливом лікарських препаратів, що знижують увагу та швидкість реакції, затвердженої наказом Міністерства внутрішніх справ, Міністерства охорони здоров'я України №1452/735 від 09 листопада 2015 року.

**Ключові слова:** судово-медична експертиза; алкогольне сп'яніння; діагностика.

**ВСТУП.** В судово-медичній практиці кількість експертиз живих осіб складає біля 80% з поміж інших об'єктів. Обов'язковим при експертизі травмованої особи є встановлення алкогольного сп'яніння та його ступеня, адже це може стати вагомим фактором, що вплине на міру кримінальної відповідальності. В окремих випадках навіть без ознак травмування має визначатися ступінь алкогольного сп'яніння. Перше за все це стосується водіїв транспорту та посадових осіб, чії дії на робочому місці призвели до травмування третіх осіб. Крім того, швидкість реакції на алкоголь має дуже важливе значення для водіїв всіх видів транспортних засобів (наземний, повітряний, водний) і операторів механізмів, оскільки змінена реакція може стати причиною негативних наслідків для життя та здоров'я оточуючих, зокрема, їх травмування.

В судово-медичній експертній практиці існують певні протиріччя між вмістом алкоголю в крові та встановленням ступеня алкогольного сп'яніння. Зокрема, при проведенні експертизи легким ступенем алкогольного сп'яніння вважається його вміст в крові межах 0,5 – 1,5 ‰. Натомість, для водіїв транспортного засобу перевищення вмісту 0,2‰ вважається алкогольним сп'янінням.

Історично вперше на території України (колишня УРСР) кількісний вміст алкоголю в крові був регламентований методичними вказівками МОЗ згідно з критеріями, запропонованих В. І. Прозоровським, І. С. Карандаєвим та А. Ф. Рубцовим в 1967 році. Відповідно до яких відсутністю впливу алкоголю вважався вміст до 0,5 ‰, а легкий ступінь сп'яніння становив в межах 0,6-1,5 ‰. Вперше в Україні встановлення стану алкогольного сп'яніння у водіїв за його кількісним вмістом в крові було затверджене в 2009 році «Інструкцією про порядок виявлення у водіїв транспортних засобів ознак алкогольного, наркотичного чи іншого сп'яніння або перебування під впливом лікарських препаратів, що знижують увагу та швидкість реакції», яка була оновлена в 2015 році [1]. Згідно інструкції, ознаками алкогольного сп'яніння є: запах алкоголю з порожнини рота, порушення координації рухів, порушення мови, виражене тремтіння пальців рук, різка зміна забарвлення шкірного покриву обличчя, поведінка, що не відповідає обстановці. Крім того, встановлення стану алкогольного сп'яніння здійснюється на підставі огляду, який проводиться згідно з вимогами цієї Інструкції поліцейським з використанням спеціальних технічних засобів, показники яких після проведення тесту мають цифровий показник більше 0,2 проміле алкоголю в крові. Для його визначення використовують неінвазивні методи - за результатом аналізу видихуваного повітря, оскільки алкоголь вже продовж перших хвилин після потрапляння в організм видихається легенями. Робота таких приладів заснована на зміні електропровідності адсорбційно-чутливого елемента з наступним перетворенням електричних сигналів у цифрову, світлову або звукову сигналізацію [2].

Однак, відповідно до світової практики, зокрема, ефектів дії алкоголю, які описані в федеральному авіаційному регламенті США (CFR) 91.17 при вмісті алкоголю 0,1 -0,5 ‰ середня людина виглядає нормально; 0,3 - 1,2 ‰ виникає легка ейфорія, балакучість, зниження гальмування, зниження уваги, порушення судження, збільшення часу реакції; 0,9 - 2,5 ‰ емоційна нестабільність, втрата критичного судження, порушення пам'яті та розуміння, зниження сенсорної реакції, легка м'язова дискоординація. Правове обмеження для експлуатації автомобіля в більшості штатів становить 0,8 або 1,0 ‰. Жодна особа не може керувати або намагатися керувати повітряним судном з вмістом алкоголю в крові 0,4‰ або більше [3].

Moskowitz Н. при вивченні впливу низького рівня алкоголю (0, 15, 30, 45 та 60 мг/дл) на навички водіння виявив ознаки їх погіршення, починаючи з 15 мг/дл та їх прогресуюче наростання зі збільшенням концентрації алкоголю в крові [4].

**Мета аналізу:** дослідити вплив субклінічних рівнів алкогольного сп'яніння на швидкість реакції людини та розробити судово - медичні критерії їх оцінки.

#### **Матеріал і методи**

Об'єктом дослідження було вивчення швидкості реакції людини шляхом тестування 60-ти добровольців фізично здорових людей обох статей (33 чоловіків та 27 жінок) віком

від 21 до 63 років, в яких шляхом проведення сенсорно-рухового експерименту визначалася швидкість реакції, які не перевищували 0,5 %. Швидкість реакції визначали шляхом проведення сенсорно-рухового експерименту на сайті <https://www.arealme.com/reaction> - test, де респонденту пропонують натиснути кнопку, коли її колір зміниться з зеленого на червоний. При цьому проводиться 5 тестувань і визначається середній показник в мс.

Ступінь алкогольного сп'яніння визначався електрохімічним алкотестером AlcoControl 9.0 PRO MEDICA+(Японія). Діапазон вимірювань 0,00 – 4,00 ‰, чутливість сенсора 0,001 ‰. Алкогольне сп'яніння визначалося на початку тестування та після його завершення.

Статистична обробка результатів проводилася в програмних пакетах Open Office (Base, Calc, Writer, Draw, Math), GNUOctave зі збереженням вихідних документів у форматі \*.doc, \*.xls. Це програмне забезпечення з відкритим вихідним кодом і його використання регламентується ліцензією GPL (GNU General Public License). При підтвердженні нормальності розподілу дані описували за допомогою таких показників, як середня арифметична (M) та похибка середнього (m). Для оцінки достовірності відмінностей використано програмний аналіз даних – двох вибіркового t - тест з різними дисперсіями. Обраний рівень достовірності P відповідав 95%, а прийнятий рівень статистичної значущості відповідно становив 0,05 ( $p=0,05$ ). Різницю вважали достовірною при рівні значущості  $p<0,05$  відповідно.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження розкрили важливий вплив кількісного рівня алкоголю на швидкість реакції людини. Чим вищий рівень алкоголю в крові, тим повільніше відбувається реакція на зовнішні подразники. Виявлено, що навіть невеликий підвищений рівень алкоголю (від 0,1 до 0,2 проміле) вже призводить до помітного сповільнення швидкості реакції. Результати вивчення впливу кількісного рівня алкоголю на швидкість реакції шляхом проведення сенсорно-рухового експерименту наведено в таблиці 1.

Аналіз результатів дослідження виявив цікаві відмінності в швидкості реакції між різними групами осіб з різним рівнем алкоголю в крові. Порівняння груп, які не вживали алкоголь, з тими, де рівень алкоголю становив 0,1-0,2 та 0,21-0,3 ‰ показало, що діагностично значимої різниці в швидкості реакції між цими групами не було виявлено ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 1

**Вплив сп'яніння на швидкість реакції людини**

Вміст ‰		Швидкість реакції мс		t		t таб.	p
		n	M ± m				
1	0	48	294,9±7,9	(t1- t2)	0,35	0,96	$p>0,05$
2	0,1-0,2	12	286,3±22,3	(t1- t3)	0,03	1,99	$p>0,05$
3	0,21-0,3	35	295,3±9,5	(t1- t4)	2,5	1,98	$p<0,05$
4	0,31-0,5	43	324,5±10,1	(t3- t4)	2,34	1,99	$p<0,05$
5	0,1-0,5	90	308,9±7,1	(t1- t5)	1,32	1,98	$p>0,05$

Проте, виявлено статистично значиму різницю ( $p < 0,05$ ) у швидкості реакції між групою осіб, які не вживали алкоголь, та тими, у кого вміст алкоголю в крові становив 0,31-0,5 ‰. Це свідчить про те, що саме даний підвищений рівень алкоголю може впливати на швидкість реакції.

Подальший аналіз показав, що також існує статистично значима різниця у швидкості реакції між групами з вмістом алкоголю 0,21-0,3 ‰ та 0,31-0,5 ‰. Це ще раз підтверджує, що саме 0,3 ‰ та більше призводить до зміни швидкості реакції.

Аналізуючи всі ці відомості, можна зробити висновок про значущий вплив алкоголю

на швидкість реакції. Особливо важливою є тенденція до збільшення реакційного часу при рівнях алкоголю в крові вище 0,3 ‰, що може мати серйозні наслідки для безпеки та здатності виконувати завдання, що вимагають швидкісної реакції.

Додатково, важливо зазначити, що при порівнянні групи осіб, які не вживали алкоголь, з усередненою групою осіб з усіх рівнів алкоголю в крові від 0,1 до 0,5 ‰, діагностично значимої різниці виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Це може вказувати на різкий дисонанс між різними групами, що підлягали тестуванню, що призвело до усереднення результатів, а саме, при перевищенні 0,3 ‰, спостерігалось суттєве збільшення часу реакції. Це підтверджує не лише важливість контролю за споживанням алкоголю у осіб, зокрема водіїв, а й перегляду діагностично значимих меж впливу, які затверджені в нормативно-правових актах.

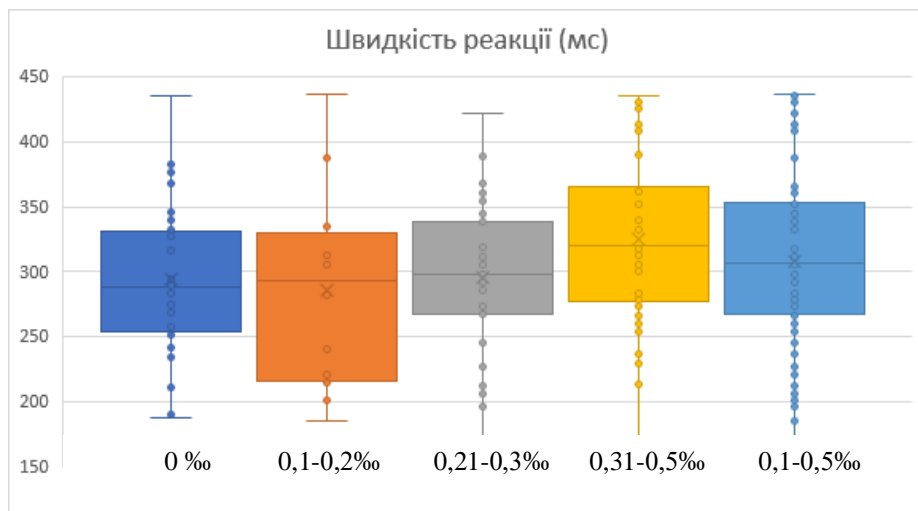


Рис. 1. Вплив сп'яніння на швидкість реакції людини

Загалом, це дослідження демонструє важливість регулювання споживання алкоголю та усвідомлення його впливу на фізичні та когнітивні функції людини. Швидкість реакції важлива для безпеки в різних сферах життя, і знання про те, як алкоголь впливає на цю швидкість, може допомогти у запобіганні нещасних випадків та збереженні життя.

Наочно статистичний розподіл представлено на діаграмі (box-and-whisker) на рис. 1.

### Висновки та перспективи подальших досліджень

1. При статистичному аналізі оцінки впливу алкогольного сп'яніння на швидкість реакції людини при його вмісті в крові від 0,1 до 0,5 ‰ було встановлено, що перевищення вмісту 0,3 ‰ впливає на швидкість реакції ( $p < 0,05$ ), натомість вміст 0,21-0,3 ‰ є діагностично незначимим ( $p > 0,05$ ).

2. Проведені дослідження свідчать про суттєве превалювання впливу в групі осіб, де вміст алкоголю перевищив 0,3 ‰.

3. Дослідження впливу субклінічних рівнів алкогольного сп'яніння на когнітивні функції людини показало, що вміст до 0,3 ‰ не впливає на увагу та швидкість реакції, а отже Інструкція про порядок виявлення у водіїв транспортних засобів ознак алкогольного, наркотичного чи іншого сп'яніння потребує перегляду.

### Література:

1. Наказ № 1452/735 від 09.11.2015, зареєстровано в МЮ України 11.11.2015 р. за № 1413/27858 «Про затвердження інструкції про порядок виявлення у водіїв транспортних засобів ознак алкогольного, наркотичного чи іншого сп'яніння або перебування під впливом лікарських препаратів, що знижують увагу та швидкість реакції». Вилучено з: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1413-15#Text>.

2. Біляков А. М. та ін. Необхідність судово-медичної оцінки впливу субклінічних рівнів алкогольного сп'яніння на когнітивні функції людини. III CISP Conference «SCIENTIFIC RESEARCHES AND METHODS OF THEIR CARRYING OUT: WORLD EXPERIENCE AND DOMESTIC REALITIES. International scientific journal «Grail on Science», № 14-15 (May, 2022), P. 590-595 <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.27.05.2022.106>.

3. Guillermo J. Salazar, Melchor J. Antuñano. Prepared by: FAA Civil Aerospace Medical Institute Aeromedical Education Division. Alcohol and Flying. A Deadly Combination, 12 Jun, 2005, <https://flightphysical.com/pilot/alcohol.htm>.

4. Moskowitz H., Burns M., Williams A. F. (1985). Skills performance at low blood alcohol levels. Journal of Studies on Alcohol, 46, 482-485.

Робота надійшла в редакцію 01.03.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 614.2 : 658.35.073.526

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967587>

А. С. Анчев

## КЛІНІЧНИЙ АУДИТ

ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса

**Summary.** Anchev A. S. **CLINICAL AUDIT.** – *State Enterprise Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport of Ministry of Health Care of Ukraine; Odessa; e-mail: [doctorjirada@gmail.com](mailto:doctorjirada@gmail.com)*. The presented work examines the problem of improving the quality of medical services through the introduction of audit technologies that meet international standards into the activities of medical institutions. The internal or external audit procedure is a fundamentally important mechanism for maintaining quality and a condition for its continuous improvement.

**Key words:** clinical audit, evidence-based medicine, quality improvement, health services

**Реферат.** Анчев А. С. **КЛІНІЧНИЙ АУДИТ.** У поданій роботі розглядається проблема підвищення якості медичних послуг за рахунок впровадження в діяльність лікувально-профілактичних установ технологій аудиту, що відповідають міжнародним стандартам. Процедура внутрішнього або зовнішнього аудиту є принципово важливим механізмом підтримки якості та умовою її безперервного вдосконалення.

**Ключові слова:** клінічний аудит, доказова медицина, покращення якості, послуги охорони здоров'я.

Клінічний аудит – це спосіб дізнатися, чи надаються медичні послуги відповідно до стандартів. Аудит дозволяє пацієнтам дізнатися, де подібні послуги здійснюються якісніше, а постачальникам медичних послуг дізнатися, де їх послуги йдуть добре, а де їх можна покращити.

"Аудит" - латинське слово, а дієслово audio ("чути") вказує як на активне слухання, так і на дії з розслідування та допиту судових органів. В англійському словнику «аудит» набуває значення «офіційна перевірка рахунків організації, яка зазвичай проводиться незалежним органом» [1].

Аудит охорони здоров'я – це всебічна та глибока оцінка практики та процеси у медичному закладі. Існує безліч видів аудиту охорони здоров'я. Ми розглянемо лише деякі з них

Загалом мета аудиту полягає в тому, щоб забезпечити можливість покращення якості там, де це буде найбільш корисно і покращити результати лікування пацієнтів. Клінічні аудити можуть охоплювати медичну допомогу по всій країні (національні клінічні аудити). Можуть також проводитися місцеві клінічні аудити: у лікарнях, у лікарських кабінетах, як приватних, так і державних, - взагалі скрізь, де надається медична допомога.

Наприклад, у Великобританії аудити (NCAPOP) проводяться за дорученням Національної служби охорони здоров'я і включають понад 30 національних аудитів, пов'язаних з деякими станами, що найчастіше зустрічаються. Їхнє завдання – збирати та аналізувати дані, надані місцевими лікарями, щоб скласти національну картину стандартів медичної допомоги для кожного конкретного патологічного стану. На місцевому рівні аудити NCAPOP надають місцевим трастам окремі порівняльні звіти про дотримання їхніх вимог та ефективності, а також надають порівняльні результати, щоб допомогти учасникам визначити, які поліпшення необхідно зробити.

Більшість цих проєктів включають аналіз медичних послуг, що надаються в Англії та Уельсі; і лише деякі включають аналіз послуг у Шотландії та Північній Ірландії.

Крім більш ніж 30 національних клінічних аудитів, NCAPOP також включає чотири програми аналізу клінічних результатів (CORP). Вони допомагають оцінити якість охорони здоров'я та стимулювати різноманітні поліпшення, дозволяючи лікарям, менеджерам та політикам отримувати уроки з несприятливих подій.

Існує також Національна мережа покращення якості та клінічного аудиту (NQICAN).

Національна мережа покращення якості та клінічного аудиту (NQICAN) об'єднує 15 регіональних мереж клінічного аудиту/ефективності по всій Англії. NQICAN тісно співпрацює з NHS England, NICE та HQIP.

Метою NQICAN є підтримка співробітників, які працюють у цих галузях в організаціях охорони здоров'я та соціального захисту шляхом надання їм навчання, ресурсів та даючи їм можливість оголошення результатів своїх досліджень на національному рівні.

Всім співробітникам, які працюють у сфері підвищення якості медпослуг та клінічного аудиту, рекомендується брати участь у роботі своєї регіональної мережі та пов'язаних з нею можливостях навчання.

Мережа забезпечує практичне керівництво та підтримку щодо підвищення якості клінічного аудиту, включаючи проведення національних аудитів, а також у суміжних галузях. Мережа пропонує і забезпечує як додаткові можливості організаціям, і особистий розвиток співробітникам.

Вживаються заходи щодо використання результатів національного клінічного аудиту для покращення догляду за пацієнтами та надання послуг через створену навчальну спільноту.

Спільнота надає можливості для спільного навчання, своєчасного поширення рекомендацій національного клінічного аудиту та прикладів того, як було реалізовано рекомендовані зміни.

Це співтовариство було створено за участю цілої низки організацій, таких як, наприклад, Партнерство з покращення якості охорони здоров'я або Національна мережа покращення якості клінічного аудиту.

Сьогодні переважна більшість авторів та фахівців сходяться на думці, що клінічний аудит – цінний інструмент, що сприяє покращенню якості медичної допомоги, що має вирішальне значення у повсякденній клінічній практиці, а також у плануванні та фінансуванні політики в галузі охорони здоров'я.

Сьогодні розроблено різні інструменти, включаючи аналіз інцидентів, оцінку технологій охорони здоров'я та клінічний аудит.

Клінічний аудит складається з вимірювання клінічного результату або процесу на відповідність чітко визначеним стандартам, встановленим на принципах доказової медицини з метою виявлення змін, необхідних для покращення якості медичної допомоги. Наприклад, у пацієнтів, які страждають на хронічні захворювання нирок, виникає безліч проблем, які були обрані як теми для проектів клінічного аудиту, таких як гіпертонія, анемія та контроль мінерального обміну. В цілому, результати цих досліджень були обнадійливими та продемонстрували ефективність аудиту, хоча й не вказували явно на користь клінічного аудиту. Однак ці результати привернули увагу до необхідності подальших досліджень для перевірки конкретної методології у різних сценаріях експлуатації.

Отже, клінічний аудит є частиною безперервного процесу покращення якості. Він полягає у вимірі клінічного результату або процесу відповідно до чітко визначених стандартів, встановлених з використанням принципів доказової медицини. Порівняння клінічної практики та стандартів призводить до формулювання стратегій, спрямованих на покращення якості щоденного догляду. Загалом клінічний аудит може запропонувати сучасним фахівцям корисний інструмент для моніторингу та розвитку їх клінічної практики.

В даний час термін «аудит» широко використовується в різних сферах (економіці, бізнесі тощо) щодо процедур, спрямованих на забезпечення того, щоб діяльність, що здійснюється з певною метою, була послідовною та ефективною для досягнення цілей. Клінічні (або медичні) аудити є частиною безперервного процесу покращення якості, який фокусується на конкретних проблемах чи аспектах охорони здоров'я та клінічної практики.

Вони полягають у вимірі клінічного результату чи процесу відповідно до чітко визначених стандартів, встановлених на принципах доказової медицини. Мета аудиту – виявити розбіжності між реальною практикою та стандартами, щоб визначити зміни, які необхідно провести для покращення якості медичної допомоги. Своєрідною характеристикою клінічного аудиту є «професіоналізм» ініціативи, який виражається деякими типовими інгредієнтами: клінічною специфічною компетентністю учасників, конфіденційністю результатів, об'єктом, що тісно пов'язаний із «якістю» професіоналів. З методологічної точки зору клінічний аудит складається з «циклу якості», коли після вибору теми та встановлення загальних та вимірних критеріїв та стандартів поточна клінічна практика оцінюється, особливо з точки зору процесу або результату, а також пропозиції щодо покращення розробляються та застосовуються, а потім цикл може розпочатися знову [2].

Аудит не слід плутати з діяльністю зі збору даних (тобто порівняльного аналізу) або клінічним дослідженням: останнє, по суті, спрямоване на визначення характеристик хорошої практики в країні, тоді як аудит порівнює поточну практику з чітко визначеними та встановленими стандартами [3]. Кінцевою метою клінічного аудиту завжди є покращення медичної допомоги, що надається пацієнту.

Цього можна досягти у вигляді різних дій, наприклад, підвищенням культури лікарів, вирішенням проблем; зменшенням варіативності професійної поведінки (стандартизувати), скороченням розриву між теоретичними стандартами та реальним життям.

Принципи клінічного аудиту, як правило, включають кілька етапів:

#### 1. Підготовка до аудиту

Хороша підготовка має вирішальне значення успіху аудиторського проекту.

Ключовими елементами розробки цінних клінічних аудитів є: вибір теми, визначення чіткої мети та забезпечення необхідної організації з погляду аудиторського персоналу та ресурсів.

Першим кроком, який необхідно виконати під час планування клінічного аудиту, є визначення теми. Тема аудиту може бути вільно визначена у клінічній практиці та може належати до адекватності результатів [4]. Тема, що перевіряється, повинна мати певні характеристики: вона повинна мати велике клінічне значення, її легко виділити, проаналізувати, зібрати необхідні дані, а також вона повинна бути джерелом важливих наслідків. Персонал, що бере участь у аудиті, відіграє ключову роль у встановленні пріоритетів серед клінічних проблем, які необхідно вирішити. При виборі відповідної теми

слід враховувати різні аспекти.

Проблема, що підлягає аудиту, має важливий вплив з погляду витрат, ресурсів чи ризику, про що є переконливі наукові дані (посібники, систематичні огляди).

Поліпшення, досягнуті з цього питання, можуть бути легко оцінені і є джерелом важливих клінічних/організаційних наслідків.

Зокрема, було б гарним вибором зіткнутися з проблемою, яка стосується лікаря з погляду: (1) великих обсягів роботи; (2) високих витрат з погляду охорони здоров'я та/або економіки; (3) високий ризик; (4) високої мінливості; (5) складності; та, нарешті, (6) інновацій.

Рідкісні події, такі як складні клінічні випадки або спорадичні небажані явища, не є підходящою темою для клінічного аудиту і повинні аналізуватись з використанням адекватніших методологій (наприклад, аналізу основного випадку) [5]. Після вибору теми необхідно визначити мету проекту, щоб можна було вибрати та розробити правильну методологію аудиту.

Мета проекту аудиту може включати впровадження нових процесів (наприклад, лабораторних протоколів, хірургічних процедур тощо) та/або покращення поточних стратегій [6].

Більш того, перед початком клінічного аудиту організації повинні чітко заявити про ресурси, виділені для підтримки управління проектом (збір даних, необхідне обладнання та програмне забезпечення) та для навчання клінічного персоналу, включаючи навчання методам клінічного аудиту, фасилітації (від англ. «facilitate» — допомагати, направляти) та управлінню даними [7, 8].

Що стосується команди проекту аудиту, то бажано, щоб вона була адаптована для конкретного аудиту, щоб члени команди мали багато необхідних навичок. Наприклад, якщо темою аудиту є управління судинним доступом у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, буде корисно включити до складу аудиторської групи нефрологів, судинних хірургів та діалізних медсестер [9].

*Вибір показників, критеріїв та стандартів та визначення стратегій втручання*

Після того як визначено попередні питання аудиту, наступним кроком буде встановлення стандартів, з якими порівнюватиметься поточна клінічна практика. На цьому етапі важливо уточнити деякі визначення, такі як індикатор, аудит, стандарт тощо.

Вибір критеріїв і стандартів є одним з найбільш важливих моментів при плануванні клінічного аудиту і вимагає співпраці всіх учасників аудиту, адже якість допомоги (тобто кінцевий результат перевірки), що надається, буде оцінюватися саме на основі порівняння з цими параметрами.

Джерелами, з яких можна отримати критерії та стандарти, можуть бути: міжнародні рекомендації, наукова література, консенсус експертів, дані, отримані іншими медичними установами, а також особисті тематичні дослідження [10 -14]. Чим переконливішими будуть докази, взяті як зразок, тим більшими будуть результати порівняння з повсякденною клінічною практикою.

*Збір даних*

Дані клінічного аудиту можуть збиратися проспективно чи ретроспективно [15]. Зважаючи на минулу клінічну документацію, останній метод, безумовно, швидший, але часто якість зібраної інформації не є оптимальною.

Перспективні аудити більш затратні за часом, але вони дозволяють більш точно спланувати аудит, пропонуючи при цьому реалістичніший опис поточної клінічної практики. Перш ніж приступити до збору даних, необхідно ретельно спланувати змінні, що записуються, і визначити тип аналізу, який буде проводитися на основі зібраних даних. Ці моменти є важливими для запобігання збору непотрібних даних або, навпаки, відсутності необхідної інформації. Для збору записів про пацієнтів має бути створено спеціальну форму або базу даних [16].

Більше того, може виявитися доцільним провести вибірку (переважно з використанням рандомізованих методів), якщо необхідно обстежити дуже велику кількість пацієнтів, у тому числі з урахуванням ступеня впевненості, якої хочуть досягти, та фактично наявних ресурсів (час, гроші, кадри) [17].

Ці дані можуть бути кількісними або якісними, наприклад, інтерв'ю, анкети або коментарі, а джерела даних можуть бути різними, включаючи медичні записи, результати біохімічних та інструментальних досліджень та/або інші різні архиви [18, 19]. Медична карта, безумовно, є основним джерелом інформації, але часто неповна. У зв'язку з цим, виявивши недоліки управління даними, аудит на попередньому етапі збору даних покращує існуючий інформаційний потік. Нарешті, слід зазначити, що у кожний момент збору та аналізу даних необхідно захищати конфіденційність пацієнтів, роблячи зібрану інформацію анонімною і пояснюючи причини збору даних у разі безпосередньої участі самих пацієнтів [20].

#### *Порівняння зібраних даних зі стандартами та розробка коригуючих дій.*

Це центральний етап клінічного аудиту. На цьому етапі команда професіоналів, зацікавлених в аудиті, аналізує дані та порівнює їх із заздалегідь встановленими стандартами. Важливо, що критична природа цього моменту полягає в тому, що фахівці, які беруть участь у процесі аудиту, можуть інтерпретувати аудит як перевірку їхньої клінічної діяльності, тим самим несвідомо стаючи перешкодою для ефективного аналізу даних [21].

Зустріч, де обговорюватимуться результати перевірки, необхідно ретельно підготувати, приділивши особливу увагу всім аспектам спілкування та соціальних навичок [22, 23].

Більше того, цей зміст має бути заздалегідь доведений до відома тих, хто запропонував провести аудит. При порівнянні фактичних даних із теоретичними стандартами можуть з'явитися різні результати, а стандарт може бути досягнутий чи ні. Якщо стандарт не дотримується, слід оцінити, чи існує можливість реального поліпшення. Фактично, якщо дані не відповідають стандартам, але досить близькі, можна вирішити, що будь-якого подальшого покращення досягти важко, і тому було б корисно інвестувати ресурси в оцінку інших проблем. У разі суттєвої розбіжності між інформацією, отриманою з клінічної документації та стандартами, колегіальне обговорення має виявити перешкоди на шляху досягнення стандарту [24]. Після цього методологія аудиту вимагає, щоб аудиторська група розробила стратегію втручання та рекомендації відповідно до попередньо встановлених показань [25]. Такі поради чи рекомендації повинні враховувати організаційні чинники (з погляду економічних ресурсів, термінів, відданих своїй справі персоналу) та контекст, у якому проводиться аудит. Тому дуже важливо, щоб розроблені рекомендації були ясними і доступними [26]. Просте поширення освітніх матеріалів, таких як посібники, не мають великого ефекту, якщо вони не супроводжуються обраними методами реалізації, такими як навчальні семінари чи дискусії серед однолітків [27].

Натомість, якщо результати, отримані в результаті аудиту, можна вважати задовільними, однаково необхідно забезпечити певну форму моніторингу. Нарешті, всі висновки, отримані в результаті аналізу даних та подальшого обговорення, включаючи стратегії реалізації змін, мають бути відображені у докладному звіті, який буде поширений серед усіх учасників аудиту як зворотний зв'язок та нагадування про виконану роботу.

#### *Перевірка та супровід покращень*

Цикл аудиту завершується етапом перевірки та моніторингу стратегій, що реалізуються.

Для належного процесу клінічного аудиту важливо запланувати періодичні перевірки наслідків змін. Доцільно використовувати збір даних та організаційну стратегію, аналогічну до тієї, яка використовувалася для попереднього аналізу, щоб результати були порівнянними.

Якщо з'ясується, що цілей не було досягнуто і план покращень виявився неефективним або недостатнім, може виникнути необхідність внесення змін до запланованих стратегій.

Однак і у разі успіху необхідно скласти план моніторингу, щоб зберегти досягнуті покращення.

#### **Висновки**

Контроль якості та, отже, правильне розподілення ресурсів стають центральним питанням управління системами охорони здоров'я. Для моніторингу рівня медичної допомоги та покращення її якості використовується кілька інструментів. Серед них

клінічний аудит є одним із найпопулярніших і поширених. Цей метод довів свою ефективність при вирішенні різних проблем у різних клінічних областях. Проте, як і раніше, необхідно поширювати розуміння клінічного аудиту і просувати його систематичне застосування як на національному, так і на місцевому рівні, щоб він міг стати частиною досвіду кожного постачальника медичних послуг разом з іншими методами підвищення якості.

#### References:

1. Available from: <http://www.oxforddictionaries.com/definition/english/audit>.
2. National Institute for Clinical Excellence, CHI, Royal College of Nursing, University of Leicester. *Principles for Best Practice in Clinical Audit*. Oxon, UK: Radcliffe Medical Press Ltd; 2002. pp. 1–9. [[Google Scholar](#)]
3. Smith R. Audit and research. *BMJ*. 1992;305:905–906. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Benjamin A. Audit: how to do it in practice. *BMJ*. 2008;336:1241–1245. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Lorenzo DK, Hanson WE. Basic of Incident investigations. In: *Root Cause Analysis Handbook: A Guide to Efficient and Effective Incident Investigation.*, editor. Brookfield: Rothstein Associates Inc; 2008. pp. 5–24. [[Google Scholar](#)]
6. Buttery Y. Implementing evidence through clinical audit. In: *Evidence-based Healthcare.*, editor. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1998. pp. 182–207. [[Google Scholar](#)]
7. Baker R, Robertson N, Farooqi A. Audit in general practice: factors influencing participation. *BMJ*. 1995;311:31–34. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. de Stampa M, Vedel I, Bergman H, Novella JL, Lapointe L. Fostering participation of general practitioners in integrated health services networks: incentives, barriers, and guidelines. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:48. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. McCrea C. Good clinical audit requires teamwork. In: Baker R, Hearnshaw H, Robertson N, eds., editors. *Implementing Change with Clinical Audit*. Chichester: Wiley; 1999. pp. 119–132. [[Google Scholar](#)]
10. Bursgess R. Preparation, planning of organisation of a clinical audit. In: *New Principles of Best Practice in Clinical Audit.*, editor. Oxford: Radcliffe Medical Press; 2011. pp. 20–25. [[Google Scholar](#)]
11. Baker R, Fraser RC. Development of review criteria: linking guidelines and assessment of quality. *BMJ*. 1995;311:370–373. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Hearnshaw HM, Harker RM, Cheater FM, Baker RH, Grimshaw GM. Expert consensus on the desirable characteristics of review criteria for improvement of health care quality. *Qual Health Care*. 2001;10:173–178. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Dixon N. *Good Practice in Clinical Audit - A Summary of Selected Literature to Support Criteria for Clinical Audit*. London: National Centre for Clinical Audit; 1996. [[Google Scholar](#)]
14. Naylor CD, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. XI. How to use an article about a clinical utilization review. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1996;275:1435–1439. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Simmons JM, Matteucci P, Leon-Villapalos J, Mallucci PL, Withey SJ, Butler PE. Variations in clinical audit collection: a survey of plastic surgery units across the British Isles. *Ann R Coll Surg Engl*. 2006;88:196–198. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Lubrano E, Butterworth M, Hesselden A, Wells S, Helliwell P. An audit of anthropometric measurements by medical and physiotherapy staff in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rehabil*. 1998;12:216–220. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Campbell MJ. Sample size in audit. *BMJ*. 1993;307:735–736. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Pope C, Ziebland S, Mays N. Qualitative research in health care. Analysing qualitative data. *BMJ*. 2000;320:114–116. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Plsek PE. Quality improvement methods in clinical medicine. *Pediatrics*. 1999;103:203–214. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Layman EJ. Ethical issues and the electronic health record. *Health Care Manag*

(Frederick) 2008;27:165–176. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

21. Johnston G, Crombie IK, Davies HT, Alder EM, Millard A. Reviewing audit: barriers and facilitating factors for effective clinical audit. *Qual Health Care*. 2000;9:23–36. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

22. Robertson N. A systematic approach to managing change. In: Baker R, Hearnshaw H, Robertson N, eds, editors. *Implementing Change with Clinical Audit*. Chichester: Wiley; 1999. pp. 37–56. [[Google Scholar](#)]

23. Robertson N, Baker R, Hearnshaw H. Changing the clinical behavior of doctors: a psychological framework. *Qual Health Care*. 1996;5:51–54. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]

24. Oakland JS. *Total Quality Management. The Route to Improving Performance. 2nd ed.* Oxford: Butterworth-Heinemann; 1993. [[Google Scholar](#)]

25. Sales A, Smith J, Curran G, Kochevar L. Models, strategies, and tools. Theory in implementing evidence-based findings into health care practice. *J Gen Intern Med*. 2006;21 Suppl 2:S43–S49. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

26. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, O'Brien MA, Oxman AD. Does telling people what they have been doing change what they do? A systematic review of the effects of audit and feedback. *Qual Saf Health Care*. 2006;15:433–436. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]

27. Giguère A, Légaré F, Grimshaw J, Turcotte S, Fiander M, Grudniewicz A, Makosso-Kallyth S, Wolf FM, Farmer AP, Gagnon MP. Printed educational materials: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD004398. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

28. Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, Mowatt G, Fraser C, Bero L, Grilli R, Harvey E, Oxman A, O'Brien MA. Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. *Med Care*. 2001;39:II2–I45. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Робота надійшла до редакції 14.03.2024 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 618.2/.3-02:618.177-089.888.11]-008.9-053.85

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967600>

О. М. Носенко, Ф. О. Ханча

**DYNAMICS OF SERUM CYTOKINE AND C-REACTIVE PROTEIN LEVELS DURING PREGNANCY INDUCED IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS IN WOMEN OF ADVANCED REPRODUCTIVE AGE**<sup>1</sup>Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine,<sup>2</sup>Donetsk National Medical University, Kropivnytskyi, Ukraine**Authors' Information:**

Nosenko Olena Mykolayivna – ORCID: 0000-0002-7089-2476

Khancha Fedir Oleksandrovych – ORCID:0000-0001-6383-7885

**Summary.** Nosenko O. M., Khancha F. O. **DYNAMICS OF SERUM CYTOKINE AND C-REACTIVE PROTEIN LEVELS DURING PREGNANCY INDUCED IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS IN WOMEN OF ADVANCED REPRODUCTIVE AGE.** - <sup>1</sup>*Odesa National Medical University*; <sup>2</sup>*Donetsk National Medical University, Kropivnytskyi*; e-mail: [office@onmedu.edu.ua](mailto:office@onmedu.edu.ua); [contact@dsmu.edu.ua](mailto:contact@dsmu.edu.ua). Gestation is considered an inflammatory process, and a wide range of studies has demonstrated the relevance of analyzing cytokine signatures in both the physiological and pathological course of pregnancy. **The purpose of the study** was to determine the serum levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and C-reactive protein (CRP) during pregnancy induced in assisted reproductive technology (ART) programs in women of advanced reproductive age. **Material and methods.** 123 women with infertility cured in ART cycles were under observation, including 65 pregnant women of late reproductive age, as well as 58 women of active reproductive age, 57 pregnant women of advanced reproductive age after natural conception. All women's pregnancies ended in childbirth. The average age of examined women of advanced reproductive age with cured infertility in ART programs was  $38.71 \pm 0.54$  years, the group of women of active reproductive age with cured infertility in ART programs was  $30.86 \pm 0.38$  years, the control group of pregnant women of advanced reproductive age after natural conception –  $37.65 \pm 0.29$  years. The levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines were determined by the cytometric method and CRP in blood serum by the immunoturbidimetric method in the dynamics of pregnancy - at 7-8, at 11-12, at 18-20 and at 29-31 weeks. **Results.** It was established that serum levels of interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6 and CRP during pregnancy induced during ART in women of advanced reproductive age were statistically significantly different from similar levels during pregnancy induced under during ART in women of active reproductive age and throughout pregnancy after natural conception in women of advanced reproductive age with higher values, while serum IL-10 content was lower. **Conclusion.** Abnormal inflammation and reproductive aging can be a factor in obstetric and perinatal complications of pregnancy induced in ART cycles in women of advanced reproductive age.

**Key words:** assisted reproductive technologies, induced pregnancy, advanced reproductive age, serum cytokines, C-reactive protein.

**Реферат. Носенко О. М., Ханча Ф. О. ДИНАМІКА РІВНЯ ЦИТОКІНІВ І С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА В СИРОВАТЦІ КРОВІ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ, ІНДУКОВАНОЇ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ЖІНОК ПОХИЛОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ.**

Вагітність вважається запальним процесом, і широкий спектр досліджень продемонстрував актуальність аналізу сигнатур цитокінів як у фізіологічному, так і в патологічному перебігу вагітності. Метою дослідження було визначення сироваткових рівнів прозапальних і протизапальних цитокінів і С-реактивного білка (СРБ) під час вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у жінок похилого репродуктивного віку. Матеріал і методи. Під спостереженням перебували 123 жінки з безпліддям, вилікуваними в циклах ДРТ, з них 65 вагітних пізнього репродуктивного віку, а також 58 жінок активного репродуктивного віку, 57 вагітних старшого репродуктивного віку після природного зачаття. Вагітність у всіх жінок закінчувалася пологами. Середній вік обстежених жінок похилого репродуктивного віку з вилікуванням безпліддям за програмами ДРТ становив  $38,71 \pm 0,54$  року, група жінок активного репродуктивного віку з вилікуванням безпліддям за програмами ДРТ –  $30,86 \pm 0,38$  року, контрольна група вагітних похилого віку репродуктивний вік після природного зачаття –  $37,65 \pm 0,29$  років. Рівні прозапальних і протизапальних цитокінів визначали цитометричним методом та СРБ у сироватці крові імунотурбидиметричним методом у динаміці вагітності – на 7-8, 11-12, 18-20 та 29-му роках. 31 тиждень. Результати. Встановлено, що сироваткові рівні інтерлейкіну  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , інтерферону- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6 та СРБ під час вагітності, індукованої під час АРТ у жінок старшого репродуктивного віку, були статистично суттєво відрізнялися від подібних рівнів під час вагітності, індукованих під час АРТ у жінок активного репродуктивного віку, і протягом усієї вагітності після природного зачаття у жінок старшого репродуктивного віку з вищими значеннями, тоді як вміст IL-10 у сироватці був нижчим. Висновок. Аномальне запалення та репродуктивне старіння можуть бути фактором акушерських та перинатальних ускладнень вагітності, спричинених циклами ДРТ у жінок старшого репродуктивного віку.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, індукована вагітність, похилий репродуктивний вік, сироваткові цитокіни, С-реактивний білок.

Cytokines are central participants in the modulation of the immune system, and also have a modulatory effect on various tissues and organs. Abnormal changes in the production, ratio, and circulating levels of cytokines are involved in the pathogenesis of organ and system damage [1, 2]. Pregnancy is a complex and dynamic immunological state, and the immune system plays a key role in organizing the stages of normal pregnancy from implantation to delivery. Gestation is considered as an inflammatory process, and a wide range of studies has demonstrated the relevance of analyzing cytokine signatures both during the physiological and pathological course of pregnancy [2, 3].

An acute inflammatory response in pregnant women is not beneficial, as it can affect the health of both the pregnant woman and the fetus. A large number of studies have shown that high levels of C-reactive protein (CRP) and cytokines are associated with pregnancy complications and adverse birth outcomes [4, 5].

Advanced maternal reproductive age (> 35 years) is a risk factor for pregnancy complications, with the incidence of pregnancy at an older age increasing, especially in developed countries, often as a result of treatment in assisted reproductive technology (ART) programs due to reduced fertility. Advanced maternal age is associated with adverse pregnancy outcomes, such as placental dysfunction, fetal growth restriction, perinatal morbidity and stillbirth, preeclampsia, and gestational diabetes [6]. Aging is well known as an age-dependent, chronic, low-grade inflammatory state that occurs due to the accumulation of immune cells and the production of pro-inflammatory cytokines. The profile of molecules secreted by senescent cells has been termed the senescence-associated secretory phenotype (SASP). Various SASPs, including IL- $1\alpha$ , IL- $1\beta$ , IL-6, and TNF $\alpha$ , clearly show an age-dependent increase in expression, reflecting the novel concept of “inflammation (inflammation + aging)” [7].

**The purpose of the study** was to determine the levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and C-reactive protein in blood serum during pregnancy, induced in ART programs, in women of late reproductive age.

#### **Research materials and methods**

The study was conducted on the basis of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Odesa National Medical University (ONMedU) from 2021 to 2023. It is a fragment of the research topic "Improving methods of prevention, diagnosis and treatment of diseases of the female reproductive system using the latest medical and molecular genetic technologies" (No. State registration 0117U007494), approved by the Commission on Bioethics of ONMedU (Protocol No. 31 dated May 31, 2021), was carried out in compliance with the principles of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) regarding research involving human subjects. The clinical bases of the study were Limited Liability Company "Clinic of Reproductive Medicine "Nadia Odesa"" in Odesa, Limited Liability Company "Profile Hospital AIRMED" in Odesa, Communal Non-profit Enterprise "Maternity House No. 7" of Odesa City Council.

123 women with infertility treated in ART cycles were under observation, including 65 pregnant women of advanced reproductive age of group I, 58 women of active reproductive age of group II. Control group K consisted of 57 pregnant women of advanced reproductive age after natural conception. All women's pregnancies ended in childbirth.

All women in the ART group underwent controlled ovarian stimulation in protocols with gonadotropin-releasing hormone antagonists, oocytes were fertilized by intracytoplasmic sperm injection, embryos were vitrified on the 5th day, vitrified/warmed embryos were transferred in a segmented cycle. Pregnancy in the first trimester was supported by estrogen and progesterone preparations, vitamin and mineral complexes.

Peripheral blood samples of 4 ml on an empty stomach were collected from the participants at 7-8, 11-12, 18-20 and 29-31 weeks using EDTA vacutainers. The serum was separated after centrifugation (3,500 rpm) for 10 minutes. during the first 24 h after collection, and the collected plasma was stored in 2-ml aliquots in a freezer with a temperature of -80 °C until determination. The levels of IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) and TNF- $\alpha$  were measured by flow cytometry using the BD Sciences test system on a FACSCalibur analyzer, BD Sciences (USA) according to the manufacturer's instructions. The level of CRP was determined by the immunoturbidimetric method with latex amplification on a Cobas 6000 analyzer (c 501 module) using original test systems from Roche Diagnostics (Switzerland). CRP agglutinate of human origin with latex particles coated with anti-CRP monoclonal antibodies was used. Aggregates were analyzed turbidimetrically.

Statistical processing of the obtained data was carried out using the Excel electronic program with determination of the reliability of differences at a value of  $p < 0.05$ . The average value (M), error of the standard deviation ( $\pm$ SEM) was determined. The Mann-Whitney U-test was used to compare groups based on quantitative characteristics.

**Research results and their discussion.** The average age of examined women with cured infertility of group I was equal to  $38.71 \pm 0.54$  years ( $p_{I-II} < 0.01$ ,  $p_{I-K} > 0.05$ ), group II –  $30.86 \pm 0.38$  years ( $p_{II-K} < 0.01$ ), group K –  $37.65 \pm 0.29$  years, BMI, respectively, –  $24.32 \pm 0.58$  kg/m<sup>2</sup> ( $p_{I-K} > 0.05$ ),  $23.47 \pm 0.66$  kg/m<sup>2</sup> ( $p_{II-K} > 0.05$ ),  $24.27 \pm 0.73$  kg/m<sup>2</sup>.

As the study showed, the levels of serum cytokines such as IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6 and CRP during pregnancy induced during ART in women of advanced reproductive age differed from similar levels during pregnancy induced during ART in women of active reproductive age and during pregnancy after natural conception in women of advanced reproductive age with higher values, while serum IL-10 content was lower (table)

IL-1 $\beta$  is an indispensable pro-inflammatory cytokine that promotes the proliferation and maturation of B-cells, NK activation and T-cell stimulation, and is one of the first to be included in the appropriate protective response under the influence of pathogenic factors [8, 9]. IL-1 $\beta$  is a Th1 cytokine, but is also associated with Th17 responses [10]. In the placenta, IL-1 $\beta$  promotes trophoblast differentiation and motility in extravillous trophoblasts of the first trimester [8, 9].

**Table – Cytokine profile of peripheral blood serum in the dynamics of pregnancy in women of the studied groups (M±SEM)**

Indicator	Pregnancy period, weeks	Group I, n=65	Group II, n=58	Group K, n=65
IL-1 $\beta$ , pg/ml	7-8	10.24±0.15 <sup>II,k</sup>	9.21±0.28 <sup>I,k</sup>	8.47±0.17
	11-12	12.47±1.68 <sup>II,k</sup>	9.36±0.11 <sup>I,k</sup>	7.78±0.13
	18-20	15.62±2.34 <sup>II,k</sup>	7.22±0.10 <sup>I,k</sup>	5.48±0.11
	29-31	17.08±2.63 <sup>II,k</sup>	7.38±0.08 <sup>I,k</sup>	4.89±0.10
TNF- $\alpha$ , pg/ml	7-8	41.23±1.28 <sup>II,k</sup>	24.33±2.18 <sup>I,k</sup>	10.38±0.78
	11-12	69.32±2.20 <sup>II,k</sup>	35.66±2.65 <sup>I,k</sup>	18.34±0.85
	18-20	99.27±3.28 <sup>II,k</sup>	44.04±2.49 <sup>I,k</sup>	28.46±0.88
	29-31	111.75±3.69 <sup>II,k</sup>	48.61±2.60 <sup>I,k</sup>	32.49±0.98
INF- $\gamma$ , pg/ml	7-8	53.63±4.07 <sup>II,k</sup>	47.53±4.69 <sup>I,k</sup>	32.68±0.44
	11-12	70.64±1.64 <sup>II,k</sup>	37.29±2.36 <sup>I,k</sup>	28.53±5.17
	18-20	69.17±1.92 <sup>II,k</sup>	34.45±2.32 <sup>I,k</sup>	19.84±0.84
	29-31	115.34±3.56 <sup>II,k</sup>	73.80±5.88 <sup>I,k</sup>	33.04±1.14
IL-2, pg/ml	7-8	5.01±0.09 <sup>II,k</sup>	2.73±0.29 <sup>I,k</sup>	0.71±0.09
	11-12	18.45±0.24 <sup>II,k</sup>	8.24±1.03 <sup>I,k</sup>	1.12±0.25
	18-20	51.34±1.00 <sup>II,k</sup>	10.95±1.20 <sup>I,k</sup>	2.75±0.29
	29-31	49.70±1.88 <sup>II,k</sup>	17.49±2.12 <sup>I,k</sup>	2.40±0.52
IL-4, pg/ml	7-8	32.98±1.97 <sup>II,k</sup>	29.01±2.42 <sup>I,k</sup>	20.74±0.71
	11-12	71.04±4.15 <sup>II,k</sup>	38.17±3.54 <sup>I,k</sup>	24.46±0.96
	18-20	85.46±5.06 <sup>II,k</sup>	42.25±3.73 <sup>I,k</sup>	25.65±1.18
	29-31	86.32±5.20 <sup>II,k</sup>	54.28±7.06 <sup>I,k</sup>	28.67±1.20
IL-6, pg/ml	7-8	70.01±2.79 <sup>II,k</sup>	59.80±5.56 <sup>I,k</sup>	53.41±2.65
	11-12	88.81±5.43 <sup>II,k</sup>	68.62±5.19 <sup>I,k</sup>	62.12±2.57
	18-20	136.20±2.72 <sup>II,k</sup>	75.17±6.06 <sup>I,k</sup>	70.92±2.05
	29-31	130.09±4.38 <sup>II,k</sup>	74.03±1.98 <sup>I,k</sup>	66.40±0.76
IL-10, pg/ml	7-8	36.45±0.12 <sup>II,k</sup>	40.58±1.11 <sup>I,k</sup>	45.69±1.24
	11-12	39.21±1.05 <sup>II,k</sup>	48.97±1.35 <sup>I,k</sup>	52.17±1.13
	18-20	35.77±1.06 <sup>II,k</sup>	47.48±1.52 <sup>I,k</sup>	58.12±1.12
	29-31	32.25±0.72 <sup>II,k</sup>	45.51±0.74 <sup>I,k</sup>	62.52±0.51
CRP, mg/l	7-8	2.89±0.08 <sup>II,k</sup>	2.01±0.14 <sup>I,k</sup>	1.62±0.08
	11-12	6.02±0.19 <sup>II,k</sup>	4.24±0.29 <sup>I,k</sup>	3.29±0.18
	18-20	7.32±0.24 <sup>II,k</sup>	5.79±0.40 <sup>I,k</sup>	3.72±0.22
	29-31	9.29±0.30 <sup>II,k</sup>	7.16±0.50 <sup>I,k</sup>	4.87±0.27

Note. <sup>I, II, k</sup> - a statistically significant difference with the indicators of groups I, II, K (p<0.05).

IL-1 $\beta$  gene polymorphism (-511C/T) can lead to an increase in IL-1 $\beta$  production and the share of NK cells in the lymphocyte population. IL-1 $\beta$  induces the production of TNF- $\alpha$ , and IL-2, IL-6. IL-1 $\beta$  mediates the initiation of preterm labor in the context of infection, and increased levels of IL-1 $\beta$  in the cervix, myometrium, and amniotic membranes in the presence/absence of infection are associated with preterm labor [9]. As can be seen from the table, the expression of IL-1 $\beta$  in the dynamics of the gestational process in all studied groups had a tendency to gradually decrease, but in group I it began to increase in the third trimester. As the research showed, the serum content of IL-1 $\beta$  in women of group I was statistically significantly increased at 7-8 weeks of gestation compared to pregnant women of group II and group K by 1.11 (p<0.01) and 1.21 (p<0.01) times, at 11-12 weeks – by 1.33 (p<0.01) and 1.60 (p<0.01) times, respectively, at 18-20 weeks – 2.16 (p<0.01) and 2.85 (p<0.01) times, 29-31 weeks – 2.32 (p<0.05) and 3.49 (p<0.05) times (see table, fig. 1).

TNF- $\alpha$  is a potent multipotent cytokine with a very impressive range of effects on a huge variety of cells produced by macrophages. It is one of the most important inflammatory cytokines. TNF- $\alpha$  affects hormone synthesis, placental architecture, embryo development, steroidogenesis,

cyclical processes in the uterus, placental differentiation, and childbirth.

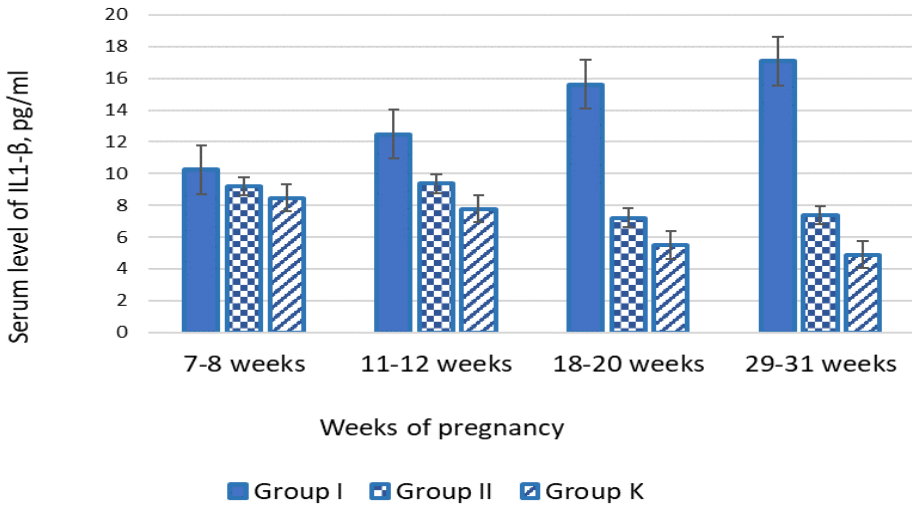


Fig. 1. Serum levels of IL-1β in the dynamics of pregnancy in women of the studied groups

Elevated levels of TNF-α are associated with recurrent miscarriages and infertility [11, 12]. When analyzing the results of the content of TNF-α in the peripheral blood serum of pregnant women of group I, a statistically significant increase in the levels of this cytokine was noted compared to groups II and K: at 7-8 weeks by 1.69 (p<0.01) and 3.97 (p<0.01) times; at 11-12 weeks – 1.94 (p<0.01) and 3.78 (p<0.01) times; at 18-20 weeks – 2.25 (p<0.01) and 3.49 (p<0.01) times; in 29-31 weeks – 2.30 (p<0.01) and 3.44 (p<0.01) times (see table, fig. 2).

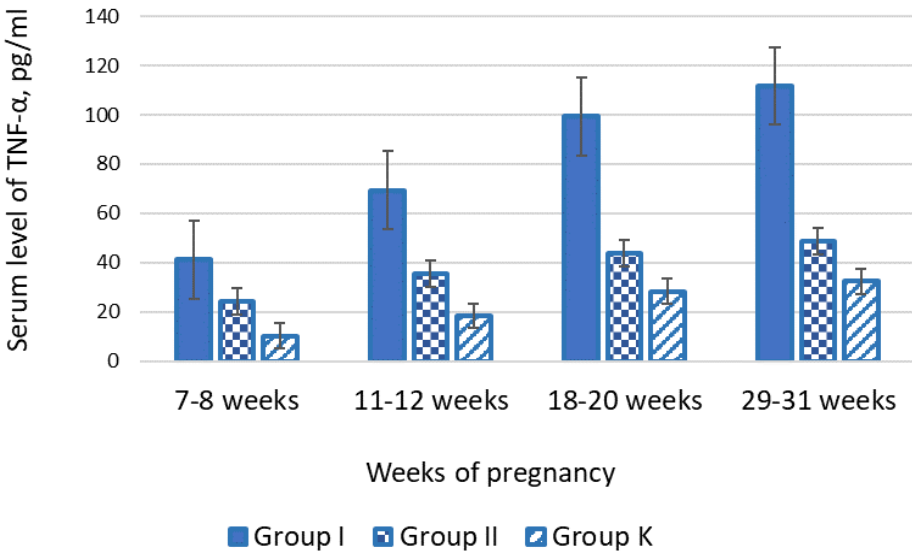


Fig. 2. Serum levels of TNF-α in the dynamics of pregnancy in women of the studied groups

IFN-γ is a pro-inflammatory cytokine released by immune cells, including natural killer and Th1 cells. Both decidual inflammatory cells and the developing embryo release IFN-γ, which supports pregnancy, promotes implantation through vascular remodeling, vascular development at the implantation site, and decidual tissue support during placental development [10]. However, excessive levels of IFN-γ are harmful to the embryo. Most literature sources report a significantly increased expression of IFN-γ in patients with miscarriages or habitual miscarriage [12]. In the

conducted study, the serum content of IFN- $\gamma$  in women of group I was increased in the gestation period of 7-8 weeks compared to pregnant women of group II and group K, respectively, by 1.13 and 1.64 times; at 11-12 weeks – 1.89 ( $p<0.01$ ) and 2.48 ( $p<0.01$ ) times; at 18-20 weeks – 2.01 ( $p<0.01$ ) and 3.49 ( $p<0.01$ ) times; in 29-31 weeks – 1.56 ( $p<0.05$ ) and 3.49 ( $p<0.05$ ) times (see table, fig. 3).

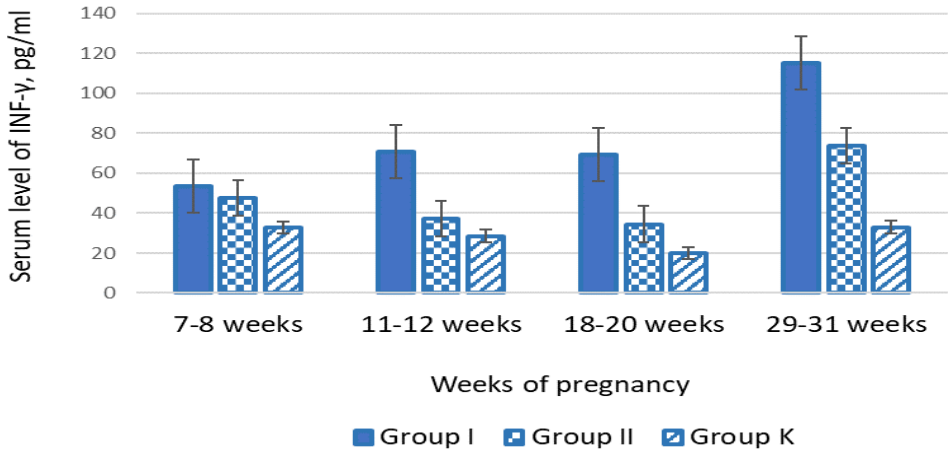


Fig. 3. Serum levels of IFN- $\gamma$  in the dynamics of pregnancy in women of the studied groups

IL-2 is a proinflammatory cytokine secreted by Th1 cells that proliferates, activates, and mobilizes T cells and natural killer cells [12]. It acts by binding to IL-2R, affecting the differentiation of T lymphocytes into effector and memory T cells, as well as regulatory T cells, which are important in preventing autoimmunity [10]. The serum level of IL-2 in women of group I at the gestation period of 7-8 weeks compared to pregnant women of group II and group K was statistically significantly higher by 1.84 ( $p<0.01$ ) and 7.04 ( $p<0.01$ ) times; at 11-12 weeks – 2.24 ( $p<0.01$ ) and 16.53 ( $p<0.01$ ) times; at 18-20 weeks – 4.69 ( $p<0.01$ ) and 18.67 ( $p<0.01$ ) times; in 29-31 weeks – 2.84 ( $p<0.01$ ) and 20.67 ( $p<0.01$ ) times (see table, fig. 4).

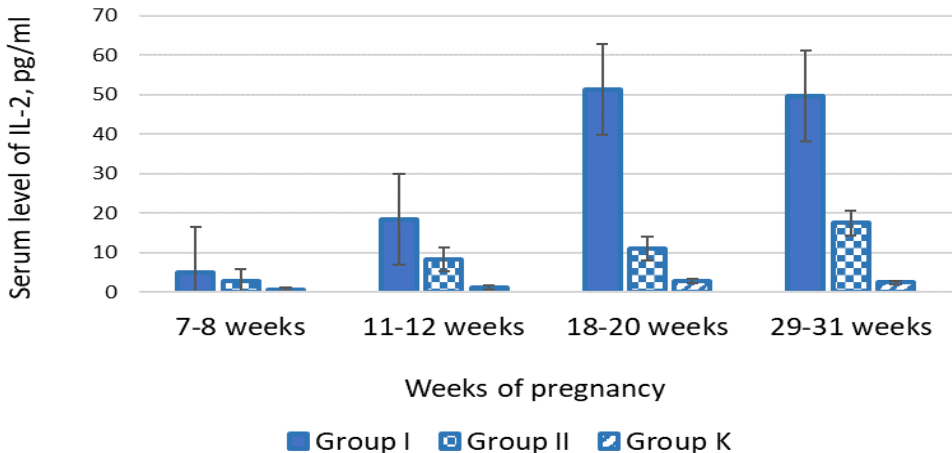


Fig. 4. Serum levels of IL-2 in the dynamics of pregnancy in women of the studied groups

IL-6 is a pleiotropic cytokine mainly produced by monocytes and macrophages, as well as other immune and non-immune cells, including T cells and endothelial cells [10]. IL-6 is a key cytokine that inhibits the proliferation of Treg cells and promotes the differentiation of Th17 cells [12]. IL-6 plays an important role in the initial remodeling of spiral arteries. IL-6 reduction reduces trophoblast invasion and spiral artery remodeling. IL-6 affects not only the implantation of the

embryo and the development of the placenta, but also the immune adaptations necessary for the physiological course of pregnancy. The expression of IL-6 in biological fluids is always accompanied by great variability and depends on many factors affecting the intrauterine state of the fetus, including mixed infection. In addition, being a mediator of subacute and chronic inflammation, IL-6 stimulates neutrophils and macrophages to local production of proinflammatory cytokines [10]. The content of IL-6 in the blood serum of the examined women of group I was statistically significantly higher in the gestation period of 7-8 weeks compared to the similar content in pregnant women of group II and group K by 1.17 ( $p<0.01$ ) and 1.31 ( $p<0.01$ ) times; at 11-12 weeks – 1.29 ( $p<0.01$ ) and 1.43 ( $p<0.01$ ) times; at 18-20 weeks – 1.81 ( $p<0.01$ ) and 1.92 ( $p<0.01$ ) times; in 29-31 weeks – 1.76 ( $p<0.01$ ) and 1.96 ( $p<0.01$ ) times (see table, fig. 5).

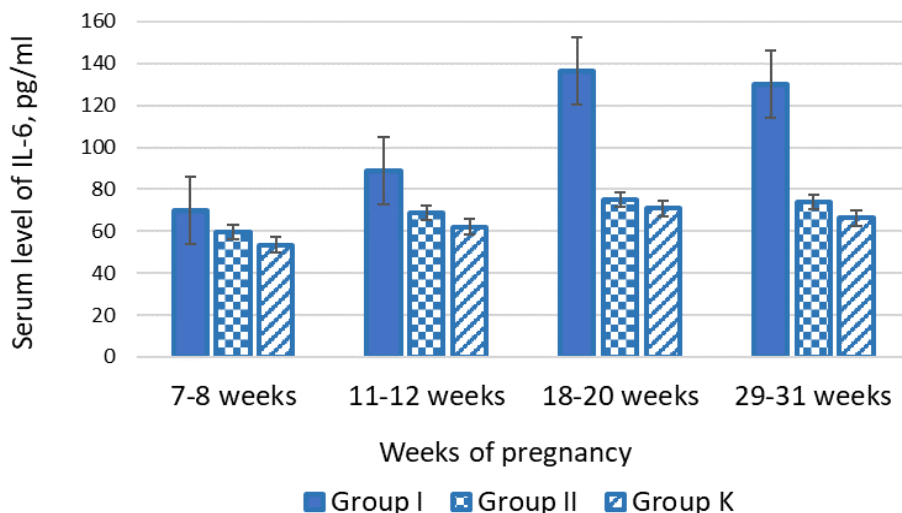


Fig. 5. Serum levels of IL-6 in the dynamics of pregnancy in women of the studied groups

Anti-inflammatory cytokines such as IL-10 and IL-4 may play a compensatory protective role during pregnancy by limiting macrophage production of pro-inflammatory cytokines. Decreased production of IL-4 and IL-10 can increase susceptibility to infections and lead to pregnancy complications and preterm birth [13].

IL-4 is the main cytokine of T-helper type 2 lymphocytes, which plays a key role in the regulation of humoral immune responses. IL-4 is produced not only by placental immune cells, but also by maternal decidual membranes, amniochorial membranes, cytotrophoblasts, and maternal and fetal endothelial cells. Progesterone is an inducer of IL-4 and together they suppress Th1 responses during pregnancy [13]. Levels of IL-4 were increased in pregnant women of group I compared to similar ones in group II by 1.14 ( $p<0.01$ ) times and in group K by 1.59 ( $p<0.01$ ) times; at 11-12 weeks – 1.86 ( $p<0.01$ ) and 2.90 ( $p<0.01$ ) times; at 18-20 weeks – 2.02 ( $p<0.01$ ) and 3.33 ( $p<0.01$ ) times; in 29-31 weeks – 1.59 ( $p<0.01$ ) and 3.01 ( $p<0.01$ ) times (see table, fig. 6).

The multifunctional anti-inflammatory cytokine IL-10 is produced by macrophages, mast cells, Th2 cells, and regulatory T cells (Tregs). IL-10 controls inflammation, which is important for a successful pregnancy. Tregs are essential for maintaining a healthy pregnancy, and IL-10 is known to mediate Treg development [10]. IL-10 is a Th2 cytokine that suppresses the Th1 immune response by reducing the expression of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , and IL-1 [12]. It promotes embryo development by maintaining immunological tolerance. IL-10 is involved in the immunosuppressive response in congestion; high levels of IL-10 in the mother are associated with a successful pregnancy, and vice versa [14].

IL-10 plays an important role in linking the immune response and angiogenesis and suppresses endoplasmic reticulum pressure, promoting protein composition and energy stabilization. Increased endoplasmic reticulum stress leads to activation of proinflammatory reactions and placental abnormalities [12]. In the conducted study, the serum concentration of IL-

10 was statistically significantly reduced in pregnant women of group I compared to similar levels in group II by 1.11 ( $p<0.01$ ) times and in group K by 1.25 ( $p<0.01$ ) times; at 11-12 weeks – 1.25 ( $p<0.01$ ) and 1.33 ( $p<0.01$ ) times; at 18-20 weeks – 1.33 ( $p<0.01$ ) and 1.62 ( $p<0.01$ ) times; in 29-31 weeks – 1.41 ( $p<0.01$ ) and 1.94 ( $p<0.01$ ) times (see table, fig. 7).

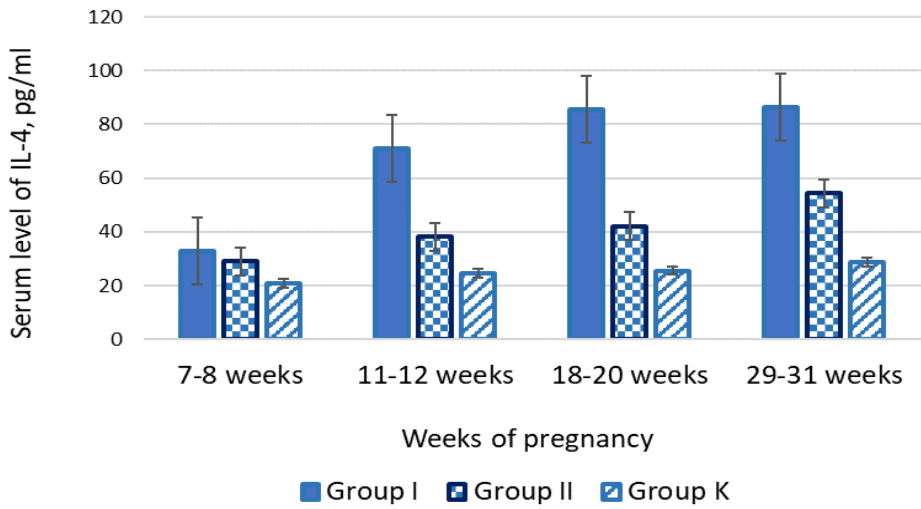


Fig. 6. Serum levels of IL-4 in the dynamics of pregnancy in women of the studied groups

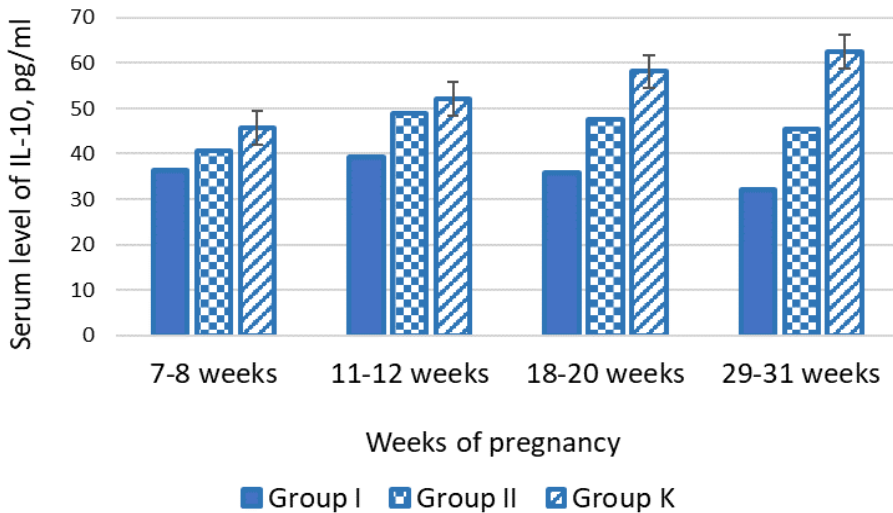


Fig. 7. Serum levels of IL-10 in the dynamics of pregnancy in women of the studied groups

The level of CRP gradually increases during pregnancy and reaches a peak at birth; CRP cannot cross the placental barrier and affect the fetus. CRP is widely used in clinical practice as a nonspecific indicator of the acute phase of inflammation, given its rapid production by the liver and release into the circulation and its stimulation by several cytokines, including IL-6, IL-1 $\beta$ , and TNF- $\alpha$ . CRP also helps the body recognize the presence and severity of infections and is used as an indicator of mild inflammation in chronic infections and chronic diseases [15]. Serum levels of CRP were increased at 7-8 weeks of gestation in the examined pregnant women of group I compared to similar ones in group II by 1.44 ( $p<0.01$ ) times and in group K by 1.79 ( $p<0.01$ ) times; at 11-12 weeks – 1.42 ( $p<0.01$ ) and 1.83 ( $p<0.01$ ) times, respectively; at 18-20 weeks – 1.26 ( $p<0.01$ ) and 1.97 ( $p<0.01$ ) times; in 29-31 weeks – 1.30 ( $p<0.01$ ) and 1.91 ( $p<0.01$ ) times (see table, fig. 8).

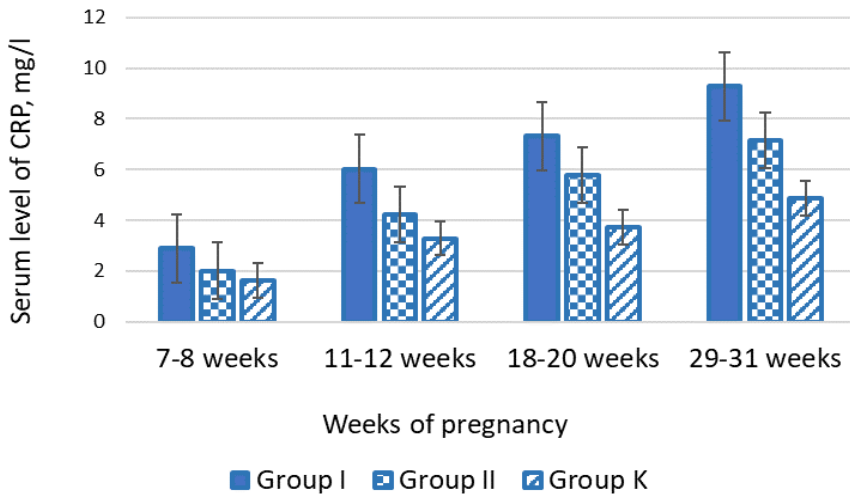


Fig. 8. Serum levels of CRP in the dynamics of pregnancy in women of the studied groups.

In this study, for the first time, the dynamics of serum cytokine and CRP levels in women of late reproductive age with induced ART cycles was studied. All of the pregnancies ended in labor, yet the pregnancies occurred amid altered immune reactivity, manifested by abnormal levels of signaling molecules such as cytokines and CRP, compared to women of the same age but with natural conception. Abnormal production of pro- and anti-inflammatory cytokines, CRP can be a factor in placental dysfunction, gestational complications and premature birth in induced pregnancy in women of advanced reproductive age. The revealed statistically significant differences between the cytokine profile and the levels of CRP between women with induced pregnancy of active and advanced reproductive age indicate the possible role of reproductive aging in the occurrence of placental abnormalities and the development of placenta-associated complications of pregnancy.

#### Conclusions from the conducted research

An important characteristic of successful implantation and successful continuation and termination of pregnancy is inflammation. Serum levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6 and CRP during ART-induced pregnancy in women of advanced reproductive age differ from similar levels during ART-induced pregnancy in women of active reproductive age and throughout pregnancy after natural conception in women of advanced reproductive age with higher values, while the serum IL-10 content is lower. Abnormal inflammation and reproductive aging can be a factor in obstetric and perinatal complications of pregnancy induced in ART cycles in women of advanced reproductive age.

#### Prospects for further developments in this direction

Correlations of serum cytokine levels in women of advanced reproductive age with obstetric and perinatal outcomes require further study.

#### References:

1. Ortega MA, Gómez-Lahoz AM, Sánchez-Trujillo L, et al. Chronic Venous Disease during Pregnancy Causes a Systematic Increase in Maternal and Fetal Proinflammatory Markers. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 11;23(16):8976. doi: 10.3390/ijms23168976.
2. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 28;20(23):6008. doi: 10.3390/ijms20236008.
3. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, Jawanjal P, Rath G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *J Clin Lab Anal.* 2019 May;33(4):e22834. doi: 10.1002/jcla.22834.
4. Yang Y, Kan H, Yu X, Yang Y, Li L, Zhao M. Relationship between dietary inflammatory index, hs-CRP level in the second trimester and neonatal birth weight: a cohort study. *J Clin Biochem Nutr.* 2020 Mar;66(2):163-167. doi: 10.3164/jcfn.19-100.

5. Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front Immunol.* 2020 Aug 18;11:2025. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025.
6. Hirata Y, Katsukura Y, Henmi Y, et al. Advanced maternal age induces fetal growth restriction through decreased placental inflammatory cytokine expression and immune cell accumulation in mice. *J Reprod Dev.* 2021 Aug 27;67(4):257-264. doi: 10.1262/jrd.2021-034.
7. Goto M. Inflammaging (inflammation + aging): A driving force for human aging based on an evolutionarily antagonistic pleiotropy theory? *Biosci Trends.* 2008 Dec;2(6):218-30.
8. Kwon MJ, Kim JH, Kim KJ, et al. Genetic Association between Inflammatory-Related Polymorphism in *STAT3*, *IL-1 $\beta$* , *IL-6*, *TNF- $\alpha$*  and Idiopathic Recurrent Implantation Failure. *Genes (Basel).* 2023 Aug 5;14(8):1588. doi: 10.3390/genes14081588.
9. Paquette AG, MacDonald J, Bammler T, et al. Placental transcriptomic signatures of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Jan;228(1):73.e1-73.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2022.07.015.
10. Spence T, Allsopp PJ, Yeates AJ, Mulhern MS, Strain JJ, McSorley EM. Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. *J Pregnancy.* 2021 Feb 23;2021:6649608. doi: 10.1155/2021/6649608.
11. Kwon MJ, Kim JH, Kim KJ, et al. Genetic Association between Inflammatory-Related Polymorphism in *STAT3*, *IL-1 $\beta$* , *IL-6*, *TNF- $\alpha$*  and Idiopathic Recurrent Implantation Failure. *Genes (Basel).* 2023 Aug 5;14(8):1588. doi: 10.3390/genes14081588.
12. Yang X, Tian Y, Zheng L, Luu T, Kwak-Kim J. The Update Immune-Regulatory Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Recurrent Pregnancy Losses. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 21;24(1):132. doi: 10.3390/ijms24010132.
13. Cao XL, Zhou XY, Xu NX, Chen SC, Xu CM. Association of IL-4 and IL-10 Polymorphisms With Preterm Birth Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2022 Jul 4;13:917383. doi: 10.3389/fimmu.2022.917383.
14. Zhang M, Xu J, Bao X, et al. Association between Genetic Polymorphisms in Interleukin Genes and Recurrent Pregnancy Loss - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017 Jan 19;12(1):e0169891. doi: 10.1371/journal.pone.0169891.
15. González-Fernández D, Pons EDC, Rueda D, et al. C-reactive protein is differentially modulated by co-existing infections, vitamin deficiencies and maternal factors in pregnant and lactating indigenous Panamanian women. *Infect Dis Poverty.* 2017 Jun 2;6(1):94. doi: 10.1186/s40249-017-0307-1.

Робота надійшла в редакцію 11.03.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

П. В. Танасієнко<sup>1</sup>, К. В. Засипка<sup>2</sup>

## ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

<sup>2</sup>КНП «Одеська міська клінічна лікарня №11»

### Authors' Information:

Танасієнко П. В.: [ORCID ID: 0000-0002-3064-5200](https://orcid.org/0000-0002-3064-5200),

Засипка К.В.: [ORCID ID: 0009-0008-8162-3539](https://orcid.org/0009-0008-8162-3539)

**Summary.** Tanasienko P. V.<sup>1</sup>, Zasyпка K. V.<sup>2</sup>. **CHARACTERISTICS OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH POLYTRAUMA.** -<sup>1</sup> N. I. Pirogov Vinnytsia National Medical University; <sup>2</sup> KNP "Odessa Municipal Clinical Hospital N 11"; e-mail: [radix.vn@ukr.net](mailto:radix.vn@ukr.net). Currently, the mortality rate in polytrauma reaches 16-27% and tends to increase even in the world's leading clinics. Venous thromboembolism affects approximately 900,000 people in the United States each year and results in several hundred thousand hospitalizations and approximately 60,000 to 100,000 deaths. The aim of our study was to determine the influence of clinical and epidemiological factors on the development of venous thromboembolism in patients with polytrauma. Our study involved 83 patients who met the criteria for inclusion in the study and were treated at the Odessa Municipal Clinical Hospital N 11 from 2013 to 2022. The clinical-epidemiological characteristics of thromboembolic complications in patients with polytrauma indicated the influence of older age, male gender, and high-energy trauma in the form of a road accident as risk factors for the development of thromboembolic complications. Craniocerebral trauma and skeletal trauma as dominant in polytrauma also increased the risk of thromboembolic complications in patients of this category. Studies devoted to the problem of VTE in patients with polytrauma correlate with our studies.

**Key words:** polytrauma, venous thromboembolism, causes, epidemiology

**Реферат.** Танасієнко П. В., Засипка К. В. **ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ.** В даний час летальність при політравмі сягає 16-27% і має тенденцію до збільшення навіть у провідних клініках світу. Венозна тромбоемболія щороку вражає приблизно 900 000 людей у Сполучених Штатах і призводить до кількох сотень тисяч госпіталізацій і приблизно від 60 000 до 100 000 смертей. Метою нашого дослідження було визначення впливу клініко-епідеміологічних факторів на розвиток венозного тромбоемболізму у пацієнтів з політравмою. У нашому дослідженні приймало участь 83 пацієнта, що відповідали критеріям включення у дослідження та проходили лікування у КНП «Одеська міська клінічна лікарня №11» з 2013 по 2022 роки. Клініко-епідеміологічна характеристика тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з політравмою вказала на вплив факторів старшого віку, чоловічої статі та високоенергетичної травми у вигляді ДТП як факторів ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень. Черепно-мозкова травма та скелетна травма як домінуючі при політравмі також підвищували ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів цієї категорії. Дослідження присвячені проблемі ВТЕ у пацієнтів з політравмою корелюють із нашими дослідженнями.

**Ключові слова:** політравма, венозний тромбоемболізм, причини, епідеміологія

**Вступ.** На сьогоднішній день у всьому світі обговорюється проблема травматичних ушкоджень людини. Це пов'язано з тим, що проблема травматичних ушкоджень з медичної все більше стає соціальною. Багато авторів вбачають значний ріст травматизму і летальності внаслідок збільшення техногенного впливу, розширення воєн та локальних конфліктів [8]. Так, за даними Гур'єв С.О., та спів. (2019), щорічно у світі від травми гине біля 10 мільйонів і це число щорічно має тенденцію до зростання. Смертність від травм в Україні залишається надзвичайно високою, може коливатись від 10,2 до 80,4%, і в порівнянні з США є в 5 раз вищою. За даними МОЗ України смертність від травм в Україні коливається від 45 до 50 тис. осіб, серед яких до 30% припадає на поєднану травму. За останні 10 років смертність серед населення України від травм збільшилась на 38,7 % та становила у 2003 році 135,5 на 100 тис., у 2010 – 184,1 на 100 тис., у 2013 – 199,5 на 100 тис. Щорічно внаслідок травматичних ушкоджень гине 48 тис. осіб. Загальний рівень травматизму має тенденцію до підвищення [1].

В даний час летальність при політравмі сягає 16-27% і має тенденцію до збільшення навіть у провідних клініках світу. Деякі автори відмічають, що незважаючи на покращення організаційних та протишокових міроприємств, коли вдалось зменшити смертність у шоківому періоді, у пізніх строках смертність зростає як у абсолютному так і у відносному значенні показника. Причиною цього є пізні ускладнення, серед яких на чільному місці венозні тромбоемболічні ускладнення. До таких ускладнень найчастіше відносять тромбоз глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) [10]. Дані ускладнення, за даними Gao Y., et al. (2022), зустрічаються у 15-55% пацієнтів з тяжкою травмою. Венозна тромбоемболія щороку вражає приблизно 900 000 людей у Сполучених Штатах і призводить до кількох сотень тисяч госпіталізацій і приблизно від 60 000 до 100 000 смертей. Приблизно дві третини епізодів ВТЕ проявляються як ТГВ і одна третина як ТЕЛА з або без ТГВ [6].

Найбільш небезпечним ускладненням венозного тромбозу вважається тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА). Частота виникнення тромбозу глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок та ТЕЛА складає 1,0 і 0,5 на тисячу населення на рік відповідно. ТЕЛА безпосередньо пов'язана з розвитком ТГВ нижніх кінцівок та тазу, тому в даний час ці два захворювання об'єднують одним терміном – «Венозний тромбоемболізм» (ВТЕ). ВТЕ -- є потенційно небезпечним для життя ускладненням у хворих, які перенесли хірургічне втручання або тривалий час іммобілізації. На ВТЕ доводиться близько 10 – 12% госпітальної летальності.

**Метою** нашого дослідження було визначення впливу клініко-епідеміологічних факторів на розвиток венозного тромбоемболізму у пацієнтів з політравмою.

**Матеріали і методи:** У нашому дослідженні приймало участь 83 пацієнта, що відповідали критеріям включення у дослідження та проходили лікування у КНП «Одеська міська клінічна лікарня №11» з 2013 по 2022 роки. Критеріями включення були вік пацієнта 18 років і більше, інформована згода прийняти участь у дослідженні, наявність діагнозу політравма, оцінка за шкалою ISS  $\geq 17$  балів. Всі пацієнти, що приймали участь у дослідженні були поділені на дві групи. До першої дослідної групи було віднесено 37 (44,6%) випадки політравми у яких було діагностично верифіковано тромбоемболічні ускладнення. До другої контрольної групи було віднесено 46 (55,4%) пацієнтів у яких тромбоемболічні ускладнення виявлені не були. Середній вік пацієнтів у першій групі коливався від 29 до 75 років і у середньому становив  $51,5 \pm 7,7$  років, а у другій групі – коливався у діапазоні 19 – 69 років і у середньому становив  $40,9 \pm 5,8$  років.

Статистична обробка проводилась за допомогою непараметричної методики. Враховуючи чисельність ознак, що аналізуються та необхідність забезпечення одноманітності результативних показників, для здійснення коректного порівняння, нами була обрана методика обрахування коефіцієнту поліхоричного показника зв'язку, що запропонована К. Пірсоном.

**Результати:** Сучасний аналіз проблеми тромбоемболічних ускладнень у постраждалих з полісистемними та поліорганними пошкодженнями, згідно вимог доказової медицини, неможливий без вивчення клініко-епідеміологічної та клініко-нозологічної характеристики явища. Визначаючи деякі характеристики клініко-епідеміологічної

структури у постраждалих з політравмою, таких як вік, статеві ознаки, обставини виникнення травми, ми маємо змогу чітко і науково обґрунтовано говорити про їх вплив на розвиток тромбоемболічних ускладнень. Вивчення травмогенезу у постраждалих з політравмою та тромбоемболічними ускладненнями також було пріоритетною ціллю враховуючи його вплив на розвиток цієї патології. У таблиці 1 наведено характеристика пацієнтів дослідної та порівняльної груп за демографічними показниками та причиною травми.

**Таблиця 1**

**Характеристика пацієнтів дослідної та порівняльної груп за демографічними показниками та причиною травми**

Показники	Дослідна (n=37)	Порівняльна (n=46)	P
<b>Вік (роки)</b>	51,5±7,7	40,9±5,8	0,4077
<b>Чоловіки (n / %)</b>	28/75,7	32/69,5	0,7554
<b>ДТП (n / %)</b>	30/81,1	33/71,7	0,3026
<b>Кататравма(n / %)</b>	6/16,2	11/23,9	0,2527
<b>Інші (n / %)</b>	1/2,7	2/4,3	0,7644

Як вказав аналіз даних таблиці 1 між дослідною та порівняльною групою існує статистично достовірна різниця ( $p \leq 0,05$ ) по клініко-епідеміологічним показникам. Так у дослідній групі середній вік пацієнтів був на більш ніж 10 років більший ніж у групі порівняння. Так само у обох групах превалювали особи чоловічої статі, однак серед пацієнтів із тромбоемболічними ускладненнями їх було дещо більше. Серед причин політравми у обох групах превалювало ДТП, однак серед пацієнтів дослідної групи це виявлялось майже на 10% частіше. Варто зауважити, що пацієнти з причиною травми у яких було падіння з висоти переважали у порівняльній групі. Теж саме можна сказати і за інші механізми травми, серед яких найчастіше визначався кримінальний травматизм.

У всіх пацієнтів масиву дослідження була діагностована політравма з поєднанням різних пошкоджень анатомо-функціональних пошкоджень тіла. У таблиці 2 наведено варіанти поєднань пошкоджень анатомо-функціональних ділянок тіла у пацієнтів дослідної та порівняльної груп.

**Таблиця 2**

**Структура травм анатомо-функціональних ділянок у пацієнтів масиву дослідження**

Показники	Дослідна (n=37)	Порівняльна (n=46)	P
<b>Черепно-мозкова травма (n / %)</b>	28 / 75,7	30 / 65,2	0,5241
<b>Травма грудної клітки (n / %)</b>	27 / 72,9	34 / 73,9	0,2077
<b>Травма живота (n / %)</b>	16 / 43,2	21 / 45,6	0,8335
<b>Скелетна травма (n / %)</b>	14 / 37,8	14 / 30,4	0,9724
<b>Травма хребта (n / %)</b>	5 / 13,5	6 / 13,0	0,6006
<b>Зовнішні пошкодження (n / %)</b>	1 / 2,7	1 / 2,2	0,2148

Аналіз таблиці 2 вказав, що структура травм анатомо-функціональних ділянок у пацієнтів дослідної групи та групи порівняння мала деяку різницю. Так, поєднання з

черепно-мозковою травмою значно частіше зустрічалось у пацієнтів дослідної групи. Різниця між групами становила 10,5%, що вказує на вплив черепно-мозкової травми на розвиток ВТЕ у пацієнтів з політравмою ( $p \leq 0.05$ ). Дещо іншою була картина у пацієнтів з домінуючою торакальною травмою. Як у дослідній так і у порівняльній групі рівень її був на однаковому рівні. Подібна картина спостерігалась і при домінуючій абдомінальній травмі, яку теж не можна віднести до ризикорієнтованих факторів виникнення тромбоемболічних ускладнень. У дослідній групі пацієнти з ВТЕ зустрічались на 7,4% частіше ніж серед пацієнтів групи порівняння і тому цей вид домінуючої травми також можна віднести до ризикорієнтованих факторів розвитку ВТЕ у пацієнтів з політравмою. Травма хребта як домінуюче пошкодження не виявило достовірної різниці між групами і тому не було віднесене до факторів, що мають вплив на розвиток ВТЕ. Подібна тенденція була виявлена і у пацієнтів з домінуючими термічними ушкодженнями.

Таким чином проведений аналіз розвитку ВТЕ у пацієнтів з політравмою виявив, вказав, що основними факторами, які сприяють розвитку тромбоемболізму є старший вік, чоловіча стать, причиною травми є високоенергетичне пошкодження типу ДТП, домінуюча черепно-мозкова та скелетні травми.

**Обговорення:** Серед основних причин венозного тромбоемболізму при політравмі називають багато факторів, однак найчастіше це сповільнення току крові, значне пошкодження ендотелію судин та гіперкоагуляція. Yorkgitis BK et al. (2022) вказує, що неконтрольована посттравматична кровотеча все ще є основною причиною потенційно запобіжної смерті серед поранених пацієнтів, і одна третина всіх пацієнтів із політравмою демонструє ознаки коагулопатії при госпіталізації. У цих пацієнтів частіше розвивається поліорганна недостатність і настає смерть, ніж у пацієнтів із подібними моделями ураження за відсутності коагулопатії. Рання гостра коагулопатія, пов'язана з травматичним ушкодженням, нещодавно була визнана багатофакторним первинним станом, який є результатом комбінації шоку, спричиненого кровотечею, підвищення регуляції тромбомодуліну, пов'язаного з пошкодженням тканин, утворення тромбін-тромбомодулінового комплексу та активації антикоагулянтних і фібринолітичних шляхів [10]. Інші автори висловлюють переконання, що саме високоенергетичний механізм політравми має суттєвий вплив на розвиток ВТЕ у пацієнтів цієї категорії. Причинами політравми у 60-80% випадків є ДТП або кататравма з присутністю великої кількості тяжких травматичних ушкоджень органів та систем. У 40-70% пацієнтів з політравмою визначаються скелетні пошкодження, серед яких превалюють пошкодження типу В і С по класифікації AO/ASIF. Важливим фактором є масивне пошкодження м'яких тканин, що зустрічається у більш ніж третини пацієнтів [2, 5].

Helms J., et al. (2023) доводять, що велике значення у розвитку ВТЕ серед пацієнтів з травмою має метаболічний ацидоз і гіпотермія. Автори вказують на опосередковану роль цих процесів у розвитку коагулопатії. В основі метаболічного ацидозу лежить гіперглікемія та гіперлактатемія, які характеризують тяжкі розлади тканьового метаболізму і лежать в основі розвитку ВТЕ у пацієнтів з політравмою [6]. Деякі автори вказують на беззаперечний вплив масивних гемотрансфузій на розвиток тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з політравмою. Ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з політравмою зростає з кожним переливанням крові, так як сприяє виникненню коагулопатії. У дослідженні вказується, що переливання чотирьох доз еритроцитарної маси у перші доби після травми є предиктором розвитку ВТЕ у пацієнтів з політравмою [3, 6]. Chopard R, et al. (2020) вдалося визначити кілька факторів ризику, пов'язаних з різними подіями ВТЕ. Аналіз, проведений авторами, показав, що величина травми, відображена високим балом ISS, наявність великої травми тазу та необхідність однієї чи кількох операцій були незалежними факторами ризику розвитку тромбоемболії глибоких вен. Крім того, вік  $\geq 60$  років, чоловіча стать і необхідність більш ніж однієї операції були визначені як фактори ризику ТЕЛА [2]. У іншому дослідженні Porres-Aguilar M., et al. (2023) довели, що у пацієнтів з політравмою чоловіча стать була єдиним фактором ризику для ТЕЛА але не для тромбозу глибоких вен, що узгоджується з попередніми дослідженнями, які показали слабкий вплив статі на розвиток ускладнень ТГВ. Крім того, вік описано як важливий фактор для розвитку ускладнень венозної ВТЕ. Це було пов'язано зі збільшенням частоти

супутніх захворювань (наприклад, застійної серцевої недостатності, злоякісних новоутворень, варикозного розширення вен), які схиляють пацієнтів до тромбозу. Аналіз показав, що вік є фактором ризику для ТЕЛА, але не для розвитку ТГВ [7].

Ruskin KJ. (2018) вважає, що збільшення ризику тромбоемболічних ускладнень виявляється у пацієнтів з високою оцінкою за шкалою ISS. Автор виявив залежність між тяжкістю травми та розвитком ВТЕ. Він пояснює це формуванням ВТЕ у самих тяжких пацієнтів з політравмою. Автор приводить дані, про розвиток ВТЕ у пацієнтів з двома і більше домінуючими пошкодженнями при політравмі розвивається не тільки з більшою частотою, а і у більш пізні строки [8]. ISS лінійно корелює з наслідками в посттравматичному клінічному перебігу, а також з пізніми ускладненнями. Аналіз, проведений Sprahn DR, et al. (2019) показав, що ISS є основним фактором прогнозування венозних тромбоемболічних ускладнень. Крім того, показано, що на частоту ТГВ впливають травми таза та кількість необхідних операцій; однак травму таза було визначено як незалежний фактор ризику розвитку ТГВ. Автори, опираючись на попередні дослідження визначили травми гомілки та тривалість іммобілізації як відповідні фактори ризику розвитку ТГВ [9]. Інші дослідження не виявили таких кореляцій. Ця розбіжність між результатами може бути пов'язана з різними класифікаціями травм таза. Крім того, добре відомо, що кількість оперативних втручань має відповідний вплив на ризик розвитку подій ВТЕ після травми [10]. Gunning AC, et al. (2021) у своєму дослідженні визначили наявність більш ніж однієї операції як незалежний фактор ризику ТГВ і ТЕЛА [5].

### **Висновки:**

1. Клініко-епідеміологічна характеристика тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з політравмою вказала на вплив факторів старшого віку, чоловічої статі та високоенергетичної травми у вигляді ДТП як факторів ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень;
2. Черепно-мозкова травма та скелетна травма як домінуючі при політравмі також підвищували ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів цієї категорії;
3. Дослідження присвячені проблемі ВТЕ у пацієнтів з політравмою корелюють із нашими дослідженнями.

### **Література/ References**

1. Гур'єв С.О., Танасієнко П.В., Балясевич С.Я. Вибір лікувальної тактики у постраждалих з вертебро-абдомінальною травмою в результаті ДТП. Клінічна хірургія. 2019. №6. С. 67-71/ Huriev S.O., Tanasiienko P.V., Baliasevych S.Ia. Vybirlikuvalnoitaktyky u postrazhdalykh z vertebro-abdominalnoitravmoiu v rezultati DTP (Thechoiceoftreatmenttacticsforvictimswithvertebral-abdominaltraumaas a resultof a roadaccident). Klinichnakhirurgiia. 2019. №6. S. 67-71
2. Chopard R, Albertsen IE, Piazza G. DiagnosisandTreatmentofLowerExtremityVenousThromboembolism: A Review. JAMA. 2020 Nov 3;324(17):1765-1776. doi: 10.1001/jama.2020.17272. PMID: 33141212.
3. Farrell L, Romeo O, Johnson R. TimelyVenousThromboembolismProphylaxis in Trauma: A TeamApproachttoProcessImprovement. J TraumaNurs. 2020 May/June;27(3):185-189. doi: 10.1097/JTN.0000000000000509. PMID: 32371738.
4. Gao Y, Fu XJ, Lei MX, Yin PB, Meng YT, Wang QM, Pi HY. Theeffectsofinformationplatform-basednursingonpreventingvenousthromboembolism in patientswithhipfractures. Chin J Traumatol. 2022 Nov;25(6):367-374. doi: 10.1016/j.cjtee.2022.06.004. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35927125; PMCID: PMC9751533.
5. Gunning AC, Maier RV, de Rooij D, Leenen LPH, Hietbrink F. Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in severely injured patients: an international comparative assessment. Eur J Trauma Emerg Surg. 2021 Feb;47(1):137-143. doi: 10.1007/s00068-019-01208-z. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31471670; PMCID: PMC7851035.
6. Helms J, Kimmoun A, Bertolletti L. Catheter-related thromboses in critically ill patients: are they worth looking for? Intensive Care Med. 2023 Apr;49(4):434-436. doi: 10.1007/s00134-023-07022-x. Epub 2023 Mar 24. PMID: 36961528.

7. Porres-Aguilar M, Anaya-Ayala JE, Mukherjee D. Review of Pulmonary Embolism. JAMA. 2023 Feb 21;329(7):592. doi: 10.1001/jama.2022.22235. PMID: 36809328.
8. Ruskin KJ. Deep vein thrombosis and venous thromboembolism in trauma. Curr Opin Anaesthesiol. 2018 Apr;31(2):215-218. doi: 10.1097/ACO.0000000000000567. PMID: 29334497
9. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Crit Care. 2019 Mar 27;23(1):98. doi: 10.1186/s13054-019-2347-3. PMID: 30917843; PMCID: PMC6436241.
10. Yorkgitis BK, Berndtson AE, Cross A, Kennedy R, Kochuba MP, Tignanelli C, et al. American Association for the Surgery of Trauma/American College of Surgeons-Committee on Trauma Clinical Protocol for inpatient venous thromboembolism prophylaxis after trauma. J Trauma Acute Care Surg. 2022 Mar 1;92(3):597-604. doi: 10.1097/TA.0000000000003475. PMID: 34797813.

**Внесок авторів/ authors' contribution:** Концептуалізація (Танасієнко П.В.), методологія (Засипка К.В.), формальний аналіз (Засипка К.В.), керування даних (Танасієнко П.В.), формування висновків (Засипка К.В.), написання статті (Засипка К.В.).

Всі автори прочитали й погодились з опублікованою версією рукопису. Фінансування /Funding: Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування. Заява про доступність даних / Data Availability Statement Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

Подяка /Acknowledgments Автори висловлюють подяку за сприяння написанню роботи колективам своїх закладів

Конфлікт інтересів /Conflict of Interest Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 17.03.2024 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

<sup>1</sup>А. О. Авраменко, <sup>2</sup>С. М. Смоляков, <sup>2</sup>О. В. Дерменжі, <sup>3</sup>Р. М. Короленко, <sup>4</sup>Г. В. Макарова

## ВИПАДОК СИМПТОМУ «ЯЩИКА, ЩО ЗАХЛОПУЄТЬСЯ» ПРИ РАКУ ШЛУНКА НА ФОНІ ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ

<sup>1</sup>Міжнародний класичний університет ім. Пилипа Орлика, м. Миколаїв;

<sup>2</sup>Миколаївський обласний центр онкології,

<sup>3</sup>четверта міська лікарня, м. Миколаїв;

<sup>4</sup>Національний медичний університет ім. О. О. Богомольца, м. Київ

### Author's Information

Avramenko A. A. - <https://orcid.org/0000-0002-9652-089X>

Makarova G. V.: ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9652-089X>.

**Summary.** Avramenko A. A., Smolyakov S. N., Dermenzhi E. V., Korolenko R. N., Makarova G. V. **A CASE OF “SLAMMING BOX” SYMPTOM IN STOMACH CANCER DURING THE USE OF PROTON PUMP INHIBITORS.** - *International Classical University named after Pylip Orlik, Nikolaev regional center of oncology, 4th city hospital, Nikolaev; Center for Bronchology and Interventional Pulmonology of the Feofaniya Clinical Hospital, Kyiv. e-mail: [aaahelic@gmail.com](mailto:aaahelic@gmail.com).* Cancer is one of the leading causes of death in the world, killing almost 10 million people in 2020. Proton pump inhibitors (PPIs) are among the most commonly prescribed drugs worldwide. Evidence that PPIs increase the risk of stomach cancer continues to be debated. Of greatest interest is the effect of PPIs on already formed gastric cancer. In their annotations, companies producing PPIs state that the drugs can “mask” clinical manifestations and delay correct diagnosis, but the manufacturing companies do not indicate how exactly this manifests itself. From this point of view, an interesting case of “masking” of stomach cancer under the influence of PPIs, which we encountered in our practice. **The purpose of the study:** to study the case of “masking” of gastric cancer when using PPIs and give it a pathophysiological explanation. **Contingent and methods.** We analyzed the data from the anamnesis and comprehensive examination of patient R., 49 years old, with a mediogastric ulcer in the dynamics of his treatment, which excluded the use of PPIs, during his initial visit to a gastroenterologist at the Center for Progressive Medicine and Rehabilitation “Rea+Med” (Nikolaev). Examination methods: clinical and anamnestic, instrumental, histological, bacteriological. **Results.** When collecting anamnesis, it was found that the patient was subjected to long-term (for 3 years) psycho-emotional stress associated with divorce, and also worked for 4 years without vacation (a driver and at the same time a loader in a private company). The first manifestations (recurrent epigastric pain) appeared in November 2022. In December 2022, I took a PPI (omeprazole) on my own for 1 month, which led to the subsidence of the pain. However, 4 months after the stress (the death of my sister), the exacerbation began again. The patient (on the recommendation of a pharmacy worker) took a PPI (Omez) for 2 months, but his condition did not improve, which forced him to consult a gastroenterologist. The acidity level of gastric juice during pH-metry before treatment corresponded to selective normacidity, after treatment – to absolute normacidity. During esophagogastroduodenoscopy before treatment, the diagnosis was made: “Ulcer of the upper third of the body of the stomach (ulcerative defect -1.8 x 1.0 cm, covered with gray-yellow fibrin and necrosis, with a pronounced, easily vulnerable inflammatory shaft) in the stage of initial epithelization. Neo? Erythematous duodenogastropathy. Indirect signs of pancreatopathy.”, after treatment: “Neo of the upper third of the body of the stomach? (ulcerative defect 3.8 x 3.0 cm,

covered with gray fibrin and necrosis, with a pronounced, easily vulnerable inflammatory shaft). Duodeno-gastric reflux. Erythematous duodenogastropathy. Indirect signs of pancreatopathy." Histological studies of the gastric mucosa from the edge of the ulcer before treatment revealed chronic active gastritis (++) with dysplasia of the epithelium of the glands of mild severity (+); after treatment - signet ring cell carcinoma. When testing for *Helicobacter pylori* infection in the body of the stomach, HP infection was detected at a high concentration - (+++) - (++++ in the form of an intracellular "depot"; after treatment, HP infection was not detected. A general blood test both before and after treatment revealed low hemoglobin and increased ESR. **Conclusions.** 1. In conditions of massive long-term psycho-emotional stress, which for residents of Ukraine is military action, when examining patients with stomach ulcers, the attending physician must take into account the possibility of developing the "slamming box" symptom if it is found that the patient was independently taking PPIs before coming to the doctor. 2. It is necessary to prohibit the free sale of PPIs in pharmacies, transferring their sales to prescription mode. 3. Organize courses on clinical helicobacteriology for doctors in order to introduce new data on the etiology and pathogenesis of chronic helicobacteriosis, which will help doctors not only provide better treatment, but also will make this treatment safe.

**Key words:** stomach cancer, PPI, "slamming box" symptom.

**Реферат.** Авраменко А. О., Смоляков С. М., Дерменжі О. В., Короленко Р. М., Макарова Г. В. **ВИПАДОК СИМПТОМУ «ЯЩИКА, ЩО ЗАХЛОПУЄТЬСЯ» ПРИ РАКУ ШЛУНКА НА ФОНІ ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ** Рак - одна з провідних причин смерті у світі, яка у 2020 р. забрала життя майже 10 млн. людей. Інгібітори протонної помпи (ІПП) входять до числа препаратів, що найбільш часто призначаються у всьому світі. Дані про те, що ІПП збільшують ризик раку шлунка, продовжують обговорюватись. Найбільший інтерес викликає вплив ІПП на вже сформований рак шлунка. У своїх інструкціях фірми, що випускають ІПП, засвідчують, що препарати можуть «замаскувати» клінічні прояви та відстрочити правильну діагностику, але в чому саме це проявляється – фірми-виробники не вказують. З цієї точки зору цікавим є випадок «маскування» раку шлунка під впливом ІПП, який зустрівся в нашій практиці. **Мета дослідження:** вивчити випадок «маскування» раку шлунка при застосуванні ІПП та дати йому патофізіологічне пояснення. **Контингент та методи.** Було проаналізовано дані анамнезу та комплексного обстеження пацієнта Р., 49-ти років, з медіогастральною виразкою в динаміці його лікування, яке виключало застосування ІПП, при його первинному зверненні до лікаря-гастроентеролога Центру прогресивної медицини та реабілітації «Реа+Мед» (м. Миколаїв). Методи обстеження: клініко-анамнестичний, інструментальний, гістологічний, бактеріологічний. **Результати.** При зборі анамнезу було з'ясовано, що пацієнт зазнавав тривалого (протягом 3-х років) психоемоційного стресу, пов'язаного з розлученням, а також 4 роки працював без відпустки (водій і водночас – вантажник у приватній фірмі). Перші прояви (періодичні болі в епігастрії) з'явилися у листопаді 2022 року. У грудні 2022 року протягом 1 місяця самостійно приймав ІПП (омепразол), що призвело до стихання болю. Однак через чотири місяці після стресу (смерть сестри) знову почалося загострення. Пацієнт (за рекомендацією працівника аптеки) пропив 2 місяці ІПП («Омез»), проте стан не покращав, що змусило його звернутися до гастроентеролога. Рівень кислотності шлункового соку під час проведення рН-метрії до лікування відповідав нормацидності селективної, після лікування – нормацидності абсолютної. При проведенні езофагогастродуоденоскопії до лікування був виставлений діагноз: «Виразка верхньої третини тіла шлунка (виразковий дефект -1,8 x 1,0 см, покритий сіро-жовтим фібрином та некрозом, з виразним, легко вразливим запальним валом) у стадії початкової епітелізації. Нео? Еритематозна дуоденогастропатія. Непрямі ознаки панкреатопатії», після лікування: «Нео верхньої третини тіла шлунка? (виразковий дефект 3,8 x 3.0 см, покритий сірим фібрином та некрозом, з вираженим, легко вразливим запальним валом). Дуодено-гастральний рефлюкс. Еритематозна дуоденогастропатія. Непрямі ознаки панкреатопатії». При проведенні гістологічних досліджень слизової оболонки шлунка з краю виразки до лікування був виявлений хронічний активний гастрит (++) з дисплазією епітелію залоз легкого ступеня тяжкості (+), після лікування –

перстневидноклітинний рак. При тестуванні на гелікобактерну інфекцію в тілі шлунка було виявлено НР-інфекцію при високій концентрації – (+++) – (++++), у вигляді внутрішньоклітинного «депо», після лікування НР-інфекцію виявлено не було. При проведенні загального аналізу крові і до, і після лікування відзначався низький гемоглобін та підвищена ШОЕ. **Висновки.** 1. В умовах масового тривалого психоемоційного стресу, якими для жителів України є військові дії, при обстеженні пацієнтів з виразкою шлунка лікарю необхідно враховувати можливість розвитку симптому «ящика, що захоплюється», якщо буде з'ясовано, що пацієнт до приходу до лікаря самостійно приймав ІПП. 2. Необхідно заборонити вільний продаж ІПП в аптеках, перевівши їх продаж на рецептурний режим. 3. Організувати для лікарів курси з клінічної гелікобактеріології з метою впровадження нових даних з етіології та патогенезу хронічного гелікобактеріозу, які допоможуть лікарям не лише якісніше проводити лікування, але й зробиють це лікування безпечним.

**Ключові слова:** рак шлунка, ІПП, симптом «ящика, що захоплюється».

**Вступ.** Рак - одна з провідних причин смерті у світі, яка у 2020 р. забрала життя майже 10 млн. людей. Рак шлунка (РШ) є одним із злочи́сних новоутворень, що найчастіше зустрічаються і характеризується високими показниками летальності. З найпоширеніших причин смерті від онкологічних захворювань у 2020 р. рак шлунка стоїть на 4-му місці. Чоловіки хворіють приблизно в 2 рази частіше за жінок. Захворювання рідко розвивається в осіб молодше 40 років [1, 2, 3].

Інгібітори протонної помпи (ІПП) входять до числа препаратів, що найбільш часто призначаються, у всьому світі. Дані про те, що ІПП збільшують ризик раку шлунка, продовжують обговорюватись. Саме тому дуже актуальними і значущими для клініциста є результати оновленого в 2022 р. метааналізу епідеміологічних досліджень, які переконливо підтвердили високий ризик розвитку раку серед приймаючих ІПП (відносний ризик 1,80, 95% довірчий інтервал 1,46–2,22,  $p < 0$ ) у порівнянні з тими, хто не приймає препарати цієї групи [4, 5].

Найбільший інтерес є вплив ІПП на вже сформований рак шлунка. У своїх анотаціях фірми, що випускають ІПП, дрібним шрифтом вказують, що перед тим, як призначати цю групу препаратів, лікарі повинні виключити рак шлунка, особливо якщо проводиться лікування виразки шлунка, бо ІПП можуть «замаскувати» клінічні прояви та відстрочити правильну діагностику, але у чому це виявляється – фірми - виробники не вказують [5]. З цієї точки зору цікавим є випадок «маскування» раку шлунка під впливом ІПП, який зустрівся в нашій практиці.

**Мета дослідження:** вивчити випадок «маскування» раку шлунка при застосуванні ІПП та дати йому патофізіологічне пояснення.

**Контингент та методи.** Було проаналізовано дані анамнезу та комплексного обстеження пацієнта Р., 49-ти років, з медіогастральною виразкою в динаміці його лікування при його первинному зверненні до лікаря-гастроентеролога..

Обстеження проводилося на базі Центру прогресивної медицини та реабілітації «Реа+Мед» (м. Миколаїв). Комплексне обстеження включало покровоку рН-метрію, езофагогастроуденоскопію, подвійне тестування на гелікобактерну інфекцію (уреазний тест і мікроскопування пофарбованих мазків-відбитків) з використанням біоптатів слизової з 4-х топографічних зон шлунка (із середньої третини антрального відділу шлунка та середньої третини тіла шлунка за великою та малою кривиною); гістологічні дослідження слизової шлунка, матеріал для яких брався з тих-таки зон і з країв виразки шлунка за загальноприйнятною методикою з урахуванням останніх класифікацій [6, 7].

Послідовність обстеження: після збору анамнезу пацієнту проводилася рН-метрія, а після – ЕГДС із забором біопсійного матеріалу для проведення тестування на НР та гістологічних досліджень. Після курсу лікування, у схемі якого не було застосування ІПП, проводилося повторне комплексне обстеження. Дослідження проводилося вранці, натщесерце, через 12-14 годин після останнього прийому їжі. УЗД – діагностика була проведена через 3 дні після першого комплексного обстеження. Крім того, пацієнту було

призначено загальний аналіз крові при первинному обігу та після курсу лікування.

Антигелікобактерне лікування проводилося із застосуванням препарату вісмуту (Денол), амоксициліну (Флемоксин Солютаб) та трихополу протягом 14 днів.

**Результати та їх обговорення.** При зборі анамнезу було з'ясовано, що пацієнт зазнавав тривалого (протягом 3-х років) психоемоційного стресу, пов'язаного з розлученням, а також 4 роки працював без відпустки (водій і водночас – вантажник у приватній фірмі). Перші прояви (періодичні болі в епігастрії) з'явилися у листопаді 2022 року. У грудні 2022 року протягом 1 місяця самостійно приймав ІПП (омепразол), що призвело до стихання болю. Однак через 4 місяці після стресу (смерть сестри) знову почалося загострення: тупі та гострі болі в епігастрії та лівому підребер'ї; запори, які змінювалися проносами; з'явилися слабкість, млявість, швидка стомлюваність; різко знизився апетит. Пацієнт (за рекомендацією працівника аптеки) пропив 2 місяці ІПП («Омес»), проте стан не покращився, болі стали більш інтенсивними, що змусило його звернутися до гастроентеролога.

При проведенні первинної рН-метрії було отримано такі дані:

**рН - метрія (за методикою Чорнобрового В.М.)**

**П.І.Б.:** Р., 49 років.

**Зріст:** 177 см; **вага:** 82 >71 кг (0,5 року); **введено:** 20 см

1. 6.17 6.08	11. 4.00 3.71
2. 6.10 6.01	12. 4.01 3.70
3. 6.17 6.00	13. 3.40 1.84
4. 6.27 5.85	14. 3.41 1.89
5. 6.20 5.84	15. 2.90 1.70
6. 6.21 5.80	16. 2.91 2.11
7. 6.71 5.88	17. 2.40 2.10
8. 6.71 6.10	18. 2.10 1.90
9. 6.29 5.00	19. 2.11 1.81
10. 6.30 4.00	20. 1.98 1.81

5. -	-
4. -	-
3. 3	8
2. 5	2
1. 12	10
0. -	-

**Усього:** 20 20

**Діагноз:** Базальна нормацидність селективна (органічна) 04.08.23 р.

При проведенні первинної езофагогастроуденоскопії № 41 від 04.08.23 р. був виставлений діагноз: «Виразка верхньої третини тіла шлунка (виразковий дефект -1,8 x 1,0 см, покритий сіро-жовтим фібрином і некрозом, з виразним, легко вразливим запальним валом) у стадії початкової епітелізації. Neo? Ерітематозна дуоденогастропатія. Непрямі ознаки панкреатопатії».

При проведенні гістологічних досліджень слизової оболонки шлунка по топографічним зонам і країв виразкового дефекту були отримані наступні результати:

**Біопсія № 2091 від 04.08.23 р.**

1) **антральний відділ шлунка № 28А:** хронічний неактивний гастрит (+++) з атрофією залоз (+), з дисплазією залоз легкого ступеню тяжкості (+);

2) **тіло шлунка, середня третина, велика кривина № 29А:** хронічний неактивний гастрит (++);

3) **тіло шлунка, середня третина, задня стінка, ближче до малої кривини (край виразки) № 30 А:** хронічний неактивний гастрит (+++) з дисплазією епітелію залоз легкого ступеню тяжкості (+).

Дані щодо виявлення та ступеня обсіменіння слизової оболонки шлунка гелікобактерною інфекцією (НР) за топографічними зонами шлунка при первинному обстеженні представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Антральний відділ шлунка				Тіло шлунка			
Велика кривина		Мала кривина		Велика кривина		Мала кривина	
Мік-роск. тест	Уреаз-ний тест	Мік-роск. Тест	Уреаз-ний тест	Мік-роск. тест	Уреаз-ний тест	Мік-роск. тест	Уреаз-ний тест
( + ) активні форми, мітоз	24 ч	( + ) активні форми, мітоз	24 ч	(+++) активні форми, мітоз, внутрішньоклітин. «депо»	24 ч	(++++) активні форми, мітоз, внутрішньоклітин. «депо»	24 ч

Під час проведення УЗД органів черевної порожнини від 07.08.23г було отримано такі дані: «Хронічний панкреатит. Кіста підшлункової залози».

Дані загального аналізу крові при первинному обстеженні подано у таблиці 2.

Таблиця 2

## Загальний аналіз крові (від 07.08.23р.)

Показник	Результат	Одиниця виміру	Референтні межі
WBC – лейкоцити	9.23	$\times 10^9 / \text{л}$	чол. 4,0 – 9,0
HGB – гемоглобін:	<b>105</b>	г/л	чол.132 - 173
швидкість осідання еритроцитів	<b>32</b>	мм/г	чол. до 15

Контрольне комплексне планове обстеження було проведено 13.09.23 р. (через 8 днів після закінчення курсу лікування).

При проведенні рН-метрії було отримано такі дані:

## рН - метрія (контроль після 2-х тижневого курсу лікування)

П.І.Б.: Р., 49 років.

Зріст: 177 см; введено: 20 см

1. 3.18 3.50	11. 2.28 1.95
2. 3.20 3.54	12. 2.26 1.90
3. 2.89 3.21	13. 2.30 1.94
4. 2.80 2.26	14. 2.44 1.90
5. 2.81 2.05	15. 2.31 1.93
6. 2.84 2.04	16. 2.38 2.21
7. 2.40 2.27	17. 2.51 2.20
8. 2.21 2.25	18. 2.56 2.78
9. 2.21 2.21	19. 2.33 2.77
10. 2.28 2.14	20. 2.50 2.70

5. -	-
4. -	-
3. 5	14
2. 15	6
1. -	-
0. -	-

Усього: 20 20

Діагноз: Базальна нормацидність абсолютна (знижена через жовчу).

13.09.23 р.

Під час проведення контрольної езофагогастроуденоскопії № 53 від 13.09.23 р. було виставлено діагноз: «Нео верхньої третини тіла шлунка? (виразковий дефект 3,8 x 3.0

см, покритий сірим фібрином та некрозом, з виразним, легко вразливим запальним валом). Дуодено-гастральний рефлюкс. Ерітематозна дуоденогастропатія. Непрямі ознаки панкреатопатії» (з країв виразки взято повторну біопсію, відправлено на ПГД).

При проведенні повторних гістологічних досліджень слизової з країв виразкового дефекту було отримано такі результати:

**Біопсія № 2100 від 13.09.23 р. (контроль)**

1) **тіло шлунка, верхня третина, задня стінка, ближче до малої кривини (края виразки): перстневидноклітинний рак.**

Дані контрольних досліджень щодо виявлення та ступеня обсіменіння слизової оболонки шлунка НР-інфекцією за топографічними зонами шлунка представлені в таблиці 3

**Таблиця 3**

Антральний відділ шлунка				Тіло шлунка			
Велика кривина		Мала кривина		Велика кривина		Мала кривина	
Мік-роск. тест	Уреаз-ний тест	Мік-роск. Тест	Уреаз-ний тест	Мік-роск. тест	Уреаз-ний тест	Мік-роск. тест	Уреаз-ний тест
( - )	24 ч ( - )	( - )	24 ч ( - )	( - )	24 ч ( - )	( - )	24 ч ( - )

Дані загального аналізу крові під час контрольного обстеження представлені у таблиці 4.

**Таблиця 4**

**Загальний аналіз крові (від 06.09.23р.)**

Показник	Результат	Одиниця виміру	Референтні межі
WBC – лейкоцити	9.23	$\times 10^9 / \text{л}$	чол. 4,0 – 9,0
HGB – гемоглобін:	<b>110</b>	г/л	чол. 132 - 173
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів	<b>32</b>	мм/г	чол. до 15

Дані результати можна пояснити з точки зору впливу тривалого психоемоційного стресу на розвиток етіологічного фактора хронічного неатрофічного гастриту - НР-інфекції, механізму формування медіогастральних виразок та впливу ППП на зростання епітелію шлунка. При тривалому психоемоційному стресі слабшають два фактори, що стримують розвиток НР-інфекції: знижується рівень кислотності шлункового соку і слабшає імунітет, що дозволяє гелікобактерній інфекції активно розмножуватися і заселяти слизову оболонку тіла шлунка, переміщаючись туди з вогнища первинної локалізації – слизової оболонки антрального відділу шлунка. При тривалому зниженні кислотності НР проникає внутрішньо до парієтальної клітини, де формує внутрішньоклітинне «депо» природним шляхом [7, 8]. Дане «депо» бактерій при високій концентрації - (+++) як за малою, так і великою кривиною тіла шлунка, при специфічності трудової діяльності пацієнта (вантажник) є основою для формування медіогастральних виразок згідно з новою теорією виразковоутворення – теорії «їдкого лужного плювка» (Авраменко А.А., Гоженко А.І, 2007 р.) [7].

Наявність внутрішньоклітинних «депо» НР-інфекції негативно впливає на генетичний код парієтальної клітини, що, на наш погляд, сприяє швидкому формуванню передракових змін у слизовій оболонці тіла шлунка у вигляді вираженої метаплазії за кишковим типом та дисплазією епітелію залоз, а при додатковому стресі, пов'язаним із втратою близької людини, може призвести до швидкої малігнізації [9].

ППП грубо блокують вироблення соляної кислоти в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка, що призводить до гіпергастринемії, яка є, на наш погляд, захисною реакцією організму на порушення процесу травлення і формується з метою відновити кислотопродукцію у парієтальних клітинах [4, 5]. Однак гастрин, крім участі в кислотоутворенні, є стимулятором росту епітеліальних клітин різного типу, включаючи клітини, що локалізуються в підшлунковій залозі, шлунку і слизовій оболонці кишечника

[10]. У даному випадку, вже при сформованому раку шлунка, який став наслідком малігнізації вже наявної медіогастральної виразки [11], під дією гастрину тканини слизової оболонки шлунка, прилеглі до ракового дефекту, стали швидко наростати поверх ракової пухлини і фактично за 2 місяці, протягом яких пацієнт приймав «Омес», майже «закрили» виразковий дефект, що призвело до відсутності ракових клітин у слизовій біоптаті при первинному обстеженні. Антигелікобактерне лікування без застосування ІПП призвело до зниження надлишкового рівня гастрину, яке призвело до уповільнення зростання слизової оболонки шлунка над раковим дефектом і швидкого її некрозу, що оголило тканини ракової пухлини і дозволило при повторній біопсії поставити правильний діагноз.

Даний ефект можна сміливо назвати симптомом «ящика, що захлопується», який є наочним прикладом того, як ІПП «маскують» клінічну картину раку шлунка, що має стати надбанням всіх лікарів як терапевтів, так і ендоскопістів, які повинні враховувати це явище при обстеженні пацієнтів, які займаються самолікуванням із застосуванням ІПП. Підказкою того, що виразка шлунка – не виразка, а рак, може бути і звичайний загальний аналіз крові (підвищена ШОЕ та низький гемоглобін без ознак кровотечі), показники якого не змінюються у динаміці лікування.

Потрібно врахувати той факт, що зараз під час проведення тривалих військових дій в Україні все населення країни схильне до тривалого психоемоційного стресу, що вкрай негативно позначиться на стані шлунково-кишкового тракту і, насамперед, на стан шлунка. В умовах війни позиція асоціації гастроентерологів України, яка ініціювала створення та впровадження останніх протоколів ведення пацієнтів з патологією шлунково-кишкового тракту, може зіграти «злий» жарт із лікарями та їхніми пацієнтами, оскільки лікарям пропонують усіх лікувати за одним шаблоном, який у схемі лікування включає обов'язкове застосування інгібіторів протонної помпи, які самі сприяють утворенню внутрішньоклітинних «депо» НР-інфекції, і, відповідно, підвищують ризик виникнення раку шлунка [11, 12, 16]. Але найгірше - приховування інформації про побічні ефекти ІПП з боку асоціації гастроентерологів України, мета якої – забезпечити високу проданість даної групи препаратів, що призвело до вільного продажу ІПП в аптеках необстеженим клієнтам та підвищенню ризику розвитку раку та/або «маскуванню» та утрудненню своєчасної постановки правильного діагнозу.

### **Висновки**

1. В умовах масового тривалого психоемоційного стресу, якими для жителів України є військові дії, при обстеженні пацієнтів з виразкою шлунка лікарю необхідно враховувати можливість розвитку симптому «ящика, що захлопується», якщо буде з'ясовано, що пацієнт до приходу до лікаря самостійно приймав ІПП.

2. Необхідно заборонити вільний продаж ІПП в аптеках, перевівши їх продаж на рецептурний режим.

3. Організувати для лікарів курси з клінічної гелікобактеріології з метою впровадження нових даних з етіології та патогенезу хронічного гелікобактеріозу, які допоможуть лікарям не лише якісніше проводити лікування, але й зроблять це лікування безпечним.

### **Література/References:**

1. Завьялова М.В., Степанов И.В., Вторушин С.В. и др. Экспрессионные характеристики диффузного и кишечного типов рака желудка // Сибирский онкологический журнал. - 2012. - № 3 (51). – С. 67-73. [Zavyalova M.V., Stepanov I.V., Vtorushin S.V. et al. Expression characteristics of diffuse and intestinal types of gastric cancer // *Siberian Journal of Oncology*. - 2012. - No. 3 (51). – P. 67-73.]

2. Халилова У.А., Скворцова Е.М., Скворцов В.В. Рак желудка // Медицинская сестра. – 2015. - № 1. – С. 12-16. [Khalilova U.A., Skvortsova E.M., Skvortsov V.V. Stomach cancer // *Nurse*. – 2015. - No. 1. – P. 12-16.]

3. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

4. Хомерики Н.М., Хомерики С.Г. Возможна ли оптимизация применения ингибиторов протонной помпы в реальной врачебной практике? // Альманах клинической медицины. - 2022. - № 50 (6). – С. 357–366. [Khomeriki N.M., Khomeriki S.G. Is it possible to optimize the use of proton pump inhibitors in real medical practice? // *Almanac of Clinical*

*Medicine*. - 2022. - No. 50 (6). – P. 357–366.]

5. Авраменко А.А. Ингибиторы протонной помпы – панацея или проблема современной мировой гастроэнтерологии? // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2020. - № 3 (61). – С.29 – 47. [Avramenko A.A. Proton pump inhibitors - a panacea or a problem of modern world gastroenterology? // *Current problems of transport medicine*. – 2020. - No. 3 (61). – P.29 – 47.]

6. Ендоскопія травного каналу. Норма патологія, сучасні класифікації /за редакцією В.Й. Кімаковича і В.І. Нікішаєва. – Львів: Видавництво Медицина Світу. 2008. – 208 с.,іл. [Digestive canal endoscopy. Norma pathology, modern classifications / edited by V.Y. Kimakovich and V.I. Nikishayev. - Lviv: World Medicine Publishing House. 2008. - 208 p., ill.]

7. Авраменко А.А., Гоженко А. И., Гойдык В.С. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии). - Одесса: ООО «РА «АРТ-В», 2008. - 304 с. [Avramenko A.A., Gozhenko A.I., Goydyk V.S. Peptic ulcer (essays on clinical pathophysiology). - Odessa: ООО "RA" ART-V ", 2008. - 304 p.]

8. Шухтина И.Н., Гоженко А.И., Авраменко А.А. К вопросу о естественных причинах формирования внутриклеточного «депо» хеликобактерной инфекции у больных хроническим гастритом типа В // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2010. - № 2 (20). – С. 119 – 122. [Shukhtina I.N., Gozhenko A.I., Avramenko A.A. To the question of the natural causes of the formation of an intracellular "depot" of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic type B gastritis // *Actual problems of transport medicine*. - 2010. - No. 2 (20). - P. 119 - 122]

9. Авраменко А.А. Случай выявления рака желудка на ранней стадии при комплексном обследовании только за счёт проведения планового тестирования слизистой желудка // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2023. - № 1-2 (71-72). - С.106-112. [Avramenko A.A. A case of detection of stomach cancer at an early stage during a comprehensive examination only through routine testing of the gastric mucosa // *Current problems of transport medicine*. – 2023. - No. 1-2 (71-72). - P.106-112]

10. Ткач С.М., Доготарь В.Б., Кутовой В.И. Современные взгляды на безопасность и побочные эффекты ингибиторов протонной помпы // Сучасна гастроентерологія. – 2012. - № 1 (63). – С.79-87. [Tkach S.M., Dogotar V.B., Kutovoy V.I. Modern views on the safety and side effects of proton pump inhibitors // *Suchasna gastroenterology*. – 2012. - No. 1 (63). – P.79-87.]

11. Авраменко А.А., Смоляков С.Н., Дерменжи Е.В., Короленко Р.Н., Макарова Г.В. Медиогастральные язвы и рак желудка – в чём общность процессов? // Вестник морской медицины. – 2023. - № 1 (98). – С. 92 – 100. [Avramenko A.A., Smolyakov S.N., Dermenzhi E.V., Korolenko R.N., Makarova G.V. Mediogastric ulcers and stomach cancer - what are the similarities between the processes? // *Bulletin of Marine Medicine*. – 2023. - No. 1 (98). – P. 92 – 100.]

12. Avramenko AA, Smolyakov SN. Peculiarities of pathogenesis of gastric cancer formed in the treatment of chronic non - atrophic gastritis by proton pump inhibitors //Journal of Education, Health and Sport (formerly Journal of Health Sciences). - 2018. - Vol. 8, N 11. – P. 546-556.

### **Внесок авторів / authors' contribution**

Концептуалізація (Авраменко А.О.), методологія (Авраменко А.О., Смоляков С.М., Короленко Р.М.); формальний аналіз (Авраменко А.О.), керування даних (Авраменко А.О., Смоляков С.М., Дерменжи О.В., Короленко Р.М., Макарова Г.В.); написання статті (Авраменко А.О.): статистична обробка матеріалів (Авраменко А.О.).

Всі автори прочитали й погодились з опублікованою версією рукопису.

### **Фінансування /Funding**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

### **Висновок комісії по біоетиці/Institutional Review Board Statement**

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики

Міжнародного класичного університету імені Пилипа Орлика (протокол N 1 від 08.02.2024), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації

Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

### **Заява про поінформовану згоду /Informed Consent Statement**

Від пацієнтів було отримано письмову поінформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

### **Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 30.01.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.617-003.7-089.879-06-036

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967612>

*Р. В. Стецишин<sup>1</sup>, С. В. Головко<sup>2</sup>*

## **АНАЛІЗ НЕВДАЧ ТА УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ЛІКУВАННІ КАМЕНІВ СЕЧОВОДІВ ЗА ДОПОМОГОЮ КОНТАКТНОЇ УРЕТЕРОЛІТОТРИПСІЇ**

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет;

<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. Богомольця, м. Київ

### **Authors' Information**

Стецишин Р.В. – <https://orcid.org/0000-0001-5631-3274>

Головко С.В. - <https://orcid.org/0000-0001-9479-2675>

**Summary.** Stetsyshyn R. V.<sup>1</sup>, Holovko S. V.<sup>2</sup> **ANALYSIS OF FAILURES AND COMPLICATIONS IN THE TREATMENT OF URETERAL STONES WITH THE HELP OF CONTACT URETEROLITHOTRIPSY.** - 1 *Kharkiv National Medical University*; 2 *Bogomolets National Medical University, Kyiv*; e-mail: [tatyana.torak@gmail.com](mailto:tatyana.torak@gmail.com). The share of ureteral stones is up to 40% of all urological pathologies. To date, a steady increase in the frequency of their detection has been noted in all developed countries. The development of new technologies made it possible to reduce the number of open surgical interventions to 15–20%. The most serious complications are noted in 6% of cases. Among the complications, the most frequent are migration of the stone into the pelvic-pelvic system under the influence of the flow of irrigation fluid, microperforation of the ureter, detachment of the ureter, recurrent renal colic against the background of inadequate function of the ureteric stent, obturation of the lumen of the stent with blood clots, distal stricture of the ureter. The question of the superiority of this or that method of treatment, its effectiveness and safety remains open today. The goal is to determine the structure, frequency, and etiology of complications arising during the treatment of ureteral stones using a semirigid ureteroscope and contact lithotripsy. 1268 patients were studied, of which 794 patients with "standard" ureteral stones underwent ureteroscopy with contact ultrasound ureterolithotripsy; Contact ultrasound ureterolithotripsy was also used in 231 patients with "complex" ureteral stones; 243 patients with "complex" ureteral stones underwent contact laser ureterolithotripsy. The authors analyzed the causes of failures and complications in the ureteroscopic treatment of ureteral stones, as well as the search for ways to minimize them.

**Key words:** ureteral stones, contact ultrasonic ureterolithotripsy, semirigid ureteroscope, complications.

**Реферат.** Стецишин Р. В., Головка С. В. **АНАЛІЗ НЕВДАЧ ТА УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ЛІКУВАННІ КАМЕНІВ СЕЧОВОДІВ ЗА ДОПОМОГОЮ КОНТАКТНОЇ УРЕТЕРОЛІТОТРИПСІЇ.** Частка каменів сечоводу складає до 40% всіх урологічних патологій. На сьогодні відзначено стійке зростання частоти їх виявлення у всіх розвинених країнах. Розвиток нових технологій дозволив зменшити кількість відкритих оперативних втручань до 15–20%. Найбільш тяжкі ускладнення відзначають у 6% випадків. Серед ускладнень найчастіші — міграція каменю в чашково-лоханкову систему під впливом потоку іригаційної рідини, мікроперфорації сечоводу, відрив сечоводу, рецидивна ниркова колька на тлі неадекватної функції сечоводоподібного стенту, обтурація просвіту стенту згустками крові, дистальна стриктура сечоводу. Питання переваги того чи іншого методу лікування, його ефективності та безпеки сьогодні залишається відкритим. Мета - визначення структури, частоти та етіології ускладнень, що виникають під час лікування каменів сечоводу з використанням семіригідного уретероскопа та контактної літотрипсії. Було досліджено 1268 пацієнтів, з яких 794 пацієнтам зі «стандартними» каміннями сечоводу виконували уретероскопію з контактною ультразвуковою уретеролітотрипсією; 231 хворому зі «складними» каміннями сечоводу також використовували контактну ультразвукову уретеролітотрипсію; 243 хворим зі «складними» каміннями сечоводу виконували контактну лазерну уретеролітотрипсію. Автори провели аналіз причин невдач та ускладнень при уретероскопічному лікуванні каменів сечоводу, а також пошук шляхів їх мінімізації.

**Ключові слова:** камені сечоводу, контактна ультразвукова уретеролітотрипсія, семіригідний уретероскоп, ускладнення.

У сучасній урології існує чітке прагнення виконувати більшість лікувальних процедур за допомогою малоінвазивних технологій. Завдяки технологічним досягненням уретероскопія є нині «золотим стандартом» лікування уретеролітіазу [1, 2].

Уретероскопія й інтракорпоральна літотрипсія останнім часом стали найбільш успішними методами лікування каменів проксимальних відділів сечовивідних шляхів, а зараз вони перетворюються на основні методи лікування. Нині інтрауретеральні конкременти певних розмірів також можуть бути доступними при уретероскопії, і це також є явною перевагою цієї техніки [3, 4, 5].

Ендоскопічне лікування каменів нирок і верхніх відділів сечоводів може стати методом вибору для досить великої групи пацієнтів. Успіх уретероскопічного лікування каменів є результатом розвитку ефективних гнучких уретероскопів, нових захоплюючих пристроїв і лазерних літотрипторів [6, 7, 8].

Еволюція уретероскопії сприяла розширенню показань до ендоскопічного лікування уретеролітіазу. Водночас, разом з успіхами, після періоду захоплення від використання нової техніки, з'явилися й розчарування від широкого застосування уретероскопії, у зв'язку з накопиченням даних про недоліки й ускладнення цього методу [9, 10, 11].

Нині, у зв'язку з повсюдним поширенням уретероскопії, відмічено все нові й нові випадки ускладнень уретероскопії та було запропоновано різні способи їх усунення [12, 13, 14].

**Мета** - визначення структури, частоти та етіології ускладнень, що виникають під час лікування каменів сечоводу з використанням семіригідного уретероскопа та контактної літотрипсії.

#### **Матеріал та методи**

Для досягнення мети були досліджені 1268 пацієнтів, з яких 794 пацієнтам зі «стандартними» каменями сечоводу виконували уретероскопію з контактною ультразвуковою уретеролітотрипсією; 231 хворому зі «складними» каменями сечоводу також використовували контактну ультразвукову уретеролітотрипсію; 243 хворим зі «складними» каменями сечоводу виконували контактну лазерну уретеролітотрипсію.

При виконанні уретероскопії використовували напівжорсткий уретероскоп 8F/9.8F компанії R.Wolf (Німеччина) і відеосистему з ендоканерою виробництва фірми R.Wolf (Німеччина). Для дезінтеграції конкрементів у 1025 (80,8%) пацієнтів

використовували ультразвуковий літотриптор R. Wolf (Німеччина), а у 243 (19,2%) пацієнтів використовували лазерний літотриптор R.Wolf Tower 30+. Іригацію здійснювали за допомогою 0,9% розчину натрію хлориду.

У більшості пацієнтів (у 1151 (90,8%) випадку) уретероскопія була виконана під спінальною або перидуральною анестезією. Загальна анестезія виявилася необхідною в інших 117 пацієнтів (9,2%). В усіх випадках проводили рутинну антибіотикопротекцію з використанням фторхінолонів або цефалоспоринов. Просування уретероскопа по сечоводу здійснювали за допомогою провідника – сечовідного катетера 4 Fr, який проводили під прямим візуальним контролем.

Для менш травматичного проведення уретероскопа через інтрамуральний відділ сечоводу у більшості пацієнтів (876 - 69,1%) використовували техніку «взуттєвого ріжка (shoe horn)». Після введення провідника у вічко на глибину до 1,5 см уретероскоп повертали на 180°, при цьому відбувалася дилатація вічка за рахунок натягнення передньої стінки інтрамурального відділу катетриком, уретероскоп вводили «під катетрик». Після проведення приладу через інтрамуральний відділ, його розгортали у вихідну позицію. За неможливості проведення уретероскопа через інтрамуральний відділ сечоводу через невідповідність діаметру вічка й уретероскопа або через природні причини чи стриктуру у 106 (8,3%) пацієнтів виконували дилатацію вічка за допомогою бужів.

Для цього використовували стандартний набір уретеральних бужів від 6 до 9 Fr. Останні проводили по катетрику-провідникові під контролем цистоскопа в інтрамуральний відділ сечоводу на глибину до 1,5 см. Ускладнень при використанні цього методу розширення вічка сечоводу не було.

Тяжкість інтраопераційних ускладнень оцінювали за класифікацією Satava (1998): Satava grade I – ускладнення без наслідків, Satava grade II – ускладнення, ліквідовані субопераційно або ускладнення, що потребують припинення операції, Satava grade III – ускладнення, що потребують конверсії [15].

**Результати.** Нами проведено аналіз усіх невдач і ускладнень у 1268 пацієнтів, яким було виконано уретероскопію з контактною літотрипсією і (чи) літоекстракцією з приводу конкрементів різних відділів сечоводів (Табл. 1).

Таблиця 1

**Невдачі уретероскопії при лікуванні уретеролітіазу (n=1268)**

Вид невдачі	Абс. кількість	Відносна частота, %
Неможливість досягнення конкременту	78	6,2
Утиск каменю при екстракції	43	3,4
Необхідність розбирання кошика	37	2,9
Ушкодження устаткування	19	1,5
Відлам бранші щипців	4	0,3
Руйнування кошика Dogmia	4	0,3
Несподіване різке зниження потужності генератора	2	0,2
Обтурація зонда фрагментами каменю	9	0,7
Міграція каменю в ЧМС	211	16,6
Спроба літотрипсії в ЧМС	82	6,4
Ефективна	22	1,7
Тривалість операції понад 60 хв	266	20,9

До невдач уретероскопії ми віднесли неможливість досягнення каменю, заклинення або поломку інструменту для екстракції конкременту, а також міграцію каменю в порожнинну систему нирки. Невдачі, пов'язані з неможливістю досягнення конкременту, відмічені в 78 випадках (6,2%). Використання бужування вічка дозволило значно зменшити

кількість подібних невдач, але перешкоди, розміщені вище внутрішньоміхурового відділу сечоводу, здолати при первинній уретероскопії виявилось значно складніше. Установка уретерального стента на 48–96 годин при невдачі первинної уретероскопії дозволила досягти мети при повторній операції в 72 (5,6%) випадків.

Частота утиску каменя в пристроях для екстракції конкременту відмічена у 43 (3,4%) хворих. В усіх випадках проблема була вирішена шляхом розбирання кошика, проведення уретероскопа назад разом з ущемленим кошиком і конкрементом. Потім виконували контактну літотрипсію каменю.

Ушкодження устаткування для екстракції конкременту у 19 (1,5%) пацієнтів включало відлам бранші щипців у просвіті сечоводу – 4 (0,3%) випадки, руйнування кошика Dormia – 4 (0,3%) випадки, несподіване зниження функції генератора ультразвуку – 2 (0,2%) випадки, обтурацію зонду фрагментами каменю – 9 (0,7%) випадків. У 211 (16,6%) пацієнтів відмічена міграція каменю в чашково-мискову систему. Ця проблема мала місце як при просуванні уретероскопа для досягнення каменю, так і під час контактної уретеролітотрипсії. У 82 (6,4%) випадках літотрипсія була продовжена в отворі ЧМС, при цьому ефективною вона була тільки у 22 (1,7%) пацієнтів. В інших 116 (9,1%) хворих процедура була завершена установкою стента. Необхідно відмітити, що міграція каменю, в переважній більшості випадків, відмічена при локалізації конкрементів у проксимальних відділах сечоводу.

Інтраопераційні ускладнення включали ушкодження слизової оболонки сечоводу, перфорацію стінки, кровотечу, авульсію сечоводу й екстрауретеральну міграцію каменю (табл. 2).

Таблиця 2

**Інтраопераційні ускладнення уретероскопії у хворих на камені сечоводу (n=1268)**

Вид ускладнення	Абс. кількість	Відносна частота, %
Ушкодження слизової оболонки	44	3,5
Помилковий хід без перфорації	17	1,3
Опік стінки сечоводу	11	0,9
Перфорація стінки сечоводу:	20	1,6
При просуванні уретероскопа	4	0,3
При пасажі інструментів	4	0,3
При літотрипсії	8	0,6
При екстракції фрагментів	4	0,3
Екстрауретеральна міграція каменю при перфорації	5	0,4
Установка стента	20	1,6
Геморагія, що потребувала припинення операції	6	0,5
Авульсія сечоводу	1	0,1

Ушкодження слизової оболонки сечоводу відповідно до їх тяжкості були представлені поверхневою травмою з відшаровуванням слизової оболонки на обмеженій ділянці у 44 (3,5%) випадків (Рис. 1) або помилковим ходом, що утворився при просуванні уретероскопа у підслизовий шар – 18 (1,4%) випадків (Рис. 2).

В 11 (0,9%) випадках ушкодження слизової оболонки сечоводу були пов'язані з термічною дією санотрода під час літотрипсії. Лікування в усіх випадках полягало в установці стента на 30–45 діб.

Частота перфорації стінки сечоводу становила 1,6% (Рис. 3).

Перфорація виникла при пасажі уретероскопа - 4 (0,3%) випадки або додаткових інструментів - 4 (0,3%) випадки, літотрипсії - 8 (0,6%) випадків, екстракції каменів і їх фрагментів - 4 (0,3%) випадки.

Ці ускладнення завжди були пов'язані із складними локальними умовами уретероскопії: наявністю інкрустуючого каменю, звужень, перегинів сечоводу, що супроводжувалися втратою візуального контролю просвіту сечоводу (Рис. 4.).

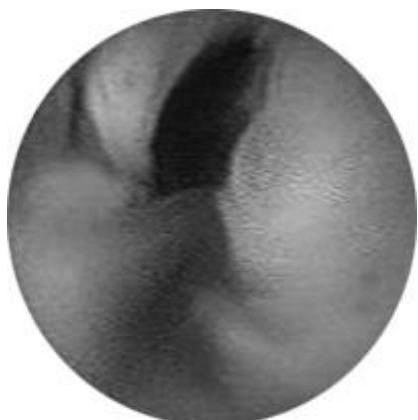


Рис. 1. Поверхнєве ушкодження слизової оболонки сечоводу

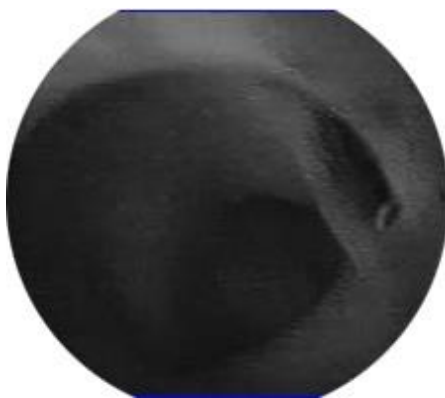


Рис. 2. Помилковий хід у підслизовому шарі сечоводу



Рис. 3. Перфорація стінки сечоводу

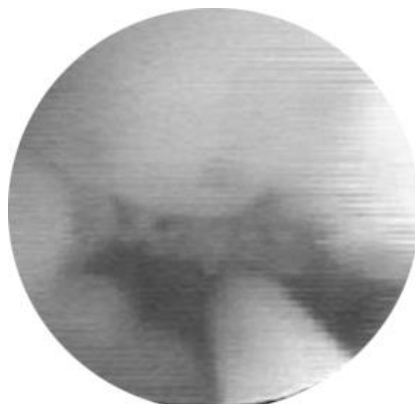


Рис. 4. Стеноз просвіту сечоводу внаслідок набряку, викликаного тривалим перебуванням конкременту

Методом вибору при лікуванні цього ускладнення стала установка внутрішнього стента. Її виконали в усіх 20 (1,6%) випадках.

Екстрауретеральна міграція каменю при перфорації (Рис. 5) відмічена в 5 випадках (0,4%).

Кровотеча при уретероскопії, зазвичай, була незначною - 6 (0,5%) і, як правило, пов'язана з травмою вічка сечоводу і ушкодженнями слизової оболонки, що виникали при проведенні провідників, фрагментації конкрементів або при інших маніпуляціях (Рис. 6).

У 6 випадках (0,5%) через складності з візуалізацією внаслідок кровотечі довелося припинити операцію й обмежити її встановленням сечовідного стента (Рис. 7.).

Авульсія сечоводу, що є одним з найтяжчих ускладнень уретероскопії, була наявною в одного пацієнта (0,1%) (Рис. 8).

Це ушкодження виникло у пацієнта при видаленні конкременту за допомогою кошика Dogmia, при цьому стався відрив сечоводу в юкставезикальному відділі. Пацієнтові було виконано реімплантацію сечоводу в сечовий міхур із задовільним післяопераційним результатом.

Усі інтраопераційні ускладнення були виявлені негайно й було проведено лікування, яке відповідає виду й тяжкості ускладнення. Усі ускладнення були усунені ендоскопічно. Відкрита операція знадобилася тільки в 1 випадку (0,1%).

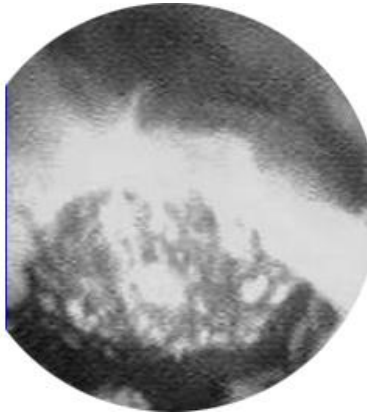


Рис. 5. Екстрауретеральна міграція конкременту при перфорації сечоводу



Рис. 6. Геморагія при контактній літотрипсії



Рис. 7. Інтенсивна геморагія при літотрипсії, що не дозволяє контролювати просвіт сечоводу

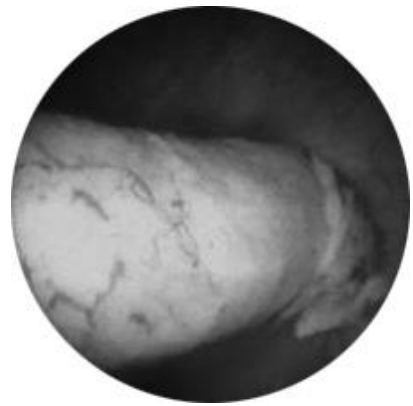


Рис. 8. Цистоскопічна картина авульсії сечоводу

Ранні й пізні післяопераційні ускладнення відмічено в 269 випадках (21,2%). Післяопераційні ускладнення при лікуванні уретеролітіазу деталізуються в таблиц. 3.

Таблиця 3

**Післяопераційні ускладнення при лікуванні уретеролітіазу (n=1268)**

Вид ускладнення	Абс. кількість	Відносна частота, %
Запальні	69	5,4
Персистуюча гематурія	63	4,9
Ниркова коліка	70	5,5
Міграція стента	18	1,4
Скороминущий рефлюкс 3–6 міс	72	5,7
Стриктури сечоводу	12	0,9

Ранні післяопераційні ускладнення включали: загострення хронічного пієлонефриту або сепсис – 69 (5,4%) випадків; персистуючу гематурію – 63 (4,9%) випадки; ниркову коліку, пов'язану з наявністю резидуальних фрагментів в отворі сечоводу – 70 (5,5%) випадків; міграцію дистального кінця стента в отвір сечоводу – 18 (1,5%) випадків; скороминущий везикоуретеральний рефлюкс – 72 (5,7%) випадки, який зберігався протягом 3–6 місяців після видалення стента. Це ускладнення проявлялися періодичними

загостреннями пієлонефриту, ниючими болями у поперековій ділянці, що посилювалися при сечовипусканні або переповнюванні сечового міхура. Рефлюкс був пов'язаний з травмою термінальних відділів сечоводу при введенні уретероскопа, дилатації вічка, а також з багаторазовими маніпуляціями для видалення конкременту. Лікували це ускладнення консервативно, контролюючи режим сечовипускання й аналізи сечі. При виявленні загострень пієлонефриту у цієї групи пацієнтів призначали антибактеріальну терапію.

До пізніх післяопераційних ускладнень ми відносили стриктури сечоводу – 12 (0,9%) хворих. Лікування полягало у виконанні ендуретеротомії з подальшим стентуванням сечоводу протягом 21–28 діб. Результати лікування були задовільними, без рецидивів протягом усього періоду спостереження від 2 до 5 років.

Ми вважаємо, що кількість ускладнень зменшується разом із зростанням досвіду проведення операцій за наявності сучасних технічних можливостей для їх виконання. Уретероскопія, що є значним і цінним досягненням в урології, є мінімально інвазивною процедурою, але може спричинити ушкодження сечоводу та інші ускладнення у будь-який час виконання операції. Невдача уретероскопії, пов'язана з неможливістю подолання вічка сечоводу, відмічена нами з частотою 7,9%. Широко застосовується техніка семиригідної уретероскопії без розширення вічка сечоводу. З іншого боку, бужування вічка дозволяє виконати процедуру швидше, застосовуючи менш потужне зусилля при подоланні початкових відділів сечоводу, що дуже важливо за необхідності багаторазових проведеннь уретероскопа через вічко сечоводу (наприклад, при екстракції фрагментів великого конкременту).

Бужування сечоводу є безпечною і позбавленою у більшості випадків пізніх ускладнень методикою, що було показано в численних дослідженнях з використанням мікційної цистографії й екскреторної урографії. Водночас, рутинне використання техніки «взуттєвого різка» при проведенні уретероскопа через вічко та інтрамуральний відділ сечоводу є простим, ефективним і маловартісним способом уникнути додаткового розширення вічка сечоводу для виконання уретероскопії.

У нашій практиці неможливість досягти каменю була пов'язана як з набряком слизової, що оточує камінь, так і з наявністю певної ригідної, стеноїчної зони у просвіті сечоводу. Ця ситуація найчастіше була пов'язана з попередніми хірургічними втручаннями на сечоводі або з анатомічними особливостями його отвору.

Ретельний відбір пацієнтів, використання адекватної техніки операції та інструментів дозволяють значно знизити вірогідність цього ускладнення. Використання уретероскопа з діаметром не більше 8,5 Fr дозволяє виконати доступ до верхніх відділів сечоводу і навіть до ниркової миски. Одночасно навіть досягши конкременту в цих відділах, використання ультразвукової літотрипсії далеко не завжди дозволяє зруйнувати й видалити конкремент у зв'язку з високою частотою міграції його у вищерозташовані відділи сечового тракту, недоступні для ригідної уретероскопії.

Утиск кошика Dormia разом із фіксованим у ньому конкрементом відмічений в 19 випадках. Форсоване видалення кошика в цій ситуації може спричинити екстремально серйозні ускладнення, такі як розрив зони сечоводу в ділянці його контакту з конкрементом, так само як велике скальпування слизової оболонки сечоводу та його авульсія. У більшості випадків ці ускладнення вдалося усунути ендоскопічно, окрім випадку відриву сечоводу. Без сумніву, зменшення розмірів уретероскопів і мініатюризація інструментів дозволяє розширити можливості уретероскопії, водночас зменшення діаметру уретероскопа й мініатюризація інструментів робить їх крихітшими та менш стійкими до ушкодження. Поломка інструментів може стати неминучою, але ретельний догляд за інструментами під час оброблення, стерилізації, зберігання та використання можуть значно збільшити термін роботи цього устаткування.

У наших спостереженнях частота поломки устаткування становила 1,5%. Незважаючи на те, що нині формальна класифікація ускладнень уретероскопії відсутня, більшість дослідників розділяють їх за хронологією і тяжкістю. Більшість інцидентів або ускладнень під час уретероскопії можуть бути адекватно усунені без додаткових оперативних втручань. Ускладнення вважають серйозними, якщо вони потребують

додаткового оперативного втручання, можуть стати причиною післяопераційних ускладнень або несуть загрозу здоров'ю або життю пацієнта. У зв'язку з цим введення уретероскопа силоміць, будь-які форсовані маневри мають бути виключені. Під час втручання потрібна безумовна підтримка абсолютної видимості.

За нашими спостереженнями, помилкові ходи і мінімальні ушкодження слизової оболонки, можуть виникнути при проведенні катетера, уретероскопа або різних робочих інструментів, при цьому виникає перфорація слизової оболонки сечоводу. Травмована мукоза може кровоточити, або можуть з'явитися ознаки набряку, що погіршує візуалізацію й можливості для маневру уретероскопа в отворі сечоводу.

Необхідно відмітити, що тривалі уретероскопічні процедури й маніпуляції у верхніх відділах сечоводу створюють високий ризик перфорації його стінки. За нашими спостереженнями, більшість випадків перфорації можуть бути усунені консервативними методами шляхом ендоскопічної установки уретерального стента. Негайне стентування є першим етапом терапії при цьому ускладненні та є успішним більше ніж у 80% випадків. За неможливості ретроградного введення стента при цьому ускладненні потрібне виконання перкутанної нефростомії й антеградне введення стента. У випадках, коли ендоскопічний або перкутанний доступ неможливий або неефективний, можуть бути виконані відкриті хірургічні втручання. У наших спостереженнях ретроградного стентування виявилось достатньо в усіх випадках перфорації сечоводу.

Екстрауретральна екструзія конкременту є наслідком перфорації стінки сечоводу. Це ускладнення іноді може призвести до утворення стриктури сечоводу. У наших спостереженнях, частота екстрауретральної міграції конкрементів становила 0,4%, і ми не зустрічали будь-яких наслідків цього ускладнення протягом усього подальшого періоду спостереження, обмежившись тільки стентуванням.

Кровотеча, пов'язана з уретероскопією, зазвичай було незначною та мала скороминущий характер. Головною проблемою було погіршення візуалізації, що у деяких випадках вимагало виконання повторної уретероскопії.

Ушкодження на значному проміжку слизової оболонки сечоводу є найбільш серйозним хірургічним ускладненням. Грунтуючись на нашому досвіді, можемо зробити висновок, що частота ускладнення зменшується з удосконаленням техніки виконання процедури. Це ускладнення виникає при форсованому проведенні уретероскопа або видаленні конкременту щипцями чи кошиком Dormia. Schuster et al. при вивченні предиктивних чинників ускладнень уретероскопії показали наявність взаємозв'язку між наявністю ускладнень і тривалістю виконання втручання. Нами також був продемонстрований взаємозв'язок між локалізацією каменю, часом операції і досвідом хірурга.

Необхідно відмітити, що ускладнення уретероскопії зустрічаються нечасто і можуть бути усунені ендоскопічно. Відкриті операції для лікування ускладнень використовують зрідка і тільки за суворої необхідності, коли іншими способами досягти позитивних результатів неможливо. Більшість ускладнень уретероскопії виникають інтраопераційно, але деякі з них спостерігаються також у ранньому або пізньому післяопераційному періоді. Окрім цього, деякі ускладнення, такі як загострення інфекції або затримка сечі, первинно виникають у післяопераційному періоді і, на перший погляд, не пов'язані безпосередньо з якими-небудь інтраопераційними діями. Ризик післяопераційних інфекційних ускладнень значно вищий за наявності інфекції сечових шляхів до операції. Використання рутинної антибіотикопрофілактики й дренивання сечових шляхів за допомогою стента дозволяє знизити ризик подібних ускладнень. Одночасно рутинне використання стентів не завжди виправдане, оскільки збільшує час операції, вартість втручання, провокує виникнення відстрочених ускладнень, передусім таких, як стент-асоційована інфекція.

Тривале перебування каменю в просвіті сечоводу й перфорації сечоводу також є основними сприятливими чинниками для утворення стриктур.

Поза сумнівом, майбутні дослідження, присвячені ефективності й безпеці уретероскопії в лікуванні каменів сечоводу, мають бути пов'язані з впровадженням нових технологій. Передусім це стосується застосування сучасних семиригідних і гнучких уретероскопів, що мають менший діаметр. Окрім цього, потрібне подальше вивчення нових

видів контактної літотрипсії, передусім лазерної, а також сучасних пристроїв для екстракції конкрементів. Ці дослідження, поза сумнівом, дозволять знайти шляхи подальшого зниження досить малої кількості післяопераційних ускладнень.

Наведені дані підтверджують той факт, що удосконалення сучасних медичних технологій дозволило значно поліпшити результати ендоскопічного лікування уретеролітазу, перш за все за рахунок підвищення ефективності процедури, а також за рахунок зниження кількості й частоти ускладнень.

Нині існують великі можливості вибору з великої кількості опцій для лікування уретеролітазу. Саме тому потрібний аналіз усіх доступних способів лікування для індивідуального вибору оптимального з точки зору вартості, тривалості перебування хворого на ліжку, запобігання можливих ускладнень методу втручання.

### **Висновки**

У зв'язку з поширенням мініінвазивних технологій лікування уретеролітазу нині виникла необхідність їх повторного вивчення. Безперечно, технічно правильно виконана уретероскопія є найкращим методом як діагностики, так і лікування патологічних процесів, що локалізуються в отворі сечоводу і насамперед уретеролітазу.

Ускладнення уретероскопії не часті, до того ж можуть бути ліквідовані консервативними або малоінвазивними методами. Водночас абсолютне їх число, ураховуючи величезну кількість виконуваних операцій, є досить великим. Ліквідація ускладнень уретероскопії істотно збільшує вартість і тривалість лікування, подовжує терміни непрацездатності пацієнта. Отже, нами був зроблений подальший аналіз причин невдач і ускладнень при уретероскопічному лікуванні каменів сечоводу, а також пошук шляхів їх мінімізації.

### **Література/ References:**

1. Ordon M, Urbach D, Mamdani M, Saskin R, Dah RJ, Pace KT. The surgical management of kidney stone disease: a population based time series analysis. *J Urol.* 2014;192(5):1450–6.
2. Shrestha A, Adhikari B, Panthier F, Baidya S, Gauhar V, Traxer O. Flexible ureteroscopy for lower pole calculus: is it still a challenge? *World J Urol.* 2023 Nov;41(11):3345-3353.
3. De Coninck V, Keller EX, Somani B, Giusti G, Proietti S, Rodriguez-Socarras M, Rodríguez-Monsalve M, Doizi S, Ventimiglia E, Traxer O. Complications of ureteroscopy: a complete overview. *World J Urol.* 2020 Sep;38(9):2147-2166
4. Lildal SK, Andreassen KH, Jung H, Pedersen MR, Osther PJS (2018) Evaluation of ureteral lesions in ureterorenoscopy: impact of access sheath use. *Scand J Urol.* 52(2):157–161
5. Huynh M, Telfer S, Pautler S, Denstedt J, Razvi H (2017) Retained digital flexible ureteroscopes. *J Endourol Case Rep.* 3(1):24–27
6. de la Rosette J, Denstedt J, Geavlete P, Keeley F, Matsuda T, Pearle M et al (2014) The clinical research office of the endourological society ureteroscopy global study: indications, complications, and outcomes in 11,885 patients. *J Endourol.* 28(2):131–139
7. Oguz U, Resorlu B, Ozyuvali E, Bozkurt OF, Senocak C, Unsal A (2014) Categorizing intraoperative complications of retrograde intrarenal surgery. *Urol Int* 92(2):164–168
8. Elashry OM, Elgamasy AK, Sabaa MA, Abo-Elenien M, Omar MA, Eltatawy HH et al (2008) Ureteroscopic management of lower ureteric calculi: a 15-year single-centre experience. *BJU Int.* 102(8):1010–1017
9. Georgescu D, Multescu R, Geavlete B, Geavlete P (2014) Intraoperative complications after 8150 semirigid ureteroscopies for ureteral lithiasis: risk analysis and management. *Chirurgia (Bucur).* 109(3):369–374
10. Taie K, Jasemi M, Khazaeli D, Fatholahi A (2012) Prevalence and management of complications of ureteroscopy: a seven-year experience with introduction of a new maneuver to prevent ureteral avulsion. *Urol J.* 9(1):356–360
11. Tanriverdi O, Silay MS, Kadihasanoglu M, Aydin M, Kendirci M, Miroglu C (2012) Revisiting the predictive factors for intraoperative complications of rigid ureteroscopy: a 15-year experience. *Urol J.* 9(2):457–464

12. Seklehner S, Sievert KD, Lee R, Engelhardt PF, Riedl C, Kunit T (2017) A cost analysis of stenting in uncomplicated semirigid ureteroscopic stone removal. *Int Urol Nephrol.* 49(5):753–761.
13. Durner L, El Howairis MEF, Buchholz N (2017) Renal pseudoaneurysm after flexible ureterorenoscopy - an unusual complication. *Urol Int.* 99(4):484–486
14. Perez Castro E, Osther PJ, Jinga V, Razvi H, Stravodimos KG, Parikh K et al (2014) Differences in ureteroscopic stone treatment and outcomes for distal, mid-, proximal, or multiple ureteral locations: the Clinical Research Ofce of the Endourological Society ureteroscopy global study. *Eur Urol.* 66(1):102–109.
15. Tepeler A, Resorlu B, Sahin T, Sarikaya S, Bayindir M, Oguz U et al (2014) Categorization of intraoperative ureteroscopy complications using modified Satava classification system. *World J Urol.* 32(1):131–136

Робота надійшла в редакцію 05.03.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616-084.1:159.923:316.6

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967616>

*В. В. Огоренко, А. В. Шорніков, В. М. Баклашкін<sup>1</sup>*

## ОСОБЛИВОСТІ ОСОБИСТОСТІ У ДОРОСЛИХ З АДИКТИВНОЮ ПОВЕДІНКОЮ

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

<sup>1</sup>КП «Дніпровська багатoproфільна клінічна лікарня з надання психіатричної допомоги»  
ДОР

### Author's Information

Огоренко В.В. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0549-4292>

Шорнікова А.В. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8196-9128>

**Summary.** Ogorenko V. V., Shornikov A. V., Baklashkin<sup>1</sup> V. M. **PERSONALITY CHARACTERISTICS IN ADULTS WITH ADDICTIVE BEHAVIOR.** - *Dnipro state medical university, 1 Communal enterprise "Dnipro Multidisciplinary Clinical Hospital for the Provision of Psychiatric Care" of the Dnipropetrovsk Regional Council; e-mail:* Deviant behaviour in adults is an area that mental health professionals tend to overlook. **This study focuses** on adult patients who exhibit addictive tendencies and deviant behaviour. The objective is to evaluate the impact of personality traits on such patients and to develop effective strategies for psychologists working in this field. **Materials and Methods:** A total of 54 male patients, aged between 25 to 63 years and with an average age of 39.4 years, were part of the study. Each of the participants underwent a comprehensive psychological assessment. The assessment included various tests such as the Hospital Anxiety and Depression Scale, Quality of Life Scale, Leonhard-Shmishek Questionnaire, and the Minnesota Multifaceted Personality Inventory (MMPI - MiniMult). **Results:** The study revealed a median anxiety level of 7 (range 4-10), a median depression level of 6 (range 4-7), and a median quality of life score of 63.5 (range 56-80), indicating a low level of quality of life. Depression was observed in 46.3% of respondents, while anxiety, as per the Hospital Anxiety and

Depression scale, was present in 22.2% of cases. Approximately 57.4% of respondents reported an unsatisfactory quality of life, categorized as low or very low. Analysis of accentuations showed a predominance of mixed variants (31.5%), with hyperthymic accentuation being the most prevalent subtype, while pronounced accentuation of the pedantic type was notably absent. On the MMPI MiniMult test, the average level exceeded normative indicators only on a scale number 9. **Conclusions:** The analysis of the obtained data revealed the peculiarities of the distribution of accentuations and personality traits in persons with deviant behavior and health-related quality of life. This opens up perspectives for an individualized approach to psychological support and correction, promoting effective assistance to persons with chemical addictions in restoring quality of life.

**Key words:** addiction, psychoactive substances, deviant behavior, MMPI, addiction, accentuation, personality

**Реферат.** Огоренко В. В., Шорніков А. В., Баклашкін В. М. **ОСОБЛИВОСТІ ОСОБИСТОСТІ У ДОРΟΣЛИХ З АДИКТИВНОЮ ПОВЕДІНКОЮ.** Девіантна поведінка у дорослих досі залишається не в фокусі уваги фахівців з психічного здоров'я. **Метою** дослідження було оцінити вплив особливостей особистості на формування адиктивного варіанту девіантної поведінки у дорослих пацієнтів задля обґрунтування стратегії роботи психолога. **Матеріали і методи.** У дослідженні прийняли участь 54 пацієнтів чоловічої статі, середнім віком 39,4 роки (розмах від 25 до 63 років). Усім було проведено експериментально-психологічне дослідження з використанням госпітальної шкали тривоги та депресії, шкали якості життя, опитувальника Леонгарда-Шмишека та Міннесотського багатоаспектного особистісного опитувальника (MMPI - МініМульт). **Результати.** Встановлено, що медіанний рівень тривоги склав 7 (4, 10) балів, медіанний рівень депресії 6 (4; 7) балів, медіанний рівень показника ЯЖ склав 63,5 (56; 80) балів, що відповідало низькому рівню (від 57 до 66 балів включно). У 46,3% опитаних була виявлена депресія, а у 22,2% - тривога за NAD. Незадовільний (низький та дуже низький) рівні ЯЖ було виявлено у 57,4% опитаних. При дослідженні акцентуацій переважали змішані варіанти (31,5%), серед підтипів були виявлені переважання гіпертимної акцентуації та відсутність вираженої акцентуації за педантичним типом. При проведенні тесту MMPI МініМульт виявлено, що середній рівень лише за шкалою 9 перевищує нормативні показники. **Висновки.** Аналіз отриманих даних виявили особливості розподілу акцентуацій та особливостей особистості у осіб з девіантною поведінкою та показників якості життя, пов'язаної зі здоров'ям. Це відкриває перспективи для індивідуалізованого підходу до психологічної підтримки та корекції, сприяючи ефективній допомозі особам з хімічними залежностями у відновленні якості життя.

**Ключові слова:** залежність, ПАР, девіантна поведінка, MMPI, адикція, акцентуація, особистість

Девіантна поведінка у дорослих - це варіант поведінки, яка відхиляється від соціальних чи культурних норм, або порушує закон. Це може включати різноманітні форми поведінки, такі як кримінальна діяльність, агресія, зловживання наркотиками чи алкоголем, сексуальні порушення, асоціальна поведінка тощо.

Девіантна поведінка може бути результатом впливу різних факторів, включаючи соціальне середовище, генетичні чи біологічні чинники, психічні або психологічні проблеми, навчання та виховання.

Наразі вважається, що слід постійно звертати увагу і вивчати методи запобігання та втручання у більш серйозні форми девіантної поведінки, такі як витівки, прогули, насильство, дискримінація, злочинність, вживання наркотиків та ризикована сексуальна поведінка. Проте важливо продовжувати звертати увагу і на такі негативні явища, як залежність, агресія, тривога, уникнення, конфлікти, попередні упередження, депресія, занадто інтенсивне переживання, ухилення, втома, страх, ворожість, інволюція, лінощі, самотність, відчуття відхилення, егоїзм, мовчання та непокій [1]. Було встановлено, що у підлітків девіантна прихильність до однолітків та агресія позитивно передбачали один

одного, а девіантна приналежність до однолітків та самоконтроль негативно передбачали один одного [2]. Проте дані щодо впливу девіантної поведінки на життя та агресію у дорослих неповні. Якщо поведінкові механізми підлітків та критична оцінка на неврологічних рівнях незрілі, що негативно впливає на довгостроковий прогноз [3], то в дорослому віці ці зміни нікуди не зникають та виступають у якості факторів впливу виникнення хімічних залежностей.

Дані явища, що ускладнюють адаптацію особи до життя в суспільстві, що надалі може відкладати свій відбиток у дорослому житті, роблячи девіацію стійкішою та розширюючи її негативний формат.

Існують різні підходи до класифікації девіантної поведінки як за складністю, так і за змістом. Відмінності в класифікаціях виникають через те, що різні галузі науки, такі як психологія, медицина, кримінологія, і різні наукові школи мають різне уявлення про те, які форми поведінки можна вважати девіаціями, як розрізнити норму від девіації, чи може поведінкова девіація мати конструктивний (позитивний) характер, або вона лише деструктивна.

Встановлений зв'язок між залежністю та агресивною (девіантною) поведінкою у осіб різного віку, дозволяє припустити, що агресивна поведінка є наслідком різних видів адикції [4].

З іншого боку, було виявлено, що підлітки і дорослі особи мають відмінні предиктори вживання психоактивних речовин [5]. популярність серед однолітків, вживання психоактивних речовин однолітками, конфлікти між батьками та підлітками та ширші моделі девіантної поведінки. То у дорослих це вживання психоактивних речовин в підлітковому віці, відсутність соціальних навичок і погана самооцінка.

**Мета дослідження:** оцінити вплив особливостей обстежуваного на формування адиктивного варіанту девіантної поведінки у дорослих пацієнтів для обґрунтування стратегії роботи психолога.

**Матеріали і методи.** Дослідження проводилось на базі наркологічного центру КП «Дніпровська багатопрофільна клінічна лікарня з надання психіатричної допомоги» ДОР.

У дослідженні прийняли участь 54 пацієнтів чоловічої статі. Девіантність поведінки у осіб, що прийняли участь у дослідженні, була встановлена на основі діагнозу при госпіталізації відповідно до Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10, 1994) - F1X. Психічні та поведінкові розлади внаслідок вживання психоактивних речовин та алкоголю.

Експериментально-психологічне дослідження проводилось з використанням наступних психодіагностичних методик: госпітальна шкала тривоги та депресії (HAD) [6, 7]; шкала якість життя [7, 8]; опитувальник Леонгарда – Шмишека [9]; Міннесотський багатоаспектний особистісний опитувальник (MMPI) [9–11].

Матеріали дослідження зазнали статистичної обробки з використанням методів непараметричного аналізу. Накопичення, коригування, систематизація вихідної інформації та візуалізація отриманих результатів здійснювалися в електронних таблицях Google Sheets (Google LLC). Статистичний аналіз проводився за допомогою програми STATISTICA 6.1 (StatSoftInc.) серійний номер AGAR909E415822FA. Кількісні показники оцінювали щодо відповідності нормальному розподілу, при цьому використовувався критерій Колмогорова-Смирнова. Сукупності кількісних показників, розподіл яких відрізнявся від нормального, описувалися за допомогою значень медіани (Me) та нижнього та верхнього квантилів (Q1-Q3). Номінальні дані описувалися із зазначенням абсолютних значень та відсоткових часток. Для порівняння незалежних сукупностей у випадках відсутності ознак нормального розподілу даних використовувався U-критерій Манна - Уїтні.

Порівняння номінальних даних проводилося за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона, зокрема з поправкою Йейтса, або точний критерій Фішера.

З метою вивчення зв'язку між явищами, представленими кількісними даними, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовувався непараметричний метод – розрахунок коефіцієнта рангової кореляції Спірмена, значення яких інтерпретувалися відповідно до шкали Чеддока. Для визначення зв'язку між бінарними змінними використовували коефіцієнт асоціації  $\phi$ . Для оцінки ймовірності різниці враховувався

рівень ймовірності (p) – достовірною вважали відмінність з  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Середній вік обстежених склав 39,4 роки (розмах від 25 до 63 років).

При обстеженні встановлено, що медіанний рівень тривоги склав 7 (4, 10) балів, що відповідало межі відсутності і субклінічно вираженій тривозі. Медіанний рівень депресії 6 (4; 7) балів, що можна оцінити як відсутність депресії у виборці. Розподіл вираженості рівнів тривоги та депресії наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл рівнів тривоги та депресії

Рівень тривоги	n	% (95% ДІ)	Рівень депресії	n	% (95% ДІ)
Відсутність	29	53,7 (40,6–66,3) %	Відсутність	42	77,8 (65,1–86,8) %
Середній	13	24,1 (14,6–36,9) %	Середній	8	14,8 (7,7–26,6) %
Виражений	12	22,2 (13,9–34,9) %	Виражений	4	7,4 (2,9–17,6) %

При обстеженні якості життя пов'язаної зі здоров'ям було виявлено, що медіанний рівень ЯЖ склав 63,5 (56; 80) балів, що відповідало низькому рівню (від 57 до 66 балів включно). Розподіл рівнів якості життя у обстежених пацієнтів з адиктивною патологією наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

Розподіл рівнів якості життя

Рівень	Бали	n	% (95% ДІ)
Дуже високий	Від 83 балів	9	16,7 (9,06–28,7)
Високий	від 75 до 82 балів	8	14,8 (7,7–26,6)
Середній	від 67 до 75 балів	6	11,11 (5,2–22,2)
Низький	від 57 до 66 балів	17	31,5 (20,7–44,7)
Вкрай низький	До 56 балів	14	25,9 (16,1–38,9)

Для діагностики типу акцентуації особистості був обраний тест-опитувальник Леонгарда - Шмішека. Детальний розподіл типів явних акцентуацій наведено на рис 1. При обробці результатів було виявлено, що одна особа може мати більш ніж одну акцентуацію, що відображено як змішаний тип.

Звертає на себе увагу відсутність вираженої акцентуації за педантичним типом, за цим типом акцентуації проявляється лише середній рівень виразності.

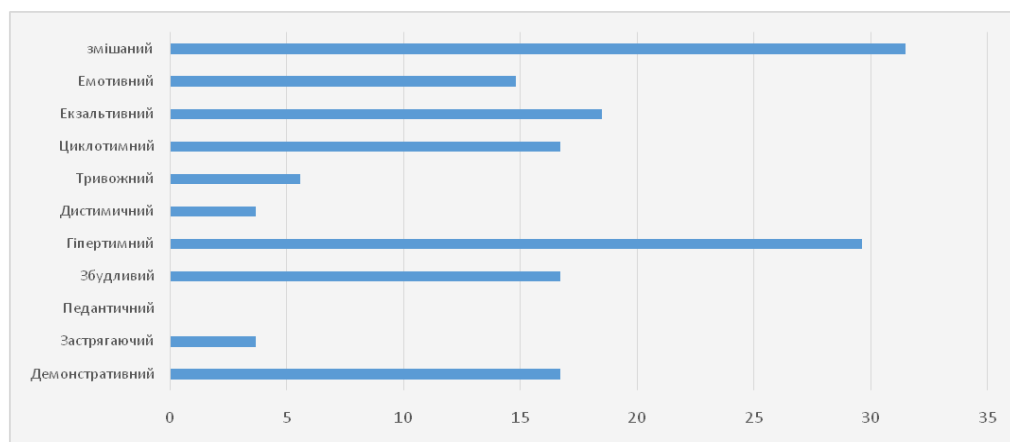


Рис. 1. Розподіл типів акцентуацій серед пацієнтів

Використання багатопрофільного тесту ММРІ допомогло отримати розгорнуту картину психологічного стану пацієнтів, виявивши характерологічні риси особистості. За результатом дослідження за допомогою тесту ММРІ, отримано наступний розподіл по основним шкалам та шкалам достовірності, що відображено на рис 2.

Враховуючи особливості розуміння власного стану пацієнтами з адиктивною патологією в нашому дослідженні ми не враховували показники шкал достовірності: L, F, K. Наявність двох і більше «пиків» ми розцінювали як змішаний варіант.

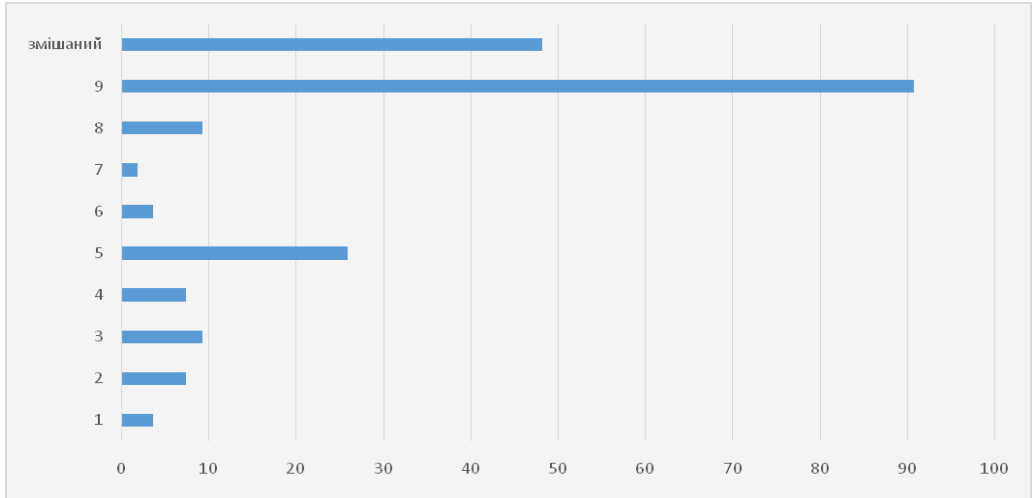


Рис. 2. Результати тесту ММРІ серед пацієнтів

На рис. 3 наведено кореляційні зв'язки між показниками шкал тесту ММРІ.

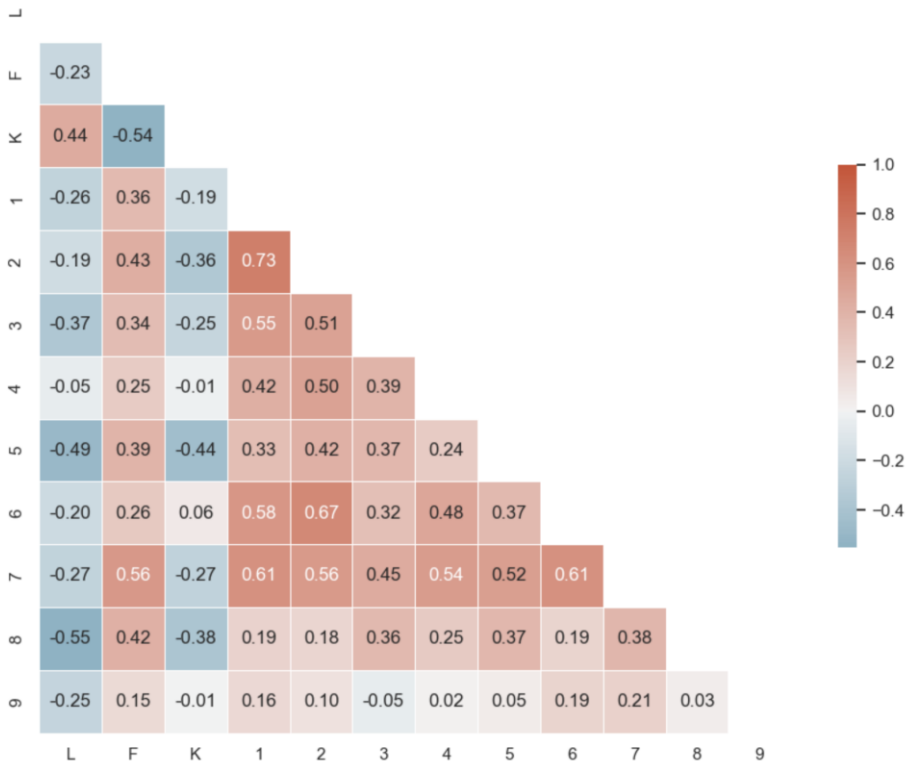


Рис. 3. Кореляційна теплова карта за результатами тесту ММРІ

На рис. 4 показано усереднені профілі особистості у обстежених осіб за опитувальником

#### Міні-Мульт

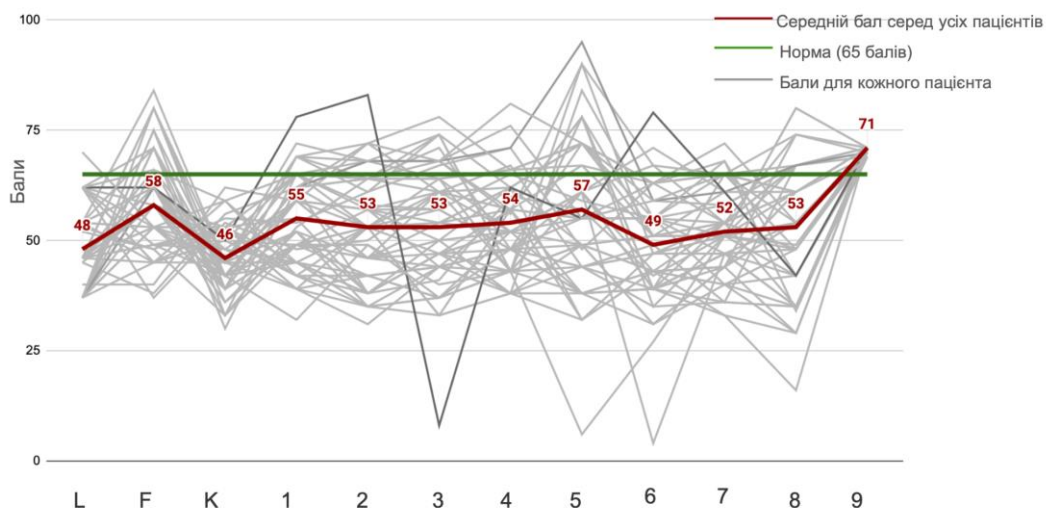


Рис. 4. Середній бал профілю особистості за опитувальником Міні-Мульт

Звертає на себе увагу, що середній рівень лише за шкалою 9 перевищує норму. У дослідженні Л. Животовської та співав. було виявлено, у осіб з постійним вживанням алкоголю переважав профіль особистості з підвищеним і високим рівнями результатів за 2, 3, 7 і 8-ю шкалами, а при епізодичному вживанні – за 2,4, 6 і 9-ю шкалами [12]. Отримані відмінності можна пояснити з точки зору даних щодо нерівномірності варіантів залежностей в нашому дослідженні – ми включали в дослідження як осіб з алкогольною, так і наркотичною залежностями.

#### Висновки

Використані методи дослідження та аналіз отриманих даних відкрили широкі можливості для оцінки особливостей особистості осіб з девіантною поведінкою у вигляді залежної поведінки, а також оцінки якості життя пов'язаного зі здоров'ям. За допомогою даних, отриманих з тестів ММРІ та Леонгарда-Шмишека, ми можемо визначити якісний розподіл за наявністю акцентуацій та емоційного реагування осіб, які прийняли участь у дослідженні. Отримані дані надають можливість оцінити результати та потенційні можливості проведення психологічної корекції осіб з різними показниками по клінічним шкалам ММРІ, а також з вираженими проявами акцентуацій. Це відкриває перспективи для індивідуалізованого підходу до психологічної підтримки та корекції, забезпечуючи ефективнішу допомогу особам з різними психологічними потребами та особливостями.

#### Література/References:

1. Ye J-H, Chen M-Y, Wu Y-F. The Causes, Counseling, and Prevention Strategies for Maladaptive and Deviant Behaviors in Schools. *Behav Sci (Basel)* 2024;14:118. <https://doi.org/10.3390/bs14020118>
2. Li Y, Scott Huebner E, Tian L. Deviant peer affiliation, self-control, and aggression during early adolescence: within-person effects and between-person differences. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00787-023-02336-z>
3. Damian S-I, Schiopu C, Dobrin R, Boloş A, Stefanescu C. Neuro-bio-chemical balance within deviant delinquent behaviors in adolescents. *Bulletin of Integrative Psychiatry* 2022;92:83–94. <https://doi.org/10.36219/BPI.2022.1.07>
4. Білоченко ЮМ. Залежність як фактор розвитку агресивної поведінки у різновікових групах. *Вчені Записки ТНУ Імені Ві Вернадського Серія: Психологія* 2022;33:94–9. <https://doi.org/10.32838/2709-3093/2022.3/16>

5. Allen JP, Loeb EL, Narr RK, Costello MA. Different factors predict adolescent substance use versus adult substance abuse: Lessons from a social-developmental approach. *Development and Psychopathology* 2021;33:792–802. <https://doi.org/10.1017/S095457942000005X>
6. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
7. Чабан ОС, Хаустова ОО, Асанова АЕ, Трачук ЛС, Асонов ДО. Практична психосоматика: діагностичні шкали. Навчальний посібник. Київ: Видавничий дім Медкнига; 2019.
8. Chaban O, Khaustova O, Bezsheiko V. Reliability and validity of Chaban quality of life scale. Viena: ECNP 2016;2.
9. Кокун О.М., Пішко І.О., Лозінська Н.С., Копаниця О.В., Малхазов О.Р. Збірник методик для діагностики психологічної готовності військовослужбовців військової служби за контрактом до діяльності у складі миротворчих підрозділів: Методичний посібник. Київ: НДЦ ГП ЗСУ; 2011. [Kokun O.M., Pishko I.O., Lozinska N.S., Kopanytsia O.V., Malkhazov O.R. A collection of methods for diagnosing the psychological readiness of military servicemen under contract to work as part of peacekeeping units: Methodological manual. Kyiv: National Research Center of the Armed Forces of Ukraine; 2011]
10. Kincannon JC. Prediction of the standard MMPI scale scores from 71 items: The Mini-Mult. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1968;32:319–25. <https://doi.org/10.1037/h0025891>.
11. Епанчинцева ЕМ, Семке ВЯ, Гарганеева НП, Зайцев ВП. Вариант психологического теста Mini-Mult. *Психологический Журнал* 1981;2:118–23 [Epanchintseva EM, Semke VYa, Garganeeva NP, Zaitsev VP. A variant of the Mini-Mult psychological test. *Psychological Journal* 1981;2:118–23].
12. Животовська ЛВ, Борисенко ВВ, Скрипніков АМ. Особистісні особливості пацієнтів із запійними формами алкогольної залежності. *Медицина психологія* 2017;12:67–70 [Zhivotovska LV, Borysenko VV, Skrypnikov AM. Personal characteristics of patients with intoxicating forms of alcohol dependence. *Medical Psychology* 2017;12:67–70]

**Внесок авторів.** Концептуалізація (ВВО, ВМБ); методологія (ВМБ, АВШ); формальний аналіз (ВМБ, АВШ), курування даних (ВМБ); Написання статті (ВВО, АВШ, ВМБ); статистична обробка матеріалів (АВШ, ВМБ). Автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

**Фінансування.** Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

**Висновок комісії по біоетиці.** Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики КП «Дніпровська багатoproфільна клінічна лікарня з надання психіатричної допомоги» ДОР (протокол № 2/2023 від 08.10.2023), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

**Заява про поінформовану згоду.** Від пацієнтів було отримано письмову поінформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

**Заява про доступність даних.** Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 14.03.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

А. О. Авраменко, В. М. Димо, Г. К. Магденко

## ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗУ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА ДЕМОДЕКОЗ

Міжнародний класичний університет імені Пилипа Орлика, м. Николаїв, Україна

### Authors' Information

Avramenko A. A. - <https://orcid.org/0000-0002-9652-089X>

**Summary.** Avramenko A. A., Dymo V. N., Magdenko A. K. **FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF CHRONIC HELICOBACTERIOSIS IN PATIENTS SUFFERING WITH DEMODECOSIS.** - *International Classical University named after Pylyp Orlik, Nikolaev. e-mail: [aaahelic@gmail.com](mailto:aaahelic@gmail.com).* Demodicosis is a dermatological disease that occurs due to the active reproduction and growth of a colony of subcutaneous mites - demodex. Its main habitats are sebaceous glands and hair follicles. Mites can be found in the skin of even a healthy person. The disease may be asymptomatic or accompanied by stretching of the hair follicles, hyperplasia (proliferation) of the epithelium, blockage of the glands and the appearance of inflammatory foci in the area of infection. For various reasons - weakened immunity, hormonal changes, diseases of the gastrointestinal tract, etc. - the tick colony may begin to increase, which leads to the development of demodicosis. **Purpose of the study:** to study the features of the development of chronic helicobacteriosis, which led to the development of demodicosis. **Population and methods.** Analysis of data from a comprehensive examination of the condition of the stomach in 29 patients aged 19 to 34 years who were diagnosed with demodicosis. The examination was conducted at the Center for Progressive Medicine and Rehabilitation "Rea+Med" (Nikolaev). Examination methods: clinical and anamnestic, instrumental, histological, bacteriological. **Results.** When collecting anamnesis, it was found that the 21st (72.4%) patient had already been diagnosed with chronic non-atrophic gastritis in the past. All patients in 100% of cases experienced stress associated with military operations in Ukraine. When analyzing the results of a comprehensive examination, only 37.9% of patients had a level of gastric juice acidity that corresponded to normal acidity, while in 62.1% the level corresponded to moderate hypoacidity. When analyzing data from histological studies, the presence of chronic gastritis with varying degrees of severity was revealed in 100% of cases. When analyzing data on the presence and degree of contamination of the gastric mucosa with HP infection in 4 topographic zones of the stomach, the presence of *Helicobacter pylori* infection was noted in 100% of cases with a high concentration - (++) - (+++) in all zones without significant differences ( $p > 0.05$ ). **Conclusions.** Long-term stress associated with military operations in Ukraine helps to reduce the level of acidity of gastric juice and the body's immune defense, which leads to an increase in the mass of HP infection on the gastric mucosa. With an increase in bacterial mass, the pathogenic effect of HP infection on the body increases, which leads to the development of demodicosis. Treatment of demodicosis should be carried out in parallel by two specialists - a dermatologist and a gastroenterologist.

**Key words:** *Helicobacter pylori* infection, demodicosis.

**Реферат.** Авраменко А. О., Димо В. М., Магденко Г. К. **ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗУ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА ДЕМОДЕКОЗ.** Демодекоз – це дерматологічне захворювання, яке виникає через активне розмноження та зростання колонії підшкірного кліща – демодексу.

Основні місця його проживання: сальні залози та волосяні фолікули. Кліща можна виявити у шкірі навіть здорової людини. Захворювання може протікати безсимптомно або супроводжуватися розтягуванням волосяних фолікулів, гіперплазією (розростанням) епітелію, закупоркою залоз та появою запальних вогнищ у сфері інфікування. Через різні причини – ослаблення імунітету, гормональні зміни, захворювання шлунково-кишкового тракту та ін. – колонія кліща може почати збільшуватися, що призводить до розвитку демодекозу. **Мета дослідження:** вивчити особливості розвитку хронічного гелікобактеріозу, що спричинив розвиток демодекозу. **Контингент та методи.** Аналіз даних комплексного обстеження стану шлунка у 29 пацієнтів віком від 19 до 34 років, у яких було діагностовано демодекоз. Обстеження було проведено на базі Центру прогресивної медицини та реабілітації «Rea+Med» (м. Миколаїв). Методи обстеження: клініко-анамнестичний, інструментальний, гістологічний, бактеріологічний. **Результати.** При зборі анамнезу було з'ясовано, що у 21-го (72,4%) пацієнта в минулому вже було виявлено хронічний неатрофічний гастрит. Усі пацієнти у 100% випадків зазнавали стрес, пов'язаний із воєнними діями в Україні. При аналізі отриманих результатів комплексного обстеження лише у 37,9% пацієнтів було виявлено рівень кислотності шлункового соку, який відповідав нормацидності, тоді як у 62,1% рівень відповідав гіпоацидності помірній. При аналізі даних гістологічних досліджень було виявлено у 100% випадків наявність хронічного гастриту з різним ступенем виразності. При аналізі даних щодо наявності та ступеня обсіменіння слизової оболонки шлунка НР-інфекцією за 4 топографічними зонами шлунка було відзначено присутність гелікобактерної інфекції у 100% випадків при високій концентрації – (++) - (+++) у всіх зонах без достовірної відмінності ( $p > 0,05$ ). **Висновки.** Тривалий стрес, пов'язаний із воєнними діями в Україні, сприяє зниженню рівня кислотності шлункового соку та імунного захисту організму, що призводить до збільшення маси НР-інфекції на слизовій оболонці шлунка. У разі збільшення бактеріальної маси посилюється патогенний вплив НР-інфекції на організм, що призводить до розвитку демодекозу. Лікування демодекозу має проводитися паралельно двома фахівцями – дерматологом та гастроентерологом.

**Ключові слова:** гелікобактерна інфекція, демодекоз.

**Вступ.** Демодекоз – це дерматологічне захворювання. Виникає через активне розмноження та зростання колонії підшкірного кліща – демодексу (або залізиці вугрової).

Демодекс – це мікроскопічні червоподібні та веретеноподібні кліщі довжиною до 0,4 мм, що виявляють підвищену активність у темний час доби, живляться клітинами шкіри, гормонами та шкірним салом. Основні місця його проживання: сальні залози та волосяні фолікули. Кліща можна виявити у шкірі навіть здорової людини. При цьому кількість особин не перевищує 2-3 на 1 см<sup>2</sup>. Захворювання може протікати безсимптомно або супроводжуватися розтягуванням волосяних фолікулів, гіперплазією (розростанням) епітелію, закупоркою залоз та появою запальних вогнищ в області інфікування. Через різні причини – ослаблення імунітету, гормональні зміни, захворювання шлунково-кишкового тракту та ін. – колонія може почати збільшуватися. Результати досліджень показують, що більш ніж у 75-80% людей діагностується наявність даного паразиту в шкірі. Однак лише у 5-6% випадків зараження призводить до демодекозу [1, 2, 3]. В окремих публікаціях вже порушувалося питання про роль гелікобактерної інфекції у розвитку таких шкірних захворювань, як атопічний дерматит, розацея, хронічна кропив'янка, псоріаз, гніздова алопеція, склеродермія, свербіж шкіри, сверблячка та ін., проте ці дані носять розрізнений та суперечливий характер [4]. Відсутність конкретних даних щодо особливостей розвитку хронічного гелікобактеріозу, що призвели до розвитку демодекозу, стала приводом для наших наукових досліджень.

**Мета дослідження:** вивчити особливості розвитку хронічного гелікобактеріозу, що спричинив розвиток демодекозу.

**Контингент та методи.** Були проаналізовані дані стану шлунка у 29 пацієнтів віком від 19 до 34 років, у яких був діагностований демодекоз, з приводу чого вони були спрямовані на подальше обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Обстеження проводилось на базі Центру прогресивної медицини та реабілітації «Rea+Med» (м. Миколаїв). Усі пацієнти у 100% випадків були жінками.

Методи обстеження включали збір анамнезу, а також комплексне обстеження: покровоку рН-метрію за методикою Чорнобрового В.М., езофагогастроуденоскопію, подвійне тестування на гелікобактерну інфекцію (уреазний тест і мікроскопування пофарбованих мазків-відбитків) з використанням біопатів слизової 4-х топографічних зон шлунка (середня третина антрального відділу і тіла шлунка по великій і малій кривині), гістологічні дослідження слизової оболонки шлунка, матеріал для яких брався з тих же зон [5, 6].

Послідовність обстеження: після збирання анамнезу пацієнтам проводилася рН-метрія, а після – ЕГДС із забором біопсійного матеріалу для проведення тестування на НР та гістологічних досліджень. Дослідження проводилося вранці, натщесерце, через 12-14 годин після останнього прийому їжі. Отримані дані були опрацьовані статистично за допомогою t-критерію Стьюдента з обчисленням середніх величин (M) та оцінкою ймовірності відхилення (m). Зміни вважалися статистично достовірними за  $p < 0,05$ . Статистичні розрахунки виконували з допомогою електронних таблиць Excel для Microsoft Office.

**Результати та їх обговорення.** Під час збирання анамнезу було з'ясовано, що у 21-го (72,4%) пацієнта в минулому вже було виявлено хронічний неатрофічний гастрит. Усі пацієнти у 100% випадків зазнавали стрес, пов'язаний із воєнними діями в Україні.

Дані, отримані під час проведення рН-метрії, відображені у таблиці 1.

Таблиця 1

**Рівень кислотності у пацієнтів із хронічним гелікобактеріозом, які страждають на демодекоз**

Рівень кислотності	Частота виявлених різних рівнів кислотності (n = 29)	
	Кількість пацієнтів	%
Гіперацидність виразна	0	0
Гіперацидність помірна	0	0
Нормацидність	11	37,9
Гіпоацидність помірна	18	62,1
Гіпоацидність виразна	0	0
Анацидність	0	0

При аналізі даних гістологічних досліджень по 4-м топографічним зонам у всіх пацієнтів у 100% випадків було підтверджено наявність хронічного неатрофічного гастриту як в активній, так і неактивній стадії різного ступеня виразності.

При тестуванні на НР гелікобактерна інфекція була виявлена у 100% випадків. Дані за ступенем обсіменіння по топографічним зонам представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

**Частота виявлення та ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка активною формою НР – інфекції за топографічними зонами у пацієнтів з хронічним неатрофічним гастритом, які страждають на демодекоз (n = 29)**

Топографічні зони	Частота виявлення, %	Ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка активною формою НР – інфекції за топографічними зонами (+) / (M±m)
1. Антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина	29 (100%)	2,73 ± 0,10
2. Антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина	29 (100%)	2,81 ± 0,10
3. Тіло шлунка, середня третина, велика кривина	29 (100%)	2,97 ± 0,10
4. Тіло шлунка, середня третина, мала кривина	29 (100%)	2,99 ± 0,10

*Примітка:* n – кількість досліджень

При аналізі отриманих даних достовірних відмінностей за ступенем обсіменіння НР-інфекцією слизової оболонки тіла шлунка по топографічним зонам не виявлено ( $p > 0,05$ ). Ступінь обсіменіння слизової оболонки у всіх топографічних зонах шлунка у всіх пацієнтів – висока – (++) - (+++).

Отримані результати можна пояснити з точки зору даних щодо особливостей життєдіяльності гелікобактерної інфекції при хронічному стресі, стадійності розвитку хронічного неатрофічного гастриту та факторів, що впливають на розвиток демодекозу.

Під дією тривалого хронічного стресу, яким є 2-річні військові дії в Україні, виникають два процеси – зниження рівня кислотності шлункового соку та зниження імунного захисту організму, що сприяє швидкому розмноженню гелікобактерної інфекції [6].

Різде збільшення бактеріальної маси на слизовій оболонці шлунка посилює патогенний вплив НР-інфекції на організм, тому що гелікобактерна інфекція сприяє активації запального процесу з продукцією цитокінів, ейкозаноїдів та ін. медіаторів; молекулярної мімікрії між антигенами бактерії та компонентами тканин макроорганізму з подальшим їх аутоімунним ушкодженням; взаємодії з опасистими клітинами з наступною секрецією біологічно активних речовин, що діють на судини, бронхи, інші внутрішні органи; розвитку алергічних реакцій переважно негайного типу; зниження бар'єрної функції кишечника, що призводить до надходження токсичних продуктів, алергенів у кров; поглинає макро- та мікроелементів, зокрема заліза, для процесів своєї життєдіяльності, тобто, обкрадає макроорганізм [4]. Все це різко послаблює захисні сили організму, що дозволяє кліщам швидко розмножуватись і призводить до розвитку демодекозу. Роль рівня бактеріальної маси НР-інфекції у розвитку демодексу, як і інших шкірних захворювань, підтверджується тим, що ефект антигелікобактерної терапії, який призводить до зниження рівня обсіменіння слизової оболонки шлунка гелікобактерною інфекцією, збігається за часом зі зникненням шкірних симптомів [4].

### Висновки

1. Тривалий стрес, пов'язаний із воєнними діями в Україні, сприяє зниженню рівня кислотності шлункового соку та імунного захисту організму, що призводить до збільшення маси НР-інфекції на слизовій оболонці шлунка.
2. У разі збільшення бактеріальної маси посилюється патогенний вплив НР-інфекції на організм, що призводить до розвитку демодекозу.
3. Лікування демодекозу має проводитися паралельно двома фахівцями – дерматологом та гастроентерологом.

### Література/References:

1. <https://apteka911.ua/ua/blog/demodekoz-u-lyudini-opis-hvorobi-simptomi-prichini-viniknennya-likuvannya-38824>
2. [https://366.ru/articles/strashnoe-slovo-demodekoz-chto-eto-kak-lechit/?utm\\_source=google.com&utm\\_medium=organic&utm\\_campaign=google.com&utm\\_referrer=google.com](https://366.ru/articles/strashnoe-slovo-demodekoz-chto-eto-kak-lechit/?utm_source=google.com&utm_medium=organic&utm_campaign=google.com&utm_referrer=google.com)
3. <https://onclinic.ua/ru/blog/demodekoz-prychyny-vynykennia-ta-likuvannia>
4. Ярмолик Е.С. Роль хеликобактерной инфекции в развитии хронических кожных заболеваний // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. - № 4. – С.18-22. [*Yarmolik E.S. The role of Helicobacter pylori infection in the development of chronic skin diseases // Journal of the Grodno State Medical University. – 2012. - No. 4. – P.18-22.*]
5. Ендоскопія травного каналу. Норма патологія, сучасні класифікації / за редакцією В.Й. Кімаковича і В.І. Нікішаєва. – Львів: Видавництво Медицина Світу. 2008. – 208 с., іл. [*Digestive canal endoscopy. Norma pathology, modern classifications / edited by V.Y. Kimakovich and V.I. Nikishayev. - Lviv: World Medicine Publishing House. 2008. - 208 p., ill.*]
6. Авраменко А.А., Гоженко А. И., Гойдык В.С. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии). - Одесса: ООО «РА «АРТ-В», 2008. - 304 с. [*Avramenko A.A.,*

### **Внесок авторів / authors' contribution**

Концептуалізація (Авраменко А. О.), методологія (Авраменко А.О., Димо В.М.); формальний аналіз (Авраменко А.О.), керування даних (Авраменко А. О., Магденко Г. К., Димо В. М.); написання статті (Авраменко А. О.): статистична обробка матеріалів (Авраменко А. О.).

Всі автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

### **Фінансування /Funding**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

### **Висновок комісії по біоетиці/Institutional Review Board Statement**

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Міжнародного класичного університету імені Пилипа Орлика (протокол N 1 від 11.01.2024), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

### **Заява про поінформовану згоду /Informed Consent Statement**

Від пацієнтів було отримано письмову поінформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

### **Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 20.02.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.89-008.454-008.441:613.24/.25]-055.1/.3

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967630>

*В. О. Кокашинський*

## **СТАТЕВІ АСПЕКТИ ПОРУШЕНЬ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ**

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

### **Authors' Information**

Kokashynskyi Viktor: <https://orcid.org/0000-0002-6191-3757>

**Summary.** Kokashynskyi V. O. **GENDER ASPECTS OF EATING DISORDERS IN PATIENTS WITH ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS.** - *The Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine –e-mail: viltord.koka16@gmail.com*. Prior to DSM-5, the major eating disorders (ED) were anorexia nervosa (AN) and bulimia nervosa (BN). For a long time, ED have been viewed as conditions that predominantly affect women and girls. For example, in the case of AN, amenorrhea, a symptom characteristic exclusively of women, was considered one of the diagnostic criteria before the publication of DSM-V. Although ED are traditionally seen as predominantly female, a significant proportion of individuals suffering from these disorders are men. Over the last decade, attention to men diagnosed with ED has increased. However, only a limited number of studies have made direct comparisons between men and women.

The aim of the study was to study the gender characteristics of patients with ED in anxiety-depressive disorders. A clinical anamnestic, clinical psychopathological, psychodiagnostic study supplemented with psychometric scales was conducted. As a result of the study, statistically significant differences were established between male and female participants in only two parameters: age and BMI. A significantly higher percentage of young men compared to women was observed. Regarding BMI, significantly more men were found to be overweight compared to women, among whom normal weight was more common. Indicators of the severity of depression, anxiety, body image, orientation of eating behavior and quality of life did not reveal statistically significant differences. A significant part of men (35.0%) and women (40.2%) showed dissatisfaction with their own body image; however, no statistically significant difference was found for this indicator between the groups. The index of directionality of eating behavior according to the DEBQ did not reveal a statistically significant difference between men and women. A similar percentage distribution was observed in both groups, where the external orientation of eating behavior prevailed. Evaluating the obtained data, it was found that there was no statistically significant difference in indicators of eating behavior between men and women in the sample. This confirms the fact that the focus of the concept of eating disorders on women is wrong. Our study confirms that a significant part of men suffer from symptoms of eating disorders, which indicates the need for further research into the role of gender and the characteristics of the clinic depending on it.

**Key words:** anxiety, depression, anxiety-depressive disorders, eating behavior, eating disorders.

**Реферат.** Кокашинський В. О. **СТАТЕВІ АСПЕКТИ ПОРУШЕНЬ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ.** До видання DSM-5, основні розлади харчової поведінки (РХП) представляли собою нервову анорексію (НА) та нервову булімію (НБ). Протягом тривалого періоду РХП розглядалися як стани, які переважно вражають жінок і дівчат. Наприклад, у випадку НА, аменорея, що є симптомом, характерним виключно для жінок, вважалася одним із діагностичних критеріїв до опублікування DSM-V. Незважаючи на те, що РХП традиційно розглядаються як переважно жіночі, значна частина осіб, які страждають від цих розладів, є чоловіками. Протягом останнього десятиліття зросла увага до чоловіків із діагнозом РХП. Проте лише обмежена кількість досліджень проводила прямі порівняння між чоловіками та жінками. Метою дослідження було вивчення статевих особливостей пацієнтів з РХП при тривожно-депресивних розладах. Проводилося клініко-анамнестичне, клініко-психопатологічне, психодіагностичне дослідження доповнене психометричними шкалами. В результаті дослідження було встановлено статистично значущі відмінності між учасниками чоловічої та жіночої статі лише за двома параметрами: віком та ІМТ. Спостерігався значно більший відсоток чоловіків молодого віку порівняно з жінками. Щодо ІМТ, виявлено, що значно більше чоловіків мали надмірну вагу, порівняно з жінками, серед яких була більше поширена нормальна вага. Показники тяжкості депресії, тривоги, образу тіла, направленості харчової поведінки та якості життя не виявили статистично значущих відмінностей. Значна частина чоловіків (35,0%) та жінок (40,2%) демонструвала незадоволеність образом власного тіла; однак не виявлено статистично значущої різниці за цим показником між групами. Показник направленості харчової поведінки за опитувальником DEBQ не виявив статистично значущої різниці між чоловіками та жінками. В обох групах спостерігався схожий процентний розподіл, де переважала екстернальна направленість ХП. Оцінюючи отримані дані, виявлено відсутність статистично значущої різниці у показниках ХП між чоловіками та жінками у вибірці. Це підтверджує той факт, що орієнтація концепції порушень ХП на жінок є помилковою. Наше дослідження підтверджує, що значна частина чоловіків страждає від симптомів порушень ХП, що свідчить про необхідність подальших досліджень ролі статі та особливостей клініки в залежності від неї.

**Ключові слова:** тривога, депресія, тривожно - депресивні розлади, харчова поведінка, розлади харчової поведінки.

## Вступ

До видання DSM-5, основні розлади харчової поведінки (РХП) представляли собою нервову анорексію (НА) та нервову булімію (НБ). Однією з характеристик обох розладів була занадто велика тривога щодо ваги та спроби її контролювати [1].

Протягом тривалого періоду РХП розглядалися як стани, які переважно вражають жінок і дівчат. Наприклад, у випадку НА, аменорея, що є симптомом, характерним виключно для жінок, вважалася одним із діагностичних критеріїв до опублікування DSM-V. Навіть на сучасному етапі акцент на концепції РХП орієнтований на жінок, що може негативно впливати на індивідів залежно від їх статі [2].

Незважаючи на те, що РХП традиційно розглядаються як переважно жіночі, значна частина осіб, які страждають від цих розладів, є чоловіками. Протягом останнього десятиліття зростає увага до чоловіків із діагнозом РХП. Більшість цих досліджень спрямовані на вивчення статевих відмінностей в епідеміології РХП та проявів симптомів цих розладів. Проте лише обмежена кількість досліджень проводила прямі порівняння між чоловіками та жінками [1].

Таким чином, необхідно прикласти додаткові зусилля для вивчення ролі статі в дослідженнях РХП.

**Мета дослідження:** вивчити статеві особливості пацієнтів з РХП при тривожно-депресивних розладах.

## Матеріал та методи дослідження

Було обстежено 147 пацієнтів із тривожно-депресивними розладами відділення невротів комунального підприємства «Дніпропетровська багатопрофільна клінічна лікарня з надання психіатричної допомоги» Дніпропетровської обласної ради» в 2019–2021 рр.. Пацієнтів було розділено на основну групу, яку склали 82 чоловіки, та групу порівняння, до якої входило 65 чоловік. Основна група складалася з 21 (26%) чоловіка, середній вік яких склав 38,19 (SD 11,25) та 61 (74%) жінки, середнім віком 42,93 (SD 11,09). Група порівняння 19 (29%) чоловіків, середнім віком 37,53 (SD 9,75) та 46 (71%) жінок, середнім віком 44,21 (SD 10,57). Між двома групами не було виявлено статистично значущої різниці за статтю.

На момент первинного огляду в основній групі 35 (43%) пацієнтів були госпіталізовані в стаціонар вперше, тоді як 47 (57%) госпіталізувалися повторно. У групі порівняння 23 (35%) пацієнти були госпіталізовані вперше, а 42 (65%) – повторно. При порівнянні груп за цим показником статистично значущих відмінностей не виявлено.

Потрапляння у основну групу та групу порівняння було випадковим завдяки чому забезпечувалася рандомізація. Діагностика розладів проводилася відповідно до критеріїв МКХ-10.

Дослідження проводилось із суворим дотриманням принципів біоетики, згідно з Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», розробленою Всесвітньою медичною асоціацією, «Загальною декларацією про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» і ухвалено комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (протокол №12 від 25.10.2023р.) [3,4].

Проводилося клініко-анамнестичне, клініко-психопатологічне, психодіагностичне дослідження доповнене психометричними шкалами:

- анкета про стан здоров'я PHQ-9[5];
- опитувальник образу тіла (ООТ) О.О. Скугаревський, С.В. Сивуха [6];
- голландський опитувальник харчової поведінки (DEBQ)[7];
- тест «Дослідження тривожності» (опитувальник Спілбергера - Ханіна) [8];
- методика оцінки інтегративного показника якості життя (Х.Е. Меззіч) [9].

Статистичний аналіз проводився з використанням статистичного пакету STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., Серійний № AGAR909E415822FA) та MedCalcStatistical Software trial version 22.009 (MedCalcSoftware Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023). Перевірка на нормальність розподілу показників проводилася за допомогою критерію Шапіро - Уїлка. Для показників з нормальним типом розподілу використовували параметричні статистичні методи (середнє арифметичне та стандартне відхилення (M (SD)) для презентації показника та критерій Стьюдента для порівняння показників між групами). Для показників з типом розподілу, відмінним від нормального, використовували

непараметричні статистичні методи (медіана та 1-3 квантилі (Me [Q1;Q3]) для презентації показника та критерій Манна-Уїтні для порівняння показників між групами). Однорідність груп за якісними характеристиками перевірялася за критерієм хі-квадрат. Значущими вважали відмінності при статистичній значущості результату  $p < 0,05$  [10].

Для класифікації ваги пацієнтів та визначення ступеня ожиріння проводився розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) за формулою  $ІМТ = \text{маса тіла (в кг)} / \text{зріст (в м}^2\text{)}$ . ІМТ < 18,5 – недостатня вага, 18,5–24,9 – нормальна вага, 25,0–29,9 – надлишкова вага, 30,0–34,9 – ожиріння I ступеню, 35,0–39,9 – ожиріння II ступеню,  $\geq 40,0$  – ожиріння III ступеню [11].

### Результати дослідження

Пацієнти всієї вибірки були розподілені на групу чоловіків та жінок, для оцінки статевих особливостей. Група чоловіків складалася з 40 осіб, жінок – з 107. Отримані данні після первинного огляду пацієнтів за статтю представлені в таблиці 1.

За результатами дослідження встановлено, що статистично значима відмінність між групою чоловіків та жінок спостерігалася лише за показниками віку та ІМТ.

Показник середнього віку серед чоловіків та жінок відповідав середньому за критеріями ВООЗ. У групі чоловіків середній показник ІМТ відповідав надлишковій вазі, а серед жінок – нормальній вазі. Показник рівня депресії за опитувальником PHQ-9 вказував на помірно-тяжку депресію в обох групах. Результати оцінки образу тіла свідчили про відсутність незадоволеності образом власного тіла як серед чоловіків, так і серед жінок. Показники за Голландським опитувальником харчової поведінки свідчили про відсутність обмежувальної та емоціогенної направленості харчової поведінки, проте була наявна екстаренальна направленість харчової поведінки серед чоловіків та жінок. Рівень ситуаційної та особистісної тривоги за опитувальником Спілбергера-Ханіна був високим у обох групах.

При вивченні за віком виявлено, що серед чоловіків значно переважають представники молодшої вікової групи – 75,0%, порівняно з тими, що належать до середнього віку – 25,0%. У той же час розподіл жінок за віком не виявив суттєвих відмінностей і склав 51,4% для молодшої вікової групи та 48,6% для середнього віку (Рис. 1).

Таблиця 1

Данні пацієнтів за статтю при первинному огляді

Показник	Чоловіки n=40	Жінки n=107	p
Вік, М (SD), Ме [Q1;Q3]	37,9 (10,4)	44,0 [35,0; 52,0]	<0,01
ІМТ, М (SD), Ме [Q1;Q3]	26,1 (5,0)	22,8 [20,8; 28,3]	<0,05
PHQ, М (SD), Ме [Q1;Q3]	16,5 (4,6)	19,0 [13,0; 23,0]	0,17
ООТ, Ме [Q1;Q3]	10,0 [6,5; 15,5]	8,0 [5,0; 19,0]	0,48
Обмежувальна ХП, Ме [Q1;Q3]	1,8 [1,2; 2,6]	1,6 [1,2; 2,4]	0,62
Емоціогенна ХП, Ме [Q1;Q3]	1,3 [1,0; 1,9]	1,5 [1,1; 2,2]	0,22
Екстернальна ХП, Ме [Q1;Q3]	3,0 [1,9; 3,6]	2,8 [2,1; 3,4]	0,99
ІЯЖ пацієнт, М (SD)	5,5 (1,8)	6,0 (1,6)	0,14
ІЯЖ лікар, М (SD)	5,8 (1,6)	6,2 (1,5)	0,14
Ситуаційна тривога, Ме [Q1;Q3]	61,5 (10,4)	60,0 [52,0; 68,0]	0,35
Особистісна тривога, Ме [Q1;Q3]	59,9 (10,1)	60,0 [48,0; 67,0]	0,59

При оцінці пацієнтів за ІМТ встановлено, що в групі чоловіків переважала надмірна вага – 42,5%, порівняно з 19,% у жінок. У той же час, серед жінок домінувала нормальна вага – 56,1%, порівняно з 40,0% у чоловіків. Недостатня вага спостерігалася лише в групі жінок та становила 8,4% від загальної кількості. Поширеність ожиріння 1 ст. спостерігалася частіше серед жінок – 13,1%, але без суттєвої різниці в порівнянні з чоловіками, де вона становила 12,5%. Наявність ожиріння 2 ступеня переважала у жінок – 5,0%, у чоловіків – 0,9%. Ожиріння 3 ступеня виявлено лише серед жінок у 1,9% випадків (Рис. 2).



Рис. 1. Віковий розподіл пацієнтів за статтю

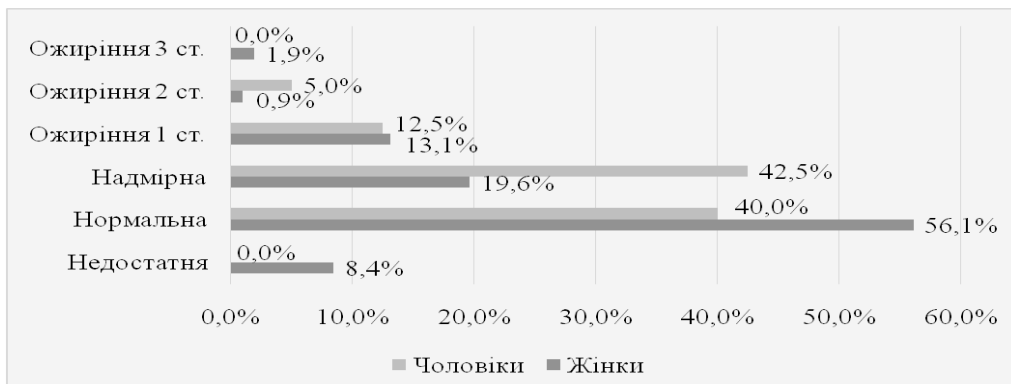


Рис. 2. Розподіл чоловіків та жінок за вагою

При оцінці рівня депресії серед пацієнтів виявлено, що серед чоловіків переважала помірно-тяжка депресія – 37,5%, порівняно з 20,6% у жінок. Тим часом, серед жінок найбільш поширеною була тяжка депресія – 47,7% випадків, в групі чоловіків – 27,5%. Помірна депресія спостерігалася серед 27,5% чоловіків і 17,8% жінок, а легка – серед 7,5% та 14,0% пацієнтів відповідних груп (Рис. 3).

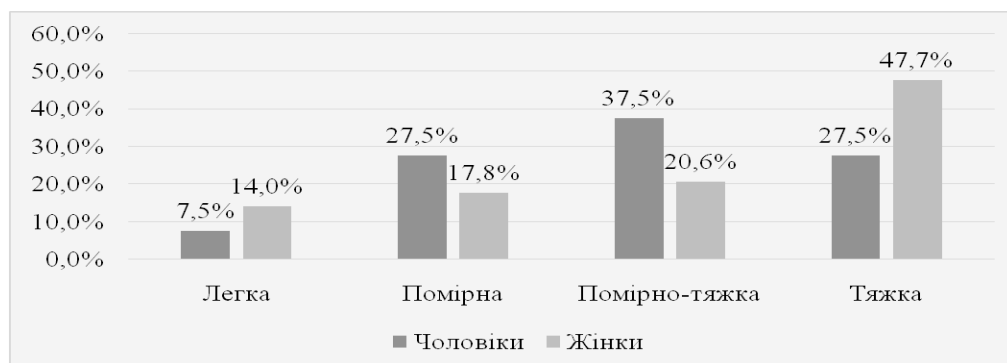


Рис. 3. Розподіл тяжкості депресії за статтю

При оцінці за опитувальником оцінки образу власного тіла отримані наступні результати: серед чоловіків 35,0% були незадоволені образом свого тіла, серед жінок 40,2% (Рис. 4).

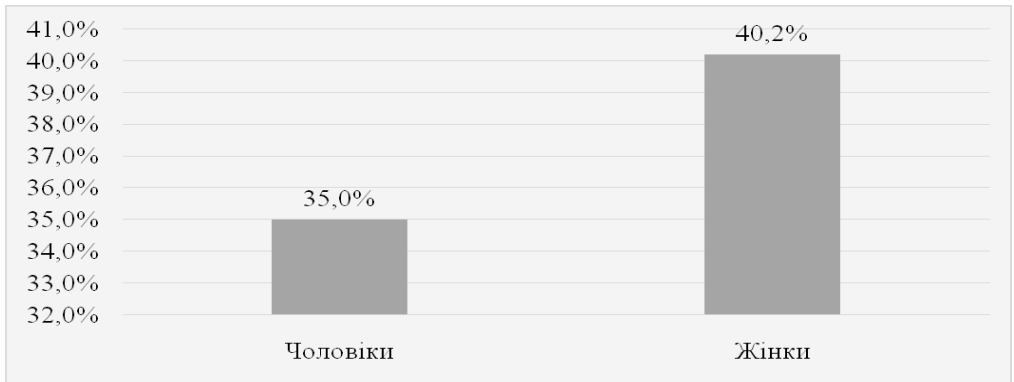


Рис. 4. Поширеність незадоволеності образом тіла за статтю

При оцінці направленості ХП отримані наступні дані: 55,0% чоловіків та 53,3% жінок мали екстернальну направленість ХП, емоціогенна ХП спостерігалася серед 30,0% чоловіків та 35,5% жінок, обмежувальна в 30,0% і 24,3% відповідно (Рис. 5).



Рис. 5. Розподіл харчової поведінки за направленістю серед чоловіків та жінок

Переважає більшість пацієнтів обох груп мала високий рівень особистісної тривоги – 92,5% чоловіків та 85,0% жінок, помірний рівень спостерігався в 7,5% і 14,0% відповідно, а лише 0,9% жінок мали низький рівень тривоги. Високий рівень ситуаційної тривоги переважав серед 92,5% чоловіків та 91,6% жінок, помірний рівень визначався серед 7,5% та 7,5% обстежених відповідних груп, 0,9% жінок мали низький рівень тривоги (Рис. 6).

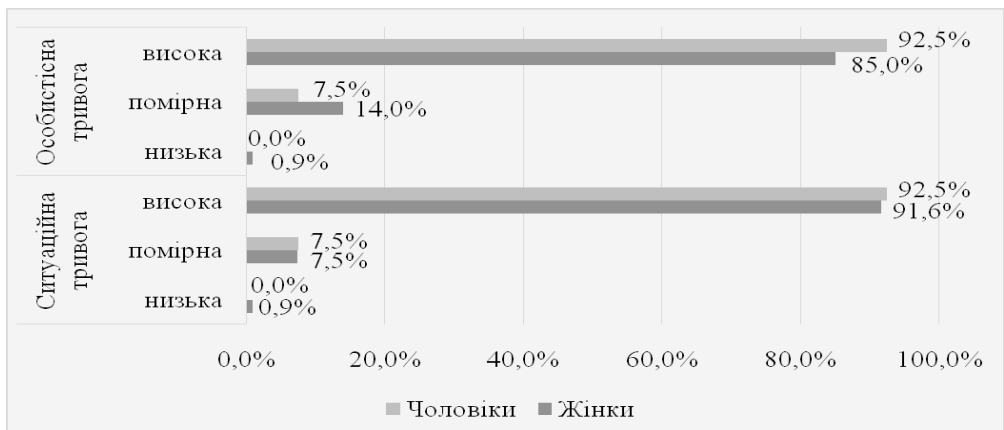


Рис. 6. Розподіл рівня тривоги за статтю

## Обговорення

Результати дослідження симптомів РХП та симптомів депресії у студентів Китайсько-Тибетського університету не виявило суттєвих гендерних відмінностей у мережі симптомів РХП та симптомів депресії, що відповідає результатам отриманим в ході нашого дослідження [12].

У дослідженнях, проведених на нашій кафедрі, з метою вивчення зв'язку компульсивного переїдання з тривогою та депресією у студентів медичного профілю, була виявлена відсутність статистично значущої різниці в показниках за статтю за шкалою компульсивного переїдання (BES) та показниками тривоги та депресії. Це відповідає результатам даного дослідження [13]. У наступному дослідженні, ми провели оцінку зв'язку компульсивного переїдання з тривогою та депресією серед студентів технічного вишу. В результаті була встановлена відсутність статистично значущої різниці за шкалою компульсивного переїдання (BES) та рівнем тривоги між чоловіками та жінками, що також спостерігається і в даному дослідженні [14].

## Висновки:

1. В результаті дослідження було встановлено статистично значущі відмінності між учасниками чоловічої та жіночої статі лише за двома параметрами: віком та ІМТ. Спостерігався значно більший відсоток чоловіків молодого віку порівняно з жінками. Щодо ІМТ, виявлено, що значно більше чоловіків мали надмірну вагу, порівняно з жінками, серед яких була більше поширена нормальна вага.

2. Показники тяжкості депресії, тривоги, образу тіла, направленості харчової поведінки та якості життя не виявили статистично значущих відмінностей.

3. Значна частина чоловіків (35,0%) та жінок (40,2%) демонструвала незадоволеність образом власного тіла; однак не виявлено статистично значущої різниці за цим показником між групами.

4. Показник направленості харчової поведінки за опитувальником DEBQ не виявив статистично значущої різниці між чоловіками та жінками. В обох групах спостерігався схожий процентний розподіл, де переважала екстернальна направленість ХП.

5. Оцінюючи отримані дані, виявлено відсутність статистично значущої різниці у показниках ХП між чоловіками та жінками у вибірці. Це підтверджує той факт, що орієнтація концепції порушень ХП на жінок є помилковою. Наше дослідження підтверджує, що значна частина чоловіків страждає від симптомів порушень ХП, що свідчить про необхідність подальших досліджень ролі статі та особливостей клініки в залежності від неї.

## Література/ References:

1. Timko CA, De Filipp L, Dakanalis A. Sex Differences on Adolescent Anorexia and Bulimia Nervosa: Beyond the Signs and Symptoms. *Curr Psychiatry Rep.* 2019 Jan 12;21(1):1. doi: 10.1007/s11920-019-0988-1. PMID: 30637488; PMCID: PMC6559358.

2. Breton É, Juster RP, Boon L. Gender and sex on eating disorders: A narrative review on the current state on knowledge, research gaps, and recommendations. *Brain Behav.* 2023 Apr;13(4):e2871. doi: 10.1002/brb3.2871. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36840375; PMCID: PMC10097055.

3. The Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. *International Social Science Journal.* 2005. Vol. 57, No. 186. P. 745–53.

4. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA.* 2013. Vol. 310, No. 20. P. 2191.

5. Kroenke K., Spitzer R. L., Williams J. B. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001. Vol. 16, No. 9. P. 606-613.

6. Скугаревский О. А., Сивуха С. В. Образ собственного тела: разработка инструмента для оценки. *Психологический журнал.* 2006. Вип. 10, № 2. С. 40 [Skugarevsky O. A., Sivukha S. V. Body image: development of an assessment tool. *Psychological Journal.* 2006. VIP. 10, No. 2. S. 40]

7. Strien T. van, Frijters J.E.R., Bergers G.P.A., Defares P.B. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *International Journal of Eating Disorders*. 1986. Vol. 5, No. 2. P. 295–315.
8. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory / C.D. Spielberger et al. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.
9. Критерий качества жизни в психиатрической практике / Н. А. Маруга и др.; под общ. ред. Н. А. Маруги. Харьков: РИФ Арсис, ЛТД, 2004. 240 с. [ *Quality of life criterion in psychiatric practice / N. A. Maruta et al.; under general ed. N. A. Maruts. Kharkov: RIF Arsis, LTD, 2004. 240 p.* ]
10. Torres D, Normando D. Biostatistics: essential concepts for the clinician. *Dental Press J Orthod*. 2021. Vol. 26, No. 1. P. e21spe1.
11. Wiechert M, Holzapfel C. Nutrition Concepts for the Treatment of Obesity in Adults. *Nutrients*. 2021. Vol. 14, No. 1. P. 169.
12. Wu R., Guang Z., Wang Y., Xue B., Zhang A., Dawa Y., Guo C., Tong X., Wang S., Lu C. Eating disorders symptoms and depressive symptoms in Chinese Tibetan University students: a network analysis. *BMC psychiatry*. 2023. Vol. 23, No. 1. P. 957. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05452-x>
13. Yuryeva L., Ogorenko B., Shornikov A., Kokashynskyi V. Relationships between binge eating disorder, anxiety and depression in medical students during military conflict. *Psychosomatic Medicine and General Practice*. 2022. Vol. 7, No. 1. e0701355. <https://doi.org/10.26766/pmgp.v7i1.355>
14. Ogorenko, V., Yuryeva, L., Shornikov, A., Kokashynskyi, V., Karpova, T. The relationship of compulsive overeating with anxiety and depression in technical high school students during the war. *Вісник морської медицини*. 2022. Vol. 3, No. 96. P. 54-60. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7317913>

**Author’s Contribution:**

**Funding**

This study received no external funding.

**Institutional Review Board Statement**

This case report did not require IRB approval, and the patient provided verbal and written consent for publication of this report.

**Informed Consent Statement**

Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement**

The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

**Conflicts of Interest**

The author declare no conflict of interest.

Робота надійшла в редакцію 20.02.2024 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

О. Б. Задорожна, Н. М. Рожковська, В. А. Задорожний, В. О. Ситнікова,  
Г. В. Тарновська, О. В. Мартиновська

## ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ ІЗ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНІВ

Одеський національний медичний університет

**Summary.** Zadorozhna O., Rozhkovska N., Zadorozhny V., Sytnikova V, Tarnovska G, Martynovska O. **FEATURES OF THE FETOPLACENTAL COMPLEX IN PREGNANT WOMEN WITH PULMONARY TUBERCULOSIS.** – *The Odessa National Medical University; e-mail:*

The study evaluated the state of the mother and the fetal-placental complex in pregnant women with pulmonary tuberculosis. We observed 75 pregnant women who were divided into two groups: the first (I) group - 45 pregnant women with pulmonary tuberculosis and the second (II) group - 30 conditionally healthy patients with a physiologic course of pregnancy. For statistical processing of the study results, the Student's t-test,  $\chi$ -square or Fisher's exact test were used. In patients of group I, a significant number of complications (93.3%) were observed, namely: threat of abortion (93.3%), anemia (71.1%), placental dysfunction (57.7%) and preeclampsia (46.6%), pathological changes in the composition of the vaginal microbiota and infection of the fetoplacental complex. The morphological assessment of the placentas of women in the main group revealed insufficient compensatory and adaptive processes in each case compared to the control in the presence of severe circulatory disorders and involutinal dystrophic changes, which was accompanied by the development of hypoxic conditions of the fetus and newborn.

**Key words:** pregnancy, tuberculosis, fetus, newborn, placenta

**Реферат.** Задорожна О. Б., Рожковська Н. М., Задорожний В. А., Ситнікова В. О., Тарновська Г. В., Мартиновська О. В. **ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ ІЗ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНІВ.** У роботі оцінено стан матері та фетоплацентарного комплексу у вагітних із туберкульозом легенів. Під нашим спостереженням знаходились 75 вагітних, які були розподілені на дві групи: перша (I) група – 45 вагітних із туберкульозом легенів та друга (II) - контрольна група – 30 умовно соматично здорових пацієнток із фізіологічним перебігом вагітності. Для статистичної обробки результатів дослідження застосовували— t-критерій Стьюдента,  $\chi$ -квадрат або точний критерій Фішера. У пацієнток I групи спостерігали значну кількість ускладнень (93,3%), а саме: загроза переривання вагітності (93,3%), анемія (71,1%), дисфункція плаценти (57,7%) та прееклампсія (46,6%), патологічні зміни у складі мікробіоти піхви та інфікування фетоплацентарного комплексу. При морфологічній оцінці плацент жінок основної групи виявлено недостатні компенсаторно-приспосувальні процеси в кожному тьому випадку порівняно з контролем за наявності виражених циркуляторних розладів та інволютивно-дистрофічних змін, що супроводжувалось розвитком гіпоксичних станів плода і новонародженого.

**Ключові слова:** вагітність, туберкульоз, плід, новонароджений, плацента

**Актуальність теми:** Туберкульоз, як екстрагенітальна патологія, посідає 3 місце серед причин смертності у жінок репродуктивного віку. При цьому захворюванні у 3 рази збільшена перинатальна смертність, має місце підвищений ризик передчасних пологів та низької маси тіла новонародженого. На туберкульоз хворіють представники обох статей у всіх вікових групах, а частка жінок становить 32% [1]. Стан жінки в умовах туберкульозу легенів (ТБЛ) суттєво ускладнюється, не тільки внаслідок додаткових функціональних навантажень на організм через вагітність, але й туберкульозним процесом, який виснажує адаптаційні резерви організму через інтоксикацію, та застосування численних медикаментозних препаратів. [2, 3, 4].

**Мета дослідження:** оцінити особливості стану матері та фетоплацентарного комплексу у жінок із туберкульозом легенів.

**Матеріали та методи дослідження:** Під нашим спостереженням знаходились 75 вагітних, котрі для подальшого дослідження були розподілені на дві групи: перша, основна (I) група – 45 вагітних із туберкульозом легенів та друга (II) - контрольна група – 30 умовно соматично здорових пацієнток із фізіологічним перебігом вагітності. Вік жінок знаходився в діапазоні від 18 до 39 років, а середнє значення в обох групах складало  $(27,6 \pm 4,0)$  років, тобто, більшість осіб були молодого, дитородного віку. Кількість першо- і повторнонароджуючих в обох групах складала 37,7 % та 62,3%, відповідно. Обстеження жінок проводили у II та III триместрах вагітності згідно діючих стандартів МОЗ України. Проводили аналіз загальноклінічних, клініко-лабораторних досліджень, таких як: загальний аналіз крові (рівень гемоглобіну, еритроцитів, гематокриту, заліза і феритину сироватки крові), загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (АлТ, АсТ, показники тимолової проби). Значну увагу приділяли змінам мікробіоти піхви та уретри, які визначали за допомогою бактеріологічного, бактеріоскопічного дослідження та полімеразно-ланцюгової реакції. Для визначення біофізичного профілю плода (БПП) проводили інструментальні методи дослідження, які включали ультразвукову діагностику (УЗД), кардіотокографію (КТГ) та доплерометрію. УЗД робили в динаміці розвитку вагітності за допомогою ультразвукового сканера Toshiba NEMIO (Японія) з використанням трансабдомінального та трансвагінального датчиків з частотою коливання 3,5 мГц. Серцеву діяльність плода оцінювали з 28-30 тижнів вагітності за допомогою апарату Feta RPT BMT 9141 Neasa у режимі реального часу протягом 30 хвилин зі швидкістю руху стрічки 1 см/хв. При доплерометрії ретельно спостерігали за матково-плацентарно-плодовим кровотоком, який часто змінюється у жінок, хворих на ТБЛ. Морфологічний аналіз здійснювали з визначенням структурних елементів плаценти, забарвлювали гематоксиліном і еозином, колагенові волокна за Ван Гізоном, фібрин за Шуєніновим, солі кальцію за Косса, глікопротеїни за ШИК-реакцією.

Статистичну обробку здійснювали за допомогою пакетів Statistica та Excel. Для різниці в пропорціях застосовували  $\chi$ -квадрат або точний критерій Фішера, а для перевірки різниці між середніми — t-критерій Стьюдента.

**Результати дослідження:** Серед скарг у пацієнтів I групи домінували: слабкість, швидка втомлюваність, втрата апетиту, пітливість (переважно вночі), кашель і лихоманка. У жінок із ТБЛ домінував кашель сухий — у 17 (37,7%) осіб та вологий — у 11 (24,4%) хворих. Рентгенограма органів грудної клітки пацієнток I групи відповідали ступеню та тяжкості туберкульозного процесу. У пацієнток I групи під час дослідження спостерігали значну (93,3%) кількість ускладнень, таких як: загроза переривання вагітності (93,3%), анемія (71,1%), дисфункція плаценти (57,7%) та прееклампсія (46,6%). Прояви раннього гестозу були в I групі – у 77,7 %, в II – у 16,6 % пацієнток, ( $p < 0,05$ ). Передчасні пологи у 3,1 рази частіше виявляли у жінок I групи (31,1 %), ніж у вагітних II групи (10,0%), ( $p < 0,05$ ). Патологічну кровотрату у породіль також констатували в 2 рази частіше у жінок із ТБЛ (6,6 % проти 3,3 % вагітних I групи,  $p < 0,05$ ). Інфікування фетоплацентарного комплексу (ФПК), яке призводило у більшості випадків до розвитку порушень функцій фетоплацентарної системи, зустрічали у вагітних I групи (31,1 %) та майже не виявляли у жінок II групи (3,3 %), ( $p < 0,05$ ). Морфофункціональна незрілість плода була діагностована в I групі у  $(24,4 \pm 1,42)$  % осіб та у II групі пацієнток  $(12,30 \pm 2,51)$  %, ( $p < 0,05$ ). Щодо результатів загальноклінічних та лабораторних обстежень, у пацієнток I групи було

виявлено: анемію I ступеня — у 19 (42,2%) жінок, анемію II ступеня — у 18(40,0%) осіб та анемію III ступеня — у 8 вагітних (17,8%). У жінок II групи констатували анемію лише I ступеня у - 7 (23,3%) жінок. У хворих основної групи із ТБЛ відзначали зменшення не лише рівня заліза, але й середньої насиченості гемоглобіном еритроцитів та середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті, зниження гематокриту та феритину, особливо у пацієнток із анемією III ступеня. Загальний аналіз крові у пацієнток I групи характеризувався лейкоцитозом, зсувом лейкоцитарної формули вліво, прищвидженням ШОЕ, що може свідчити про постійну інтоксикацію, та як наслідок зниження імунітету, на відміну від пацієнток II групи.

Ми також спостерігали більш суттєві зміни у складі мікробіоти піхви жінок із ТБЛ у порівнянні з контрольною групою, (53,3% і 23,3%, відповідно,  $p < 0,05$ ). Крім того, жінки з ТБЛ продемонстрували більшу варіабельність вагінальної мікробіоти, ніж здорові вагітні, у яких домінували лактобацили. Слід зазначити, що відмінності у складі мікробіоти були викликані рідкісними мікробними штамми, а не дуже поширеними видами лактобактерій. У вагітних жінок із ТБЛ на ранніх термінах вагітності виявляли значну кількість таких бактерій, як : *Streptococcus*, *Campylobacter ureolyticus*, *Lactobacillus iners*, меншу кількість *Peptoniphilus grossensis*, *Prevotella buccalis*, *Finexgoldia*, *Prevotella timonensis*, *Porphyromonas bennonis* і *Dialister*. У осіб II групи змін мікробіоти піхви майже не знаходили, були лише поодинокі випадки бактеріального вагінозу. Також виявлено вірус простого герпесу I та II типів ( у 28,8 % хворих I групи та 16,2 % осіб II групи), цитомегаловірус – (26,6 % проти 13,3%) та вірус папіломи людини типу 16, 18 – (24,4% проти 6,6% , відповідно),  $p < 0,05$ .

При оцінці стану фетоплацентарного комплексу показники БПП плода у осіб I групи становили  $6,82 \pm 0,16$  бали, а у осіб II групи -  $8,76 \pm 0,19$  бали, ( $p < 0,05$ ). Багатоводдя та маловоддя відзначали лише у вагітних I групи, що може свідчити про інфікування ФПК.

КТГ плода проводили жінкам обох груп в динаміці починаючи з 28-30 тижнів вагітності, з метою оцінки його стану. Результати КТГ свідчили про задовільний стан плода (за Фішером) 7-10 балів - у 62,2 % осіб I групи та у 93,4 % жінок II групи. У 37,8 % вагітних I групи та, відповідно, у 6,6 % жінок II групи показники КТГ були нижче 7 балів. Про дистрес плода, за даними КТГ, свідчили також монотонність серцевого ритму, брадикардія, виникнення повторних, спонтанних децелерацій, зміна амплітуди миттєвих осциляцій, кількість, амплітуда і тривалість акцелерацій та децелерацій. Доплерометричне дослідження вагітних I групи виявило достовірне (у порівнянні з II групою) збільшення систолодіастолічного співвідношення у маткових артеріях та в артерії пуповини, його зменшення в середній мозковій артерії плода. На доплерограмах кровотоку в маткових артеріях цей показник складав у жінок I групи -  $1,37 \pm 0,03$ , а у осіб II групи  $-2,12 \pm 0,16$ , ( $p < 0,05$ ). У пуповинній артерії С/Д співвідношення становило, в пацієнтів II групи  $2,59 \pm 0,05$ , в I групі -  $2,20 \pm 0,04$ , ( $p < 0,05$ ). У жінок I групи, відзначали порушення гемодинаміки з первинними проявами у матково-плацентарній ланці, які спричиняли зміни гемодинаміки й у плацентарно-плодовому басейні. У відповідь на зниження плацентарної перфузії на дію факторів туберкульозної інтоксикації, гемічної, тканинної та змішаної гіпоксії, мало місце виснаження компенсаторно-приспосувальних механізмів центральної гемодинаміки плода.

Відзначали також низький ступінь зрілості плаценти ( $1,37 \pm 0,07$ ) бали, у порівнянні з особами II групи, де її показники дорівнювали ( $1,97 \pm 0,14$ ) бали, ( $p < 0,05$ ), а також значні патологічні зміни в плаценті, зокрема гіпер- та гіпоплазію плаценти, набряк плаценти, розширення синусів базальних вен.

При патоморфологічному дослідженні плацент жінок із ТБЛ, виявляли локалізовані в базальній пластинці ділянки скупчення нейтрофільних лейкоцитів та лімфоцитів. Встановлена наявність в епітелії амніону ділянок вакуольної дистрофії, потовщення базальної мембрани, гіаліноз і набряк строми. Також був звужений міжворсинчатий простір (рис. 1), де ворсини хоріона знаходились близько одна від одної, тим самим створюючи

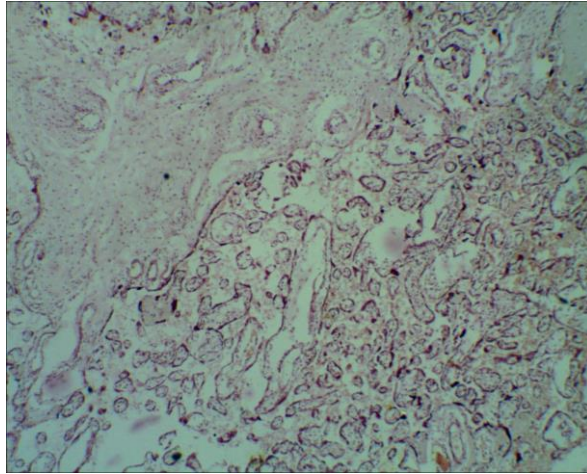


Рис.1. Плацента жінки 27 років. Звужений межворсинчатий простір. Забарвлення гематоксилін-еозином x100

несприятливі умови для циркуляції крові та обміну речовин у ФПК. Відмічали, що капіляри ворсин хоріона були нерівномірно заповнені кров'ю (рис. 2), а частка їх – зі звуженим просвітом. Також спостерігали фіброз строми середніх і великих ворсин (рис. 3),

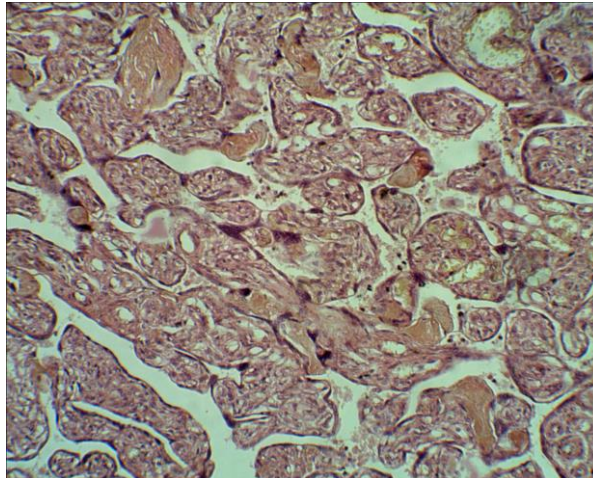


Рис.2. Плацента жінки 27 років. Нерівномірне кровонаповнення капілярів ворсин. Забарвлення гематоксилін-еозином x100

значні крововиливи у строми ворсин, численні інфаркти та тромби міжворсинчатого простору, нерівномірний розподіл ШИК-позитивних речовин в епітелії ворсин плаценти. Реєструвалися осередкові некрози, крововиливи, тромбози судин, нерівномірне кровонаповнення капілярів термінальних ворсин. Паралельно мало місце збільшення вмісту фібриногену в міжворсинчатому просторі та навколо ворсин з дистрофічно зміненою стромою, інфільтрованою лімфоцитами, потовщені колагенові волокна.

Компенсаторно-приспосувальні реакції визначались рівномірно в центральній і периферичній частині плацент. Гіперплазія термінальних ворсин хоріона і капілярів в них супроводжувалась формуванням синцитіокапілярних мембран. Нараховувалось до 12 капілярів в термінальних ворсинах хоріона, які утворювали до 8 синцитіокапілярних мембран. Переважали функціонально активні синцитіальні вузли, нагромадження солей кальцію визначались лише в окремих ділянках (рис. 4).

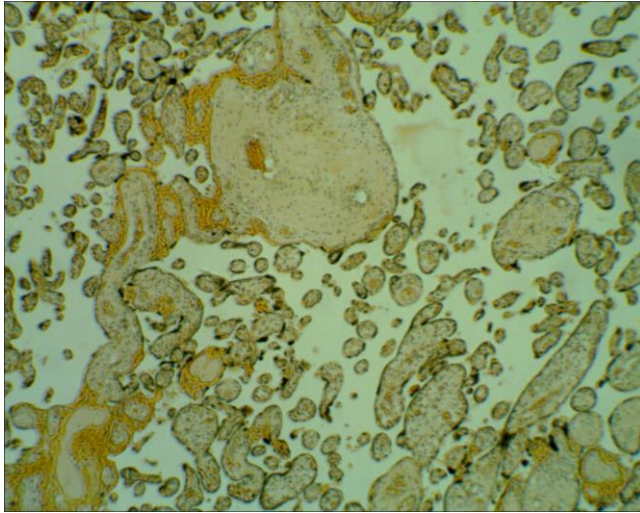


Рис.3. Плацента жінки 27 років. Фіброз стромі ворсин. Забарвлення за Ван Гізоном x100

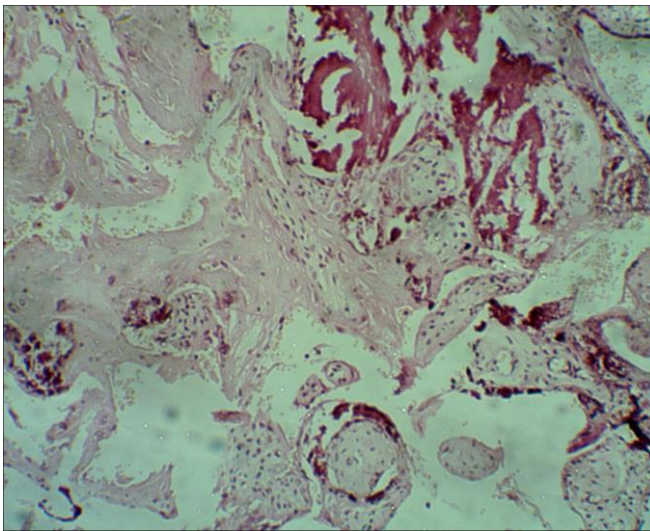


Рис.4. Плацента жінки 27 років. Солі кальцію в міжворсинчастому просторі і стромі ворсин. Забарвлення гематоксилін-еозином x100

В більшості випадків кровонаповнення судин ворсинчастого хоріона було нерівномірним, діагностували крововиливи в строму термінальних ворсин і у міжворсинчастий простір.

Міжворсинчастий фібриноїд розташовувався в окремих ділянках плаценти часто межував з ворсинами оточуючи їх, у стромі яких були ознаки дистрофічних змін. Строма окремих термінальних ворсин вміщувала потовщені іноді фрагментовані колагенові волокна.

Нагромадження солей кальцію створювало осередки в базальній пластині, в кожному четвертому випадку □ в міжворсинчастому просторі.

Оцінка новонароджених у жінок I групи за шкалою Апгар на першій хвилині складала 7 балів, у третини новонароджених – 6 балів, на п'ятій хвилині тільки у трьох випадках 6 балів. Усі жінки і їх новонароджені були виписані із пологового будинку у задовільному стані. Серед ускладнень новонароджених від матерів із ТБЛ, відмічали наявність затримки розвитку плода (37,7 %), перинатального гіпоксичного ураження центральної нервової системи (24,4%), кон'югаційної жовтяниці (17,7%), внутрішньоутробного інфікування (11,1%). Також у немовлят I групи зустрічали поодинокі

випадки розвитку гіпоплазії легенів (2,1%).

**Висновки.** Результати дослідження свідчили про негативний вплив ТБЛ на перебіг вагітності та стан фетоплацентарного комплексу, порушення росту та розвитку плода. Зміни мікробіоти, що супроводжують туберкульозну інфекцію, можуть сприяти внутрішньоутробному інфікуванню плода за умови недостатності компенсаторно-приспосувальних процесів в плацентах у кожному третьому випадку. Наявність циркуляторних розладів та інволютивно-дистрофічних процесів сприяла формуванню гіпоксичного стану у новонароджених, про що свідчила низька оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням стану новонароджених та дітей перших років життя від матерів із туберкульозом легенів.

#### **Література:**

1. World Health Organization (2019). Global Tuberculosis Report 2018. Geneva.
2. Raznatovskaya, E. N. & Khudyakov, G. V. (2017). Assessment of palliative patients with chemoresistance pulmonary tuberculosis life quality in the conditions of specialized hospital at the corrective labour colony. Zaporozhye medical journal, 19, 3(102), 358–362. doi: 10.14739/2310-1210.2017.3.100936 [in Ukrainian].
3. Raznatovska, O. M. & Khudiakov, G. V. (2018). Factors of chemoresistant pulmonary tuberculosis progression in patients receiving palliative treatment. Zaporozhye medical journal, 20, 3(108), 388–391. doi: 10.14739/2310-1210.2018.3.130829 [in Ukrainian].
4. Chopra, S., Siwatch, S., Aggarwal, N., Sikka, P. & Suri, V. (2017). Pregnancy outcomes in women with tuberculosis: a 10-year experience from an Indian tertiary care hospital. Tropical Doctor, 47(2), 104. doi: 10.1177/0049475516665765
5. Zadorozhnyi A. A., Rozhkovskaya N. N., Lapay V. S., Zadorozhna E. B. Results of retrospective analysis of obstetrical and perinatal complications in pregnancy with pulmonary tuberculosis burdened with iron deficiency anemia. ВІСНИК МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ. 2018;2(79):22-26. ISSN 0049-6804.
6. Harbuzyuk, V. V. (2019). Obgruntuvannya profilaktyky ta likuvalnoi taktyky pry peredchasnykh polohakh u zhink, khvorykh na tuberkuloz lehen [Substantiation of prophylaxis and curative tactics during preterm labor in women with pulmonary tuberculosis]. Kyiv. [in Ukrainian].
7. Глобальний звіт про туберкульоз 2020. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2020. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Google Scholar]

#### **Внесок автора (-ів)/ authors' contribution**

Усі автори зазначають про рівномірний вклад в концепцію написання та затвердження статті.

Всі автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

#### **Фінансування /Funding**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

#### **Висновок комісії по біоетиці/Institutional Review Board Statement**

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України» (протокол № 4 від 16.05.2023 р.)

#### **Конфлікт інтересів /Conflict of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 31.01.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Ю. Ю. Павличко

**АРТРОСКОПІЧНЕ ЛІКУВАННЯ РОЗРИВІВ РОТАТОРНОЇ МАНЖЕТИ ПЛЕЧА**

Одеський Національний Медичний Університет

**Author's Information**Павличко Ю. Ю.: <https://orcid.org/0000-0003-0060-4536>**Summary.** Pavlychko Yurii. **ARTHROSCOPIC TREATMENT ROTATOR CUFF TEARS.** - *Odessa National Medical University; e-mail:*

Rotator cuff tears are the most common upper extremity disease seen by primary care surgeons and orthopedic surgeons, with a spectrum ranging from tendinopathy to full-thickness tears with arthrosis. Some tears are traumatic, but most rotator cuff problems are degenerative. Not all tears are symptomatic and not all progress, and in many patients whose tears become larger, symptoms do not worsen. Arthroscopic repair of shoulder rotator cuff tears is one of the most common treatments with good results, however, the reported failure rate is approximately 40% for massive shoulder rotator cuff tears involving tears greater than 5 cm or tears of two or more tendons. Up to 30% of all shoulder rotator cuff tears can be classified as unreparable due to their large size and severe muscle atrophy. With the rapid increase in the aging population, we have witnessed an accelerated increase in the number of patients complaining of shoulder pain. From 2018 to 2023, 54 patients (17 women (31.5%) and 37 men (68.5%)) with a rupture on the rotator cuff on the shoulder (RMP) were treated at the Department for Traumatology and Orthopedics of the Odessa National Medical University. 39 (72.2%) patients had a partial tear on the rotator cuff, 15 (27.8%) patients had a tear of more than 2 tendons or a tear of more than 5 cm. The average patients' age was 59.3±11.4 y. o. 21 patients had left and 23 patients had right damaged limb. In the long term after surgical treatment we used the Constant-Murley Score to evaluate the results. In 37 patients, after rotator cuff suture under arthroscopic control of the shoulder, the index increased from 33-40 to 78-82 points in 12 months. In 17 patients with an open seam on the rotator cuff of the shoulder, the index increased from 34-38 to 68-75 points in 12 months. Out of 54 patients, after surgical treatment, 3 had complications in the form of repeated rupture of the rotator cuff of the shoulder after rotator cuff suture under arthroscopic control.

**Key words:** rotator cuff tear, arthroscopic control, treatment result.

**Реферат.** Павличко Юрій. **АРТРОСКОПІЧНЕ ЛІКУВАННЯ РОЗРИВІВ РОТАТОРНОЇ МАНЖЕТИ ПЛЕЧА.** Розрив ротаторної манжети є найпоширенішим захворюванням верхніх кінцівок, яке спостерігають хірурги первинної ланки та хірурги - ортопеди, із спектром від тендинопатії до розривів повної товщини з артрозом. Деякі розриви травматичні, але більшість проблем ротаторної манжети є дегенеративними. Не всі розриви є симптоматичними і не всі прогресують. У багатьох пацієнтів, чий розрив збільшується, симптоми не погіршуються. Артроскопічне лікування розривів ротаційної манжети плеча є одним із найпоширеніших методів лікування з хорошими результатами, однак частота невдач становить приблизно 40% для масивних розривів ротаторної манжети плеча, що включають розриви більше 5 см або розриви двох або більше сухожиль. До 30% усіх розривів ротаторної манжети плеча можна класифікувати як такі, що не підлягають лікуванню, через їх великий розмір і серйозну атрофію м'язів. Зі швидким зростанням старіння населення має місце прискорене збільшення кількості пацієнтів, які скаржаться на біль у плечі. З 2018 по 2023 рік на кафедрі травматології та ортопедії

Одеського національного медичного університету проліковано 54 пацієнти (17 жінок (31,5%) та 37 чоловіків (68,5%)) з розривом ротаторної манжети плеча. 39 (72,2%) хворих мали частковий розрив ротаторної манжети, у 15 (27,8%) пацієнтів був розрив більше 2 сухожилків або розрив більше 5 см. Середній вік пацієнтів становив  $59,3 \pm 11,4$  р. У 21 пацієнта було пошкодження лівої та у 23 пацієнтів – правої кінцівки. У віддалені терміни після хірургічного лікування для оцінки результатів використовували шкалу Constant-Murley. У 37 хворих після ушивання ротаторної манжети під артроскопічним контролем плеча за 12 місяців показник підвищився з 33-40 до 78-82 балів. У 17 хворих з відкритим швом на ротаторній манжеті плеча за 12 місяців показник підвищився з 34-38 до 68-75 балів. З 54 хворих після оперативного лікування у 3 виникло ускладнення у вигляді повторного розриву ротаторної манжети плеча після накладання ротаторного шва під артроскопічним контролем.

**Ключові слова:** розрив ротаторної манжети, артроскопічний контроль, результат лікування.

**Вступ.** Розрив ротаторної манжети є найпоширенішим захворюванням верхньої кінцівки, яке спостерігають хірурги первинної медичної допомоги та ортопеди, із спектром від тендинопатії до розривів повної товщини з артрозними змінами [1, 3, 6-8]. Деякі розриви є травматичними, але більшість проблем ротаторної манжети є дегенеративними. Не всі розриви є симптоматичними і не всі прогресують, і у багатьох пацієнтів, у яких розриви стають більшими, симптоми не погіршуються. Лікування масивних розривів ротаторної манжети є унікальним викликом для багатьох спеціалістів-ортопедів [2, 10, 11]. На відміну від розривів, які, за прогнозами, добре справляються з первинним, повним відновленням, на які впливають ретракція тканини, нееластичність, бурсальні рубці, атрофія м'язів і жирова дегенерація. При таких станах, оперативне втручання має гіршу динаміку загоєння, ніж менші розриви, і пов'язане з частотою повторних розривів до 91% на основі ультразвукового дослідження та магнітно-резонансної томографії [4].

Хвороба ротаторної манжети охоплює широкий спектр ушкоджень і патологій, частота яких зростає з віком. Біль при активності над головою, що локалізується в дельтоподібній області, і втрата активного діапазону рухів плеча є одними з найпоширеніших симптомів. Розриви ротаторної манжети є поширеним станом у пацієнтів старше 50 років [2]. Літній вік асоціюється з нижчими показниками повного відновлення після операції, причому рівень відновлення без повторного розриву становить лише 65% у пацієнтів віком  $\geq 61$  року [4 - 8]. Варіанти лікування залежать від ступеня захворювання та симптомів пацієнта та можуть варіюватися від фізіотерапії до хірургічного відновлення з використанням різних можливих методів. Товщина, розмір і морфологія розриву часто визначають методи відновлення, які використовуються [12, 13].

Артроскопічне відновлення розривів ротаторної манжети плеча є одним з найпоширеніших методів лікування з гарними результатами, тим не менш, зареєстрована частота невдач лікування становить приблизно 40% для масивних розривів ротаторною манжети плеча охоплюють розриви понад 5 см або розриви двох або більше сухожилків [1, 2]. Деякі автори повідомляють, що до 30% усіх розривів ротаторної манжети плеча можна класифікувати як невідновні через великий розмір розриву та серйозну атрофію м'язів [7, 9, 10]. Зі швидким зростанням старіння населення ми стали свідками прискореного збільшення кількості пацієнтів, які скаржаться на біль у плечі [11 - 13].

Частина розривів з часом прогресують та стають масивними. Розриви ротаторної манжети  $< 1-1,5$  см на всю товщу сухожилка мають високий ризик до прогресування та формування масивного розриву ротаторної манжети плеча. Згідно даних літератури близько 40% пацієнтів, що були прооперовані у зв'язку з частковим розривом ротаторної манжети плеча, з часом звертаються з повторним розривом [3].

**Мета:** Провести оцінку результатів оперативного лікування хворих з частковими розривами ротаторної манжети плеча.

**Матеріали та методи:** в період з 2018 по 2024 рік на кафедрі травматології та ортопедії Одеського Національного медичного університету проведено лікування 54 хворих (17 жінок (31,5%) та 37 чоловіків (68,5%)) з розривом ротаторної манжети плеча (РМП). 39

(72,2%) хворих мали частковий розрив ротаторної манжети, 15 (27,8%) хворих мали розрив більше, ніж 2х сухожилків або розривом більше 5см. Середній вік склав  $59,3 \pm 11,4$  р. 21 хворий мали пошкодження лівою та 23 хворих мали пошкодження правою кінцівки.

Пацієнти зверталися у різні терміни після травми: 4 хворих звернулися в термін до 2 тижнів, 13 хворих звернулись в термін від 2 до 4 тижнів, 23 хворих звернулись в термін від 4 до 12 тижнів, 14 хворих звернулось в термін більше, ніж 12 тижнів після травми.

При зверненні хворих ми використовували наступну послідовність дій: клінічний огляд пацієнта, мануальну оцінку функції дельтовидного м'яза та м'язів ротаторної манжети плеча, внутрішньо та зовнішньо ротаційні тести, тест «падаючої руки» і чутливості зони еполета. З інструментальних методів діагностики використовувалась рентгенографія в стандартних проекціях для встановлення кісткової патології та оцінки ротаторної артропатії за Hamada; комп'ютерну томографію (КТ) для встановлення стадії жирової дистрофії за Gutallier (при низько інформативній рентгенографії), ультразвукове дослідження (УЗД) і магнітно-резонансну томографію (МРТ) плечового суглоба для діагностики розриву та ретракції сухожилків РМП.

Оцінка функції кінцівки виконувалась за допомогою оціночної шкали Constant - Murley Score (CMS).

Ми виконували наступні види оперативного лікування:

1. Шов ротаторної манжети плеча під артроскопічним контролем
2. Відкритий шов ротаторної манжети

Вибір тактики оперативного лікування був обумовлений величиною розриву ротаторної манжети, рівнем ретракції сухожилків за Patte, стадією жирової дистрофії м'язів, ступеню ротаторної артропатії, віком пацієнта, терміном після травми.

Артроскопічний шов виконувався хворим з частковим та масивним розривами ротаторної манжети плеча, з сроком після травми до 12ти тижнів, з жировою дистрофією до 2 ступеня, рефракцією за Patte до 2ї ст., без наявності псевдопараліча та артрозу плеча не більше 2 ст.

- Відкритий шов ротаторної манжети виконувався хворим за терміном після травми від 12 та більше тижнів, з жировою дистрофією 2 ст, ретракцією за Patte 3 ст, без наявності псевдопараліча та артрозу плеча не більше 2 ст.

- Всім хворим було проведено обробку акроміального кінця лопатки (субакроміальний дебріджмент); 39 пацієнтам було виконано тенотомію або тенодез.

При клінічному обстеженні тест «падаючої руки» був позитивний у 48 пацієнтів, внутрішньо ротаційні тести були позитивні у 38 пацієнтів, зовнішньо ротаційні тести були позитивні у 39 пацієнтів. Порушення чутливості зони еполета і функції дельтовидного м'яза було виявлене у 2х пацієнтів.

Аналізуючи рентгенограми в стандартних проекціях визначали зменшення субакроміального простору у 48 пацієнтів, прояви артрозних змін у плечовому суглобі 1-2ст у 41 пацієнта, артроз ключично-акроміального суглоба у 49 пацієнтів.

При КТ визначалась жирова дистрофія м'язів ротаторів у 43 пацієнтів та артроз ключично-акроміального суглоба у 49 пацієнтів.

При УЗД плечового суглоба визначалося порушення цілісності сухожилля надостного м'яза у 37 пацієнтів, порушення надостьового та підостьового м'язів малі місце у 14 пацієнтів, тотальний розрив РМП був у 3 пацієнтів. Теносиновит довгої голівки біцепса був присутній усіх пацієнтів.

МРТ виконувалась на апаратах з силою магнітного поля 1,5 тесла в сагітальній, коронарній та фронтальній проекціях, в режимах: T1, T2, Pd та Pdfatsat. Визначалось порушення цілісності сухожилля надостьового м'яза у 37 пацієнтів, а надостьового та підостьового м'язів у 14 пацієнтів, тотальний розрив РМП був у 3 пацієнтів, жирова дистрофія м'язів ротаторів у 41 пацієнта. Теносиновит довгої голівки біцепса діагностовано у всіх пацієнтів. Ушкодження суглобової губи визначалося у 35 пацієнтів.

При клініко - функціональній діагностиці 54 пацієнтів теносиновіт довгої голівки біцепса діагностовано у 54 пацієнтів. У 37 пацієнтів з частковим розривом ротаторної манжети плеча відмічали жирову дистрофію м'язу ротаторів у 18 пацієнтів, артроз плечового суглоба у 28 пацієнтів, імпіджмент - синдром - у 36 пацієнтів, артроз ключично-

акроміального суглоба у 34 пацієнтів, теносіновіт довгої голівки біцепса мав місце у всіх пацієнтів. При діагностиці 17 пацієнтів з масивним повношаровим розривом ротаторної манжети плеча відмічали артроз ключично - акроміального суглоба у всіх пацієнтів, теносіновіт довгої голівки біцепса у всіх пацієнтів, імпіджмент - синдром у 17 пацієнтів, ротаторна артропатія 1-2 ступеню у 4 пацієнтів, жирова дистрофія м'язів ротаторів у 13 пацієнтів. Розподіл пацієнтів з розривами ротаторної манжети плеча представлений у таблиці 1.

Таблиця 1

**Розподіл пацієнтів з розривами ротаторної манжети плеча**

Ускладнення	Хворі з частковим розривом ротаторної манжети плеча	Хворі з повношаровим розривом 2х сухожилків ротаторів або розривом більше 5 см.	Хворі з масивним розривом ротаторної манжети плеча
Розрив надостьового м'язу	37	14	3
Розрив надостьового та (або) підостьового м'язів	37	14	3
Ротаторна артропатія за Hamada		1	3
Жирова дистрофія м'язів ротаторної манжети за Goutalier	24	11	3
Артроз ключично-акроміального суглоба	32	14	3
Теносіновіт довгої голівки біцепса	37	14	3
Імпіджмент синдром	36	14	3

Середня оцінка хворих за шкалою Constant-Murley Score (CMS) до оперативного втручання надана у Таблиці 2.

Таблиця 2

**Середня оцінка хворих за шкалою constant-murley score до оперативного втручання**

Хворі з частковим розривом РМП	Хворі з розривом 2х сухожилків або розривом більше 5ти см.	Хворі з масивним розривом ротаторної манжети плеча
33-40 балів	33-38	30-34

**Результати.** Вибір тактики оперативного лікування був обумовлений величиною розриву ротаторної манжети, ступінню ретракції сухожилків за Patte, ступінню жирової дистрофії м'язів, ступінню ротаторної артропатії, віком пацієнта, терміном після травми.

У віддалених строках після хірургічного лікування ми використовували шкалу Constant - Murley Score для оцінки результатів. У 37 хворих після шва ротаторної манжети під артроскопічним контролем плеча показник виріс з 33 - 40 до 78 - 82 балів за 12 місяців. У 17 хворих з відкритим швом ротаторної манжети плеча показник виріс з 34-38 до 68-75 балів за 12 міс.

З 54 хворих після оперативного лікування троє мали ускладнення у вигляді повторного розриву ротаторної манжети плеча після шва ротаторної манжети під артроскопічним контролем.

**Висновки:** Артроскопічне відновлення часткових розривів або розривів одного сухожилка ротаторної манжети плеча дає гарні результати лікування але для ефективного

застосування данної методики потрібно повне обстеження хворого на наявність жирової дистрофії м'язів та ступеню ретракції сухожилка оцінки для оптимального вибору тактики лікування між артроскопічним та відкритим методом відновлення

Артроскопічне відновлення дає більш гарні результати у порівнянні з відритою методикою відновлення розривів ротаторної манжети плеча.

### **Література**

1. Joo Han Oh, Min Suk Park, Sung Min Rhee (2018). Treatment Strategy for Irreparable Rotator Cuff Tears / Clin Orthop Surg. 2018 Jun;10(2):119-134 . doi:10.4055 /cios . 2018. 10.2.119.

2. Mohammad Samim, Pamela Walsh, Soterios Gyftopoulos, Robert Meislin, Luis S Beltran(2018). Postoperative MRI of Massive Rotator Cuff Tears / Epub 2018 May 24. DOI: 10.2214/AJR.17.19281

3. Rotator Cuff Disease: Treatment Options and Considerations Alexis Dang, MD and Michael Davies, MD (Sports Med Arthrosc Rev 2018;26:129–133)

4. Joo Han Oh, Min Suk Park, Sung Min Rhee. Treatment Strategy for Irreparable Rotator Cuff Tears / Clin Orthop Surg. 2018 Jun;10(2):119-134. doi: 10.4055/cios.2018.10.2.119.

5. Kaitlyn Guadagno, Uma Srikumaran, Eric G Huish, Matthew J Best. Massive rotator cuff tears: algorithmic approach to surgical treatment Ann J. 2023 Aug 21;8:38. doi: 10.21037/aoj-23-7.

6. Asheesh Bedi, Julie Bishop, Jay Keener et al. Rotator cuff tears. Nat Rev Dis Primers. 2024 Feb 8;10(1):8. doi: 10.1038/s41572-024-00492-3.

7. Alexis Dang, Michael Davies. Rotator Cuff Disease: Treatment Options and Considerations. Sports Med Arthrosc Rev. 2018 Sep; 26(3):129-133. doi: 10.1097/JSA.000000000000207.

8. Gregory L Cvetanovich, Brian R Waterman, Nikhil N Verma, Anthony A Romeo. Management of the Irreparable Rotator Cuff Tear. J Am Acad Orthop Surg. 2019 Dec 15;27(24):909-917. doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00199.

9. E Castro - Contreras, M E Valdez-Pardo. Rotator cuff Injuries with night time pain and sleep quality before and after treatment. Acta Ortop Mex. 2022 Jan-Feb;36(1):33-38. doi: 10.35366/106757

10. Adam Eibel, Rajiv P Reddy, Jonathan D Hughes et al. Traumatic rotator cuff tears with concomitant shoulder dislocation: tear characteristics and postsurgical outcomes. J Shoulder Elbow Surg. 2023 Apr; 32(4):842-849. doi: 10.1016/j.jse.2022.09.022.

11. Abdulhamit Misir, Erdal Uzun, Turan Bilge Kizkapan et al. Factors associated with the development on early- to mid-term cuff-tear arthropathy following arthroscopic rotator cuff repair. J Shoulder Elbow Surg. 2021 Jul;30(7):1572-1580. doi: 10.1016/j.jse.2020.09.016.

12. Min Ma, Zhangyi Pan, Liangyu Lu. Clinical effect of arthroscopic long head on biceps transfer and tenodesis on irreparable rotator cuff tear. J Orthop Surg Res. 2022 Apr 10;17(1):220. doi: 10.1186/s13018-022-03121-5.

13. Alan Z Grusky, Amos Song, Peter Kim et al. Factors Associated with Symptomatic Rotator Cuff Tears: The Rotator Cuff Outcomes Work group Cohort Study. J Phys Med Rehabil. 2021 Apr 1;100(4):331-336. doi: 10.1097/PHM.0000000000001684.

**Внесок авторів/ authors' contribution:** робота є одноосібною.

**Фінансування /Funding:**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

**Заява про доступність даних / Data Availability Statement**

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

**Подяка /Acknowledgments**

Автор висловлює подяку за сприяння написанню роботи науковим колективам свого закладу.

**Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 14.03.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 340.624.6:616-001.8-07:616-091.1-008.949.3  
 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967643>

О. С. Волобуєв

## ВИКОРИСТАННЯ ТРОПОНІНОВОГО ТЕСТУ ДЛЯ СУДОВО-МЕДИЧНОГО ОБГРУНТУВАННЯ МЕХАНІЧНІЙ АСФІКСІЇ

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

**Summary.** Volobuiev O. **INFLUENCE OF PUTRID CHANGES IN A CORPSE ON THE USE OF TROPONIN TEST FOR FORENSIC MEDICAL SUBSTANTIATION OF ASPHYCTIC CONDITION IN MECHANICAL ASPHYXIA.** – O. O. Bogomolets National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv; e-mail: [fantasyalinka@gmail.com](mailto:fantasyalinka@gmail.com). **The purpose** of the work was to conduct a screening analysis of the content of a biochemical marker of myocardial damage (Troponin I) in blood and pericardial fluid from corpses with initial manifestations of putrefactive changes, as a diagnostic criterion of asphyxiation. **Research material and methods.** To identify a biochemical marker of myocardial damage (subunits of the troponin complex: Troponin I), blood and pericardial fluid were examined in 74 deceased with initial manifestations of putrefactive changes, among which violent death was observed in 30 cases and non-violent death in 44 cases. To determine the qualitative content of the biochemical marker of myocardial damage, Troponin I, a rapid immunochromatographic test using the "sandwich method" of double antibodies was used. **Research results.** When conducting research using rapid immunochromatographic tests for the detection of the biochemical marker Troponin I in 74 blood samples and the same number of pericardial fluid samples of the deceased with initial signs of putrefactive changes, the cause of death of which was mechanical asphyxia and coronary heart disease, it was found that in the conducted tests samples with blood showed a 100% incorrect result, while with pericardial fluid only 27%. **Conclusions.** The results of the research showed that hemolyzed blood can significantly affect the reliability and interpretation of the studied indicators of the biochemical marker Troponin I, using immunochromatographic tests. In such cases, the expediency of collecting pericardial fluid has been proven as an alternative material less prone to decay, which is not inferior to the value in the diagnosis of asphyxiation in cases of violent death (mechanical asphyxia) and conducting differential diagnosis in cases of non-violent death (acute and chronic ischemic heart disease).

**Key words:** asphyxial condition, myocardial damage, Troponin I, pericardial fluid, purulent changes.

**Реферат.** Волобуєв О. С. **ВИКОРИСТАННЯ ТРОПОНІНОВОГО ТЕСТУ ДЛЯ СУДОВО-МЕДИЧНОГО ОБГРУНТУВАННЯ МЕХАНІЧНІЙ АСФІКСІЇ.** **Мета роботи:** провести скринінговий аналіз вмісту біохімічного маркера ушкодження міокарду (Тропоніна I) у крові та перикардальній рідині від трупів з початковими проявами гnilісних змін, як діагностичного критерію асфіктичного стану. **Матеріал та методи дослідження.** Для виявлення біохімічного маркера ушкодження міокарду (субодиниці тропонінового комплексу: Тропоніна I) досліджували кров та перикардальну рідину у 74 померлих з початковими проявами гnilісних змін, серед яких насильницька смерть спостерігалася в 30 випадках та ненасильницька – в 44 випадках. Для визначення якісного вмісту біохімічного маркера ушкодження міокарду Тропоніна I використовували швидкий імунохроматографічний тест із застосуванням «сандвіч-метод» подвійних антитіл.

**Результати дослідження.** При проведенні дослідження із застосуванням швидких імунохроматографічних тестів на виявлення біохімічного маркера – Тропонін І в 74 зразках крові та такої ж кількості зразків перикардialної рідини померлих з початковими ознаками гнилісних змін, причиною смерті яких стала механічна асфіксія та ішемічна хвороба серця, виявлено, що в проведених тестах зразки з кров'ю показали у 100% некоректний результат, тоді як з перикардialною рідиною лише 27%. **Висновки.** Результати досліджень показали, що гемолізована кров може суттєво вплинути на достовірність та інтерпретацію досліджуваних показників біохімічного маркера Тропоніна І, із застосуванням імунохроматографічних тестів. В таких випадках доведена доцільність відбирання перикардialної рідини як альтернативного матеріалу, який менше схильний до гниття, що не поступається цінністю в діагностиці асфіктичного стану при насильницькій смерті (механічна асфіксія) та проведенні диференціальної діагностики у випадках ненасильницької смерті (гостра та хронічна ішемічна хвороба серця).

**Ключові слова:** асфіктичний стан, ураження міокарда, Тропонін І, перикардialна рідина, гнилісні зміни.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР «Судово-медичне обґрунтування асфіктичного генезу смерті за Тропоніном І, як маркера ушкодження міокарду, при деяких видах механічної асфіксії», № державної реєстрації 0121U10393.

**Вступ.** Однією з важливих задач в обґрунтуванні причини смерті від механічної асфіксії є виявлення характерних ознак, які розвиваються в організмі під час вмирання. Якщо виявлення видових ознак, що вказують на індивідуальний характер конкретного виду механічної асфіксії, не викликає сумнівів в діагностиці, то виявлення ознак асфіктичного стану потребує пошуку нових методів їх об'єктивізації [1, 2]. Доказова складність загальноасфіктичних ознак в діагностиці механічної асфіксії полягає в тому, що наряду з їх численністю, жодна з них не є постійною, оскільки, утворення їх залежить від таких факторів, як особливості організму, перебіг асфіктичного стану, швидкість вмирання і що саме основне – сама причина смерті, адже зазначені ознаки можуть проявлятися у випадках швидкоплинної смерті [3-6].

Наряду з комплексом морфологічних, візуально виявляємих, та гістологічних показників, які супроводжують процес вмирання при механічній асфіксії, дедалі більшої уваги приділяють біохімічним методам дослідження. Наразі доведено, що з розвитком асфіктичного стану з'являється вміст низки біологічно активних речовин; відбувається розвиток катехоломінових уражень міокарду, наявність яких вказує на розвиток асфіктичних змін у серцевому м'язі і корельює з причиною смерті. Все це вказує на можливість подальших пошуків біохімічних показників, які доводять наявність асфіктичного стану. Одними з таких є використання маркерів ушкодження міокарда, до яких відносять тропоніновий комплекс з його субодиницями (TnI, TnT, TnC) [7-11].

Проте, результати біохімічних досліджень залежать від преаналітичних факторів і одним з таких є забір матеріалу від трупів з проявами аутолітичних та гнильних змін. За несприятливих умов перебування трупа вже після першої доби в судинному руслі розмножуються колонії бактерій, що призводить до зсуву реакції середовища в кислий бік з внутрішньосудинним гемолізом та злиття крові в гомогенну масу, що робить її недоступною або непридатною для використання.

Клінічні дослідження науковців довели, що гемолізована кров суттєво впливає на достовірність результатів аналізу та інтерпретації біохімічних показників. Ці причини дають підстави пошуку альтернативних підходів в біохімічному дослідженні матеріалів трупа у виявленні цінних показників [12-19].

**Метою роботи.** Проведення якісного скринінгового аналізу вмісту біохімічного маркера ушкодження міокарду (Тропонін І) у крові та перикардialній рідині від трупів з початковими проявами гнилісних змін як діагностичного критерію асфіктичного стану у випадках смерті від механічної асфіксії, гострої та хронічної ішемічної хвороби серця.

**Матеріал та методи дослідження.** Для виявлення біохімічного маркера ушкодження

міокарду (субодиниці тропонінового комплексу: Тропоніна I) досліджували кров та перикардіальну рідину 193 померлих осіб, серед яких насильницька смерть спостерігалася в 92 випадках та ненасильницька – в 101 випадку; з них, крім того, у 74 померлих були початкові прояви гнильних змін, серед яких насильницька смерть спостерігалася в 30 випадках та ненасильницька – в 44 випадках, гемолізовану кров та перикардіальну рідину з цих трупів в подальшому центрифугували на 2000 об./хв. протягом 15 хв. Гнильні зміни трупа представлені у вигляді: брудно-зеленкуватого забарвлення шкірних покривів правої здухвинної ділянки, гнилісної венозної сітки ділянок надпліч, внутрішньої поверхні стегон, брудно-зеленкувато-фіолетових трупних плям, а давність настання смерті за динамометрією трупних плям становила більше 48 годин, що вказує на стадію імбібіції.

Для визначення якісного вмісту біохімічного маркера ушкодження міокарду (субодиниці тропонінового комплексу: Тропоніна I) використовували швидкий імунохроматографічний тест прямого зв'язування для візуального визначення антигену Тропоніна I у зразках цільної крові або сироватки із застосуванням «сендвіч-метод» подвійних антитіл [20].

**Результати дослідження та їх обговорення.** В ході роботи, насамперед, нас цікавило можливість дослідження та достовірність результатів проведеного аналізу матеріалу відібраного від трупів з проявами гнильних змін. Відібрана кров у 74 зразках мала бурувато-червоне забарвлення та густу, в'язку консистенцію, яка при додаванні у лунку тест-касети, змішавшись з буферним розчином, слабо абсорбувалась капілярним методом. Отримані результати дослідження крові від трупів з ознаками гнильних змін умовно розділилися на дві групи: 27 зразків показали, що тест вважається недійсним (рис. 1), в групі II тест-касети 5-6 вказують на відсутність контрольної «С» та тестової ліній «Т», що вважається недійсним тестом, та 47 зразків, в яких проявлені контрольні лінії «С» та нерозбірливо проявлені тестові лінії «Т» в групі III тест-касет 7-8 вказують на сумнівно-негативний тест. При спробі даних зразків крові центрифугувати на 2000 об./хв. протягом 15 хв., отримано незначну кількість рідкої фракції крові рожевого кольору та в'язкої консистенції, якої недостатньо було для проведення дослідження.

У тих же об'єктах були відібрані зразки перикардіальної рідини, яка характеризувалася забарвленням від світло-солом'яного до жовтувато-рожевого, подекуди, з включенням краплин жиру. При проведенні дослідження на виявлення Тропоніна I швидким імунохроматографічним тестом, результати 74 зразків перикардіальної рідини умовно розділилися на три групи: 20 зразків показали, що тест вважається недійсним; 23 зразки вказали тест негативним, в яких проявлені контрольні лінії «С» та відсутні тестові лінії «Т»; 31 - вказали тест позитивним (рис. 1) група I, тест-касети 1-4 з проявленням контрольними «С» та тестовими «Т» лініями, здебільшого у тих зразках крові, які вказали сумнівно-негативні результати.

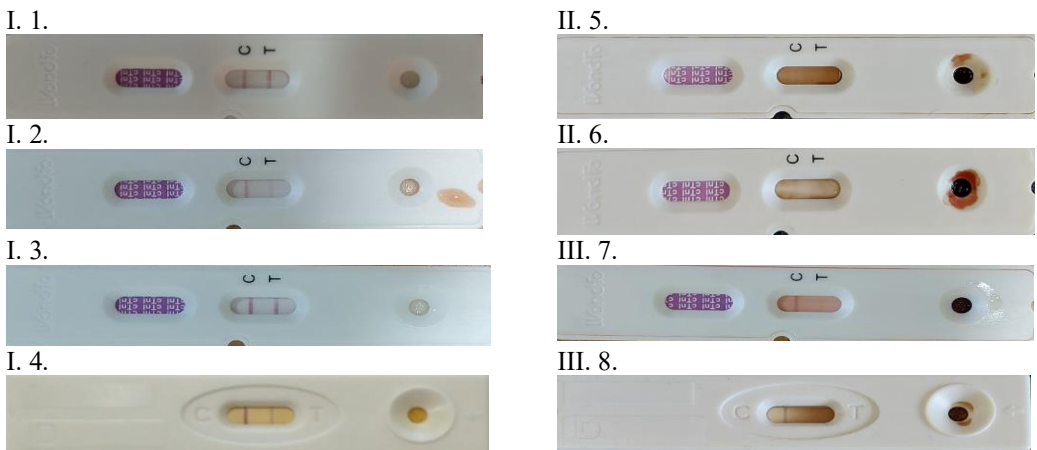


Рис 1. Якісні показники вмісту Тропоніна I в крові (5-8) та перикардіальній рідині (2-4) померлих від механічної асфіксії та ішемічної хвороби серця

В таблиці 1 наведені результати виявлення Тропоніна І швидким імунохроматографічним тестом, шляхом розподілу між зразками крові та перикардіальної рідини. З таблиці видно, що в проведених тестах зразки з кров'ю показали у 100% некоректний результат, тоді як з перикардіальною рідиною лише 27% результат був недійсний.

Таблиця 1

Результати тестів	Кров	Перикардіальна рідина
позитивний	-	31
сумнівно-негативний	47	-
негативний	-	23
недійсний	27	20

**Висновки.** Таким чином, результати досліджень показали, що гемолізована кров може суттєво вплинути на достовірність та інтерпретацію результатів досліджуваних показників біохімічного маркера Тропоніна І із застосуванням імунохроматографічного тесту. В таких випадках, коли наявні ознаки гнильних змін на трупі доведена доцільність відбирання перикардіальної рідини як матеріалу, який менше схильний до гниття, що не поступається цінністю в діагностиці асфіктичного стану при насильницькій смерті внаслідок механічної асфіксії.

**Перспективи подальших досліджень.** Дослідження дозволять доповнити та об'єктивізувати визначення наявності асфіктичного стану у померлих від механічної асфіксії.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

**Джерело фінансування.** Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

#### Література/References:

1. Simović AM, Kosutić JLj, Prijić SM, Knezević JB, Vujić AJ, Stojanović ND. The role of biochemical markers as early indicators of cardiac damage and prognostic parameters of perinatal asphyxia. *Vojnosanit Pregl.* 2014; 71: 149–155. doi: 10.2298/vsp1402149s
2. Zhou WJ, Yu F, Shi J, Yang H, Zou SJ, Jiang YM. Serum levels of cardiac troponin I in asphyxiated neonates predict mortality. *Clin Lab.* 2016; 62: 1427–1434. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.151130
3. Montaldo P, Rosso R, Chello G, Giliberti P. Cardiac troponin I concentrations as a marker of neurodevelopmental outcome at 18 months in newborns with perinatal asphyxia. *J Perinatol.* 2014; 34: 292–295. doi: 10.1038/jp.2014.1
4. Rahimi R, Dahili ND, Anuar Zainun K, Mohd Kasim NA, Noor S. Post mortem troponin t analysis in sudden death: Is it useful? *Malays J Pathol.* 2018; 40: 143–148.
5. Batalis NI, Marcus BJ, Papadea CN, Collins KA. The role of postmortem cardiac markers in the diagnosis of acute myocardial infarction. *J. Forensic Sci.* 2010; 55: 1088–1091.
6. Sapouna R, Gourgiotis D, Athanaselis S, Papadodima S, Spiliopoulou C. Diagnostic value of cardiac troponin i in postmortem diagnosis of myocardial infarction. *Am J Forensic Med Pathol.* 2013; 34: 139–141. doi: 10.1097/PAF.0b013e3182880aa1
7. Carvajal-Zarrabal O, Hayward-Jones PM, Nolasco-Hipolito C, Barradas-Dermitz DM, Calderon-Garciduenas AL, Lopez-Amador N. Use of cardiac injury markers in the postmortem diagnosis of sudden cardiac death. *J Forensic Sci.* 2017; 62: 1332–1335.
8. Beausire T, Faouzi M, Palmiere C, Fracasso T, Michaud K. High-sensitive cardiac troponin hs-tnt levels in sudden deaths related to atherosclerotic coronary artery disease. *Forensic Sci Int.* 2018; 289: 238–243.
9. Makhanova B, Toksanbayeva GT, Chumbalova AS, Asanova GZH. Kardiomarkery u bol'nykh IBS [Cardiomarkers in patients with coronary artery disease]. *Vestnik KazNMU.* 2013; 4(1): 128-129. [Russian]

10. Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, Li DR, Zhao D, Kamikodai Y, et al. Postmortem cardiac troponin t levels in the blood and pericardial fluid. Part 2: Analysis for application in the diagnosis of sudden cardiac death with regard to pathology. *Leg Med.* 2006; 8: 94–101. doi: 10.1016/j.legalmed.2005.10.003
11. Cao Z, Jia Y, Zhu B. Bnp and nt-probnp as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 1820. doi: 10.3390/ijms20081820
12. Lippi G., Salvagno G.L., Montagnana M., Brocco G., Guidi G.C. Impact of hemolysis on routine clinical biochemical tests. *Klin Chemical Laboratory Med.* 2006; 44(3):311–316. doi: 10.1515/CCLM.2006.054.
13. Koseoglu M, Khur A, Atay A, Chuhadar S. Effect of hemolysis interference on routine biochemical parameters. *Biochim Med (Zagreb)* 2011; 21 (1): 79–85. doi: 10.11613/bm.2011.015.
14. Agarwal S, Vargas G, Nordstrom S, Tam E, Buffone GJ, Devaraj S. Impact of hemolysis, jaundice and lipemia on routine pediatric clinical chemistry tests. *Klin Chim Akta.* 2015; 438: 241–245. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.008.
15. Yanagisawa Y, Isobe K, Naito A, Ishijima M, Nanmoku T, Yamamoto T, Suzuki E, Kawakami Y. Effect of in vitro hemolysis on 80 different laboratory tests. *Klin Laboratory.* 2017; 63(2):219–226. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160305.
16. Cao Z, Jia Y, Zhu B (2019) BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers of cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *Int J Mol Sci* 20(8):1820. 10.3390/ijms20081820.
17. Jia Y, Wang T, Tian M, Xue J, Xiao Y, Cao Z, Zhu B. Experimental study on the effect of hemolytic pericardial fluid on the detection of NT-proBNP. *Chin J. Forensic Examiner.* 2019; 34 (04): 349–353. doi: 10.13618/j.issn.1001-5728.2019.04.006.
18. Jia Y, Tian M, Wang T, Wu X, Zhu B, Cao Z. Evaluation of postmortem serum urea by ultrafiltration of hemolyzed blood. *J Forensic Science.* 2020; 65(5):1761–1766. doi: 10.1111/1556-4029.14474.
19. Tate J, Ward G. Interference in immunoassays. *Clin Biochem Ed.* 2004; 25 (2): 105–120.
20. Інструкція із застосування швидкого тесту in vitro на виявлення Тропоніна I – Wondfo [Instructions for the use of rapid in vitro test for the detection of Troponin I - Wondfo]. [Ukrainian]. Available from: <http://www.wondfo.com.cn>.

Робота надійшла в редакцію 25.01.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.89-009-092:616.831-005.4

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967645>

Ж. Г. Слободян, І. В. Савицький

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ КОМОРБІДНОЇ З ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ПРИ ПРОФІЛАКТИЧНОМУ ВВЕДЕННІ РЕСВЕРАТРОЛУ ТА МЕЛАТОНІНУ****Authors' Information**Слободян Жанна Григорівна –<https://orcid.org/0009-0000-1608-3216>Савицький Іван Володимирович –<https://orcid.org/0000-0002-5841-9993>

**Summary.** Slobodyan Zh. H, Savytskyi I. V. **PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF PREVENTION OF COMORBID CEREBRAL ISCHEMIA WITH ANXIETY-DEPRESSIVE POSITIONS WITH PROPHYLACTIC ADMINISTRATION OF RESVERATROL AND MELATONIN.** - *International Academy of Ecology and Medicine, Kyiv; e-mail: [prof\\_s.i.v@ukr.net](mailto:prof_s.i.v@ukr.net)*. In the case of prevention of ischemic conditions of the brain, in addition to thrombolytic therapy, it is advisable to prescribe drugs with neuroprotective and antioxidant effects. The goal is to study the effect of prophylactic administration of resveratrol and melatonin on the characteristics of behavioral reactions in rats under conditions of ischemic stroke comorbid with anxiety-depressive disorders. Research materials and methods. The research was carried out on 30 white sexually mature male rats, which were divided into 3 groups: 1 group - rats with simulated ischemic stroke and anxiety-depressive disorders, 2-3 groups - animals that were preemptively injected with resveratrol and melatonin in conditionally effective doses for 20- and 40 days, respectively. Reproduction of ischemic stroke in rats was carried out according to E. Z. Longa. To study the pathophysiological links of anxiety-depressive disorders, a model of reserpine-induced depression in rats was chosen. To evaluate the experimental behavioral models of depression, the following tests were used: "open field", "hanging by the tail", "swimming with a load" and "elevated cross-shaped maze".

**Key words:** ischemic stroke, anxiety-depressive disorders, comorbidity, correction.

**Реферат.** Слободян Ж. Г., Савицький І. В. **ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ КОМОРБІДНОЇ З ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ПРИ ПРОФІЛАКТИЧНОМУ ВВЕДЕННІ РЕСВЕРАТРОЛУ ТА МЕЛАТОНІНУ.** У випадку профілактики ішемічних станів головного мозку окрім тромболітичної терапії доцільним є призначення препаратів із нейропротекторною та антиоксидантною дією. **Мета**– дослідження впливу профілактичного введення ресвератролу та мелатоніну на особливості поведінкових реакцій у щурів за умов ішемічного інсульту коморбідного з тривожно-депресивними розладами. **Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проводили на 30 білих статевозрілих щурах-самцях, які були розподілені на 3 групи: 1 група – щури із змодельованим ішемічним інсультом та тривожно-депресивними розладами, 2-3 групи – тварини, яким превентивно вводили ресвератрол та мелатонін в умовно-ефективних дозах протягом 20-и та 40-а діб відповідно. Відтворення ішемічного інсульту у щурів проводили за E. Z. Longa. Для вивчення патофізіологічних ланок тривожно-депресивних розладів обрано модель резерпін-індукованої депресії у щурів. Для оцінки експериментальних поведінкових моделей депресії використані тести: «відкрите поле», «підвішування за хвіст», «плавання з навантаженням»

та «піднесений хрестоподібний лабіринт». **Результати дослідження.** Встановлено, що застосування корекції протягом 20-ти діб не призводить до поліпшення церебральної функції при моделювання ішемічного інсульту на тлі тривожно-депресивних розладів, що підтверджувалося показниками всіх проведених тестів. Введення ресвератролу та мелатоніну протягом 40 діб до початку моделювання коморбідної патології вірогідно впливало на показники поведінкових тестів, що вказувало на зменшення проявів депресивності та підвищення фізичної витривалості у експериментальних тварин. Високу ефективність профілактичного введення антиоксиданту та мелатоніну можна пояснити властивістю ресвератролу покращувати когнітивну та цереброваскулярну функції.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, тривожно-депресивні розлади, коморбідність, корекція.

**Вступ.** Інсульт головного мозку є найважливішою проблемою сучасного людства, мільйони людей щороку стають жертвами цієї недуги. Незважаючи на масштабні дослідження в цій галузі, досі існує недостатня кількість інформації щодо патофізіології ішемічного інсульту коморбідного із тривожно-депресивних розладів (ТДР) [4, 7, 8, 9]. Одним із перспективних напрямків галузі практичної охорони здоров'я є впровадження превентивних заходів як одних із основних стратегій попередження ускладнення коморбідних станів, а також їх контрольоване прогнозування. У випадку профілактики ішемічних станів головного мозку окрім тромболітичної терапії доцільним є призначення препаратів із нейропротекторною та антиоксидантною дією. Саме тому актуальність введення запропонованої профілактичної комбінації ресвератролу та мелатоніну не викликає сумнівів.

Тому **метою нашого дослідження** було дослідження впливу профілактичного введення ресвератролу та мелатоніну на особливості поведінкових реакцій у щурів за умов ішемічного інсульту коморбідного з ТДР.

**Матеріали та методи дослідження.** Вивчення особливостей поведінкових реакцій у щурів при профілактичному введенні ресвератролу та мелатоніну ґрунтувався на аналізі показників тесту «відкритого поля», «підвішування за хвіст», «піднесений хрестоподібний лабіринт» та «плавання з навантаженням». З цією метою тваринам до моделювання коморбідної патології протягом 20 та 40 діб вводили ресвератрол та мелатонін з урахуванням перерахунку доз.

Тварини були розподілені на 3 групи (по 10 тварин в кожній групі): 1 група – щури із змодельованим ішемічним інсультом та ТДР, 2-3 групи – тварини, яким превентивно вводили ресвератрол та мелатонін в умовно ефективних дозах протягом 20-и та 40-а діб відповідно. Ресвератрол – природний біофлавоноїд, виділеним із винограду та виноградних кісточок – вводили внутрішньошлунково дозою 1500 мг/кг маси тварини. Мелатонін – як універсальний препарат використовують для лікування захворювань, патогенез яких характеризується багатофакторністю, клінічно – широким поліморфізмом, а перебіг супроводжується явищами десинхронозу – вводили внутрішньошлунково дозою 10 мг/кг.

Відтворення ішемічного інсульту у щурів проводили за допомогою моделі ендovasкулярної оклюзії середньої мозкової артерії (фокальна ішемія) за E. Z. Longa. Для поглибленого вивчення патофізіологічних ланок ТДР було обрано модель резерпін-індукованої депресії у щурів.

Для оцінки експериментальних поведінкових моделей депресії на лабораторних щурах були використані наступні тести [1].

Тест «Відкрите поле». Прилад для тесту відкрите поле представляє собою білу квадратну платформу на ніжках розмірами: 60×60 см (довжина×ширина), борти висотою 30 см. Підлога платформи розділена на 16 однакових квадратів (15×15 см) із отворами діаметром 4 см у центрі кожного квадрата. Впродовж 3 хв спостереження реєстрували наступні параметри поведінки тварин: кількість перетнутих квадратів, обстежених отворів, вертикальних стійок, актів ґрумінгу, фекальних болюсів, уринацій [1].

Тест «Піднесений хрестоподібний лабіринт» використовували з метою вивчення

тривожності у щурів. Прилад складається з двох відкритих скляних «рукавів» розміром 50×10 см та двох розміщених навхрест непрозорих закритих «рукавів» розміром 50×10×10 см, які зверху накриваються непрозорими панелями. Тварин перед дослідженням витримували в затемненому місці протягом 5 хв, надалі розміщували в центрі лабіринту («зона прийняття рішення»), головою до одного з відкритих рукавів. Протягом 5 хв реєстрували латентний час входу до темного рукава, кількість відвідувань темних та світлих рукавів, центрального майданчика, кількість фекальних болюсів та уринацій. За індивідуальним протоколом дослідження тварини розраховували загальний час перебування в освітлених та затемнених частинах лабіринту протягом 5 хв, кількість переходів між рукавами, час перебування в «зоні прийняття рішення» [1].

Тест «Підвішування за хвіст»: щурів атравматично фіксували за хвіст тканинним пластиром до штативу з відстанню від голови тварини до столу 50 см, протягом 5 хв реєстрували час активних рухів і пасивного зависання – маркера депресивної поведінки, а також додаткові показники – латентний час першого епізоду іммобільності, кількість епізодів [1].

За тестом «Плавання з навантаженням» 10 % маси тіла, що відповідає анаеробному рівню навантаження, вивчали фізичну витривалість тварин. Для цього наповнювали басейн догінною водою для її додаткової газациї. При тривалому (3 дні) відстоюванні розчинене у воді повітря вивільняється, що дозволяє уникнути впливу сорбованого на шерсті тварин повітря на плавучість. Температура води +22°C, глибина 50 см, відстань від води до бортів 20 см, що унеможливило вистрибування щурів з басейну. До кореня хвоста гумовою лігатурою прикріплювали вантаж. Реєстрували час плавання до виснаження, маркером якого було занурення щурів з головою під воду з неможливістю спливи протягом 10 с [1].

Робота з тваринами проводилася відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджується з положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986 р.), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р. [3].

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

**Результати та їх обговорення.** При дослідженні тесту «відкритого поля» встановлені вірогідні зміни всіх показників даного тесту як у другій групі тварин, так і в третій групі (табл. 1).

Варто зазначити, що вірогідна різниця спостерігалася також між двома групами тварин, яким профілактично до початку моделювання патологій, вводили ресвератрол та мелатонін протягом 20-ти та 40-а діб.

Наступним етапом нашої роботи було вивчення показників депресивності щурів в іммобілізаційному тесті Порсолта за наступними критеріями: загальний час іммобільності, латентний період першого зависання, кількість епізодів іммобільності та середня тривалість одного епізоду. Вивчення показників тесту проводили на 1-у, 4-у, 7-у та 10-у добу від початку моделювання коморбідної патології.

У щурів зі змодельованим ішемічним інсультом на тлі ТДР показники «підвішування за хвіст» вірогідно відрізнялися від аналогічних результатів в інтактних тварин у всі терміни спостереження, однак найбільш виражений рівень депресивності відмічався в даній групі на 10-у добу (табл. 2).

У щурів другої групи відмічалось вірогідне зниження часу загальної іммобільності, латентного періоду первинного зависання, середня тривалість одного епізоду іммобільності у всі терміни спостереження порівняно із першою групою тварин (неліковані щури). Показник кількості епізодів іммобільності вірогідно не відрізнявся відносно щурів 1-ї групи.

Таблиця 1

**Вивчення показників тесту «відкритого поля» у експериментальних тварин із ішемічним інсультом та тривожно-депресивними розладами на тлі профілактичного введення ресвератролу та мелатоніну ( $X \pm S_x$ )**

Показник	Експериментальні групи тварин		
	1 група (n=10)	2 група (n=10)	3 група (n=10)
Кількість перетнутих квадратів	3,2±0,6	15,6±1,2*	21,4±2,8#
Кількість обстежених отворів	1,3±0,4	3,4±0,9*	5,6±1,1#
Кількість вертикальних стійок	1,5±0,2	4,1±1,1*	7,2±1,2#
Сума показників орієнтовно-дослідницької діяльності	2,8±0,5	6,7±1,2*	14,3±1,8#
Кількість актів гурміну	0,8±0,1	1,1±0,4*	1,6±0,7#
Кількість дефекацій (болгоси)	2,4±0,7	1,2±0,5*	1,6±0,5#
Кількість уринацій	0,1±0,04	0,4±0,05*	0,8±0,1#
Сума показників емоційних реакцій	2,5±0,74	1,8±0,55*	1,6±0,6#

Примітки: 1. n – кількість експериментальних тварин в кожній групі;

2. \* –  $p < 0,05$  порівняно з 1-ю групою тварин;

3. # –  $p < 0,05$  порівняно з 1-ю та 2-ю експериментальними групами.

Таблиця 2

**Вивчення показників тесту «підвішування за хвіст» у експериментальних тварин із ішемічним інсультом та тривожно-депресивними розладами на тлі профілактичного введення ресвератролу та мелатоніну ( $X \pm S_x$ )**

Показник	Експериментальні групи тварин		
	1 група (n=10)	2 група (n=10)	3 група (n=10)
<i>1 доба спостереження</i>			
Загальний час іммобільності, с	135,8±13,0	125,4±11,2*	106,2±12,8#
Латентний період первинного зависання, с	52,1±3,5	46,5±3,4*	44,2±2,6*
Кількість епізодів іммобільності	9,4±1,2	10,8±1,3	11,4±1,5*
Середня тривалість одного епізоду іммобільності, с	17,7±2,5	15,8±1,6*	14,2±1,3*
<i>4 доба спостереження</i>			
Загальний час іммобільності, с	146,8±14,1	131,9±12,6*	127,1±11,8#
Латентний період первинного зависання, с	56,7±4,2	52,3±3,7*	51,8±3,4*
Кількість епізодів іммобільності	9,6±1,1	10,7±1,3	11,6±1,5*
Середня тривалість одного епізоду іммобільності, с	20,3±3,4	15,8±1,2	12,3±1,1#
<i>7 доба спостереження</i>			
Загальний час іммобільності, с	152,4±14,4	141,4±12,3*	121,7±10,7#
Латентний період первинного зависання, с	64,3±4,2	58,2±3,7*	46,9±2,8#
Кількість епізодів іммобільності	8,8±0,9	9,1±0,8	8,6±0,7
Середня тривалість одного епізоду іммобільності, с	24,8±3,0	16,5±2,0*	13,1±1,5#
<i>10 доба спостереження</i>			
Загальний час іммобільності, с	163,6±15,2	155,6±15,0*	143,4±13,2#
Латентний період первинного зависання, с	69,2±4,5	62,5±3,8*	46,3±3,2#
Кількість епізодів іммобільності	8,2±0,8	8,8±0,7	11,4±1,1#
Середня тривалість одного епізоду іммобільності, с	26,1±3,2	22,5±1,8*	18,1±1,6#

Примітки: 1. n – кількість експериментальних тварин в кожній групі;

2. \* –  $p < 0,05$  порівняно з 1-ю групою тварин;

3. # –  $p < 0,05$  порівняно з 1-ю та 2-ю експериментальними групами.

Встановлено вірогідні зміни всіх показників тесту «підвішування за хвіст» між показниками третьої групи та першої групи протягом всіх термінів спостереження. На першу добу вірогідних змін показників (латентний період первинного зависання, кількість епізодів іммобільності, середня тривалість одного епізоду іммобільності) між третьою та другою групами експериментальних тварин не встановлено. Однак у всі інші терміни спостереження всі показники мали вірогідні відмінності порівняно із тваринами, які отримували ресвератрол та мелатонін протягом 20-ти діб.

Таким чином можна стверджувати, що введення ресвератролу та мелатоніну протягом 40-а діб зменшує прояви депресивності у експериментальних тварин.

При вивченні впливу ресвератролу та мелатоніну на показники тесту «піднесений хрестоподібний лабіринт» відмічалися зміни всіх параметрів у тварин, які отримували комбінацію препаратів протягом 20-ти діб, однак вірогідних відмінностей не спостерігалось (табл. 3).

Таблиця 3

**Вивчення показників тесту «піднесений хрестоподібний лабіринт» у експериментальних тварин із ішемічним інсультом та тривожно-депресивними розладами на тлі профілактичного введення ресвератролу та мелатоніну ( $X \pm S_x$ )**

Показник	Експериментальні групи тварин		
	1 група (n=10)	2 група (n=10)	3 група (n=10)
Латентний період входу до темної камери, с	72,5±29,6	66,5±21,3	60,4±18,7*
Час перебування в темних рукавах, с	181,2±30,3	173,5±26,5	151,2±23,4*
Час перебування в освітлених рукавах, с	117,8±12,7	132,1±27,6	141,7±24,5*
Кількість відвідувань темних рукавів	9,0±2,2	8,2±1,6	7,5±1,5*
Кількість відвідувань освітлених рукавів	4,8±0,8	5,6±1,1*	6,0±1,2*

*Примітки:*

1. n – кількість експериментальних тварин в кожній групі;
2. \* –  $p < 0,05$  порівняно з 1-ю групою тварин.

У тварин третьої експериментальної групи латентний період входу до темної камери знижувався ( $p < 0,05$ ) порівняно із 1-ою групою тварин, час перебування в темних рукавах ( $p < 0,05$ ), кількість відвідувань темних рукавів ( $p < 0,05$ ), підвищувався час перебування в освітлених рукавах ( $p < 0,05$ ) та кількість відвідувань освітлених рукавів ( $p < 0,05$ ). Вірогідних відмінностей між другою та третьою експериментальними групами не відмічалось.

Одержані результати вказують на те, що профілактичне введення ресвератролу та мелатоніну вже на 20-у добу має позитивний вплив на показники тесту «піднесений хрестоподібний лабіринт», однак більш виражений превентивний ефект встановлено при 40-денному введенні даної комбінації лікарських засобів.

У нелікованих тварин відмічалось зниження фізичної витривалості в ускладнених умовах функціонування (за умов плавання) (рис. 1).

У групі нелікованих тварин час плавання з навантаженням складав  $6,8 \pm 0,3$  с. У тварин 2-ї та 3-ї експериментальних груп даний показник вірогідно не відрізнявся від даних першої групи, що вказує на відсутність позитивного впливу при тривалому профілактичному введенні ресвератролу та мелатоніну.

Аналіз особливостей поведінкових реакцій щурів вказує на високу ефективність профілактичного введення антиоксиданту та мелатоніну можна пояснити властивістю ресвератролу покращувати когнітивну та цереброваскулярну функції.

За літературними даними відомо, що при застосуванні ресвератролу відмічають усунення нейровегетативних та психоемоційних розладів легкої та середньої важкості. Відомо про використання ресвератролу в пацієнтів в постінсультний період ішемічного

інсульту [6, 9].

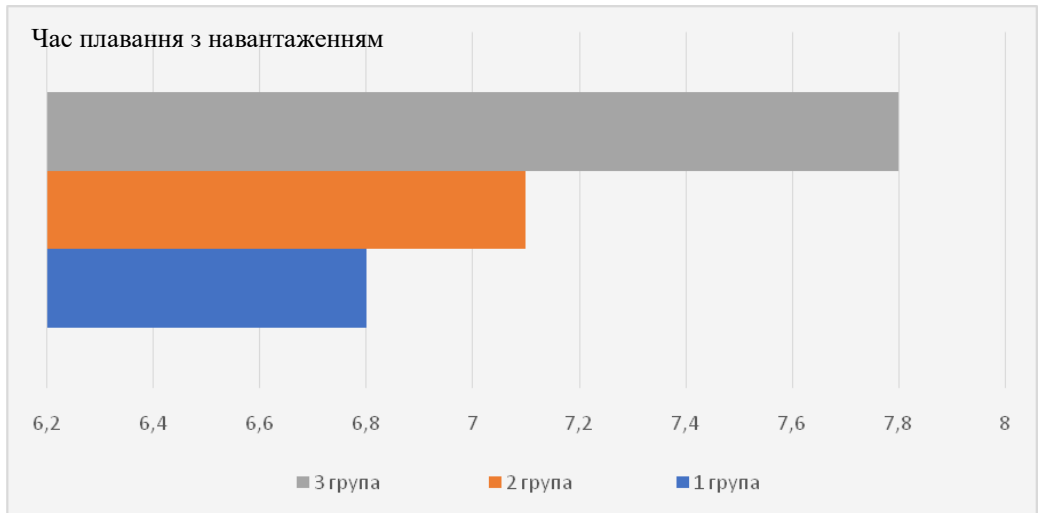


Рис. 1. Вивчення тесту «плавання з навантаженням» на тлі профілактичного введення ресвератролу та мелатоніну (n=10)

*Примітка:* n – кількість експериментальних тварин в кожній групі;

Ефективність посилюється комплексною активністю мелатоніну, оскільки йому притаманний високий антиоксидантний, протизапальний, анальгезуючий та нейропротекторний ефект [4, 5, 9].

**Висновки.** 1. Дослідження особливостей поведінкових реакцій у щурів при профілактичному введенні ресвератролу та мелатоніну дозволило встановити, що застосування корекції протягом 20-ти діб не призводить до поліпшення церебральної функції при моделювання ішемічного інсульту на тлі тривожно-депресивних розладів, що підтверджувалося показниками тесту «відкритого поля», «підвішування за хвіст», «піднесений хрестоподібний лабіринт» та «плавання з навантаженням».

2. Введення ресвератролу та мелатоніну протягом 40 діб до початку моделювання коморбідної патології вірогідно впливало на показники поведінкових тестів, що вказувало на зменшення проявів депресивності та підвищення фізичної витривалості у експериментальних тварин.

3. Високу ефективність профілактичного введення антиоксиданту та мелатоніну можна пояснити властивістю ресвератролу покращувати когнітивну та цереброваскулярну функції.

#### Література:

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України, акад. О. В. Стефанова.- К : Авіценна, 2001. 528 с. [*Preclinical investigation of medicinal properties: method. rec. / per ed. member-corr. NAMS of Ukraine, acad. O. V. Stefanova. - K: Avitsenna, 2001. 528 p.*]

2. Методы статистической обработки медицинских данных: метод. рек. / А. Г. Кочетов, О. В. Лянг, И. В. Жиров и др. М.: РКНПК, 2012. 42 с. [2. *Methods for statistical processing of medical data: method. rec. / A. G. Kochetov, O. V. Lyang, I. V. Zhiron, etc. M.: RKNPK, 2012. 42 p.*]

3. Резніков О. Г., Соловійов А. І., Стефанов О. В. Біотична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації. *Вісник фармакології і фармації*. 2006. № 7. С. 47–61 [*Reznikov O. G., Solovyov A. I., Stefanov O. V. Biotic examination of preclinical and other scientific studies performed on animals: method. recommendations Herald of pharmacology and pharmacy. 2006. No. 7. P. 47–61.*]

4. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Системний тромболізис при ішемічному інсульті (екстрена вторинна (спеціалізована) медична допомога). 2012.

Наказ МОЗ України №602 від 03 серпня 2012 р. [*Unified clinical protocol of medical care. Systemic thrombolysis in ischemic stroke (emergency secondary (specialized) medical care). 2012. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 602 of August 3, 2012*].

5. Andrabi S. S., Parvez S., Tabassum H. Melatonin and Ischemic Stroke: Mechanistic Roles and Action. *Advances in pharmacological sciences*. 2015. Vol. 2015. P. 384750.

6. Effect of Melatonin on Endoplasmic Reticulum-Mitochondrial Crosstalk in Stroke / N. Abolhasanpour, S. Alihosseini, S. Golipourkhalili et al. *Archives of medical research*. 2021. Vol. 52 (7). P. 673–682.

7. Feigin V. L., Norrving B., Mensah G. A. Global burden of stroke. *Circulation Research*. 2017. Vol. 120 (3). P. 439–448.

8. Feske S. K. Ischemic stroke. *The American journal of medicine*. 2021. Vol. 134 (12). P. 1457–1464.

9. Ischemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences / N. A. Maaijwee, L. C. Rutten-Jacobs, P. Schaapsmeeders et al. *Nature reviews. Neurology*. 2014. Vol. 10 (6). P. 315–325.

10. Hypnotic and Melatonin/Melatonin-Receptor Agonist Treatment in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. M. McGowan, D. S. Kim, M. de Andres Crespo et al. *CNS drugs*. 2022. Vol. 36 (4). P. 345–363.

11. Pathophysiology of Ischemic Stroke: Noncoding RNA Role in Oxidative Stress / Z. Su, Y. Ye, C. Shen et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2022. Vol. 2022. e5815843.

#### **Внесок автора (-ів)/ authors' contribution**

Концептуалізація, методологія; формальний аналіз, курування даних – Савицький І.В  
Написання статті: статистична обробка матеріалів – Слободян Ж. Г.

Всі автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

#### **Фінансування /Funding**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

#### **Висновок комісії по біоетиці/Institutional Review Board Statement**

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України» (протокол № 4 від 16.05.2023 р.)

#### **Конфлікт інтересів /Conflicts on Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 05.01.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

О. Л. Апфельханс, П. М. Матюшенко

## ЗМІНИ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ У ЩУРІВ В ТЕСТІ «ВІДКРИТЕ ПОЛЕ» ПРИ ХРОНІЧНОМУ НЕПЕРЕДБАЧУВАНОМУ СТРЕСІ ПРИ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ МОНОАМІНЕРГІЧНИХ НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ

Одеський національний медичний університет

### Authors' information

Апфельханс О.Л. <https://orcid.org/0000-0003-4001-5242>

Матюшенко П.М. <https://orcid.org/0000-0002-5792-5624>

**Summary.** Appelhans O. L., Mathyshenko P. M. **CHANGES OF RATS MOTOR ACTIVITY IN THE “OPEN FIELD” TEST IN CONDITIONS OF CHRONIC UNPREDICTABLE STRESS WITH MONOAMINERGIC NEUROTRANSMITTER SYSTEMS ACTIVITY MODULATION.** - *Odessa National Medical University*; e-mail: [mfn@ukr.ne](mailto:mfn@ukr.ne). The human body is constantly exposed to stress factors of different etiologies, which significantly overloads the stress-providing functional activity and limits the stress-limiting functional activity. Stress chronization together with organism chronic excessive stimulation stress factors should form a certain internal response. Motor activity dysfunctions are characteristic for stressful situations. The purpose of the work was to investigate the influence of serotonergic, dopaminergic and adrenergic neurotransmitter systems functional activity modulation on the rats' motor activity expression in the “open field” test in conditions of chronic unpredictable stress. The experiments were performed in chronic conditions on a model of chronic unpredictable stress. Before the chronic unpredictable stress modelling in rats, the activity of the serotonergic, dopaminergic and noradrenergic neurotransmitter systems was activated and inhibited using the pharmacological drugs, after which the animal's motor activity was studied in the “open field” test throughout 21 days. It has been proven that chronic unpredictable stress contributes to both vertical and horizontal locomotor activity decrease in rats. Horizontal and vertical motor activity restoration in stressed rats occurs after both serotonergic and dopaminergic neurotransmitter systems activation. The registered changes in the motor activity of rats in conditions of chronic unpredictable stress were recorded on the 21<sup>st</sup> day of the trial. The authors consider the obtained data to be an experimental background of the need to take into account neurotransmitter changes when developing complex pathogenetic therapy for stress-related movement disorders.

**Key words:** chronic unpredictable stress, motor activity, serotonergic system, dopaminergic system, noradrenergic system, monoaminergic neurotransmitter systems, pathophysiological mechanisms

**Реферат.** Апфельханс О. Л., Матюшенко П. М. **ЗМІНИ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ У ЩУРІВ В ТЕСТІ «ВІДКРИТЕ ПОЛЕ» ПРИ ХРОНІЧНОМУ НЕПЕРЕДБАЧУВАНОМУ СТРЕСІ ПРИ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ МОНОАМІНЕРГІЧНИХ НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ** Вплив на організм людини різних за етіологією стресових чинників відбувається постійно, що суттєво навантажує функціональну активність стрес-забезпечуючих систем організму та обмежує функціональну активність стрес-лімітуючих систем. Хронізація стресового процесу та хронічне надмірне збудження організму стресовими чинниками має сформувати в ньому будь-яку реакцію у відповідь. Порушення моторної активності є характерним для стресових ситуацій. Метою роботи було дослідження впливу модуляції функціональної активності серотонінергічної,

дофамінергічної та адренергічної нейромедіаторних систем на вираженість моторної активності щурів в тесті «відкрите поле» за умов хронічного непередбачуваного стресу. Дослиди проведені за умов хронічного експерименту на моделі хронічного непередбачуваного стресу. До початку відтворення хронічного непередбачуваного стресу у щурів введенням фармакологічних сполук досягали активації та пригнічення активності серотонінергічної, дофамінергічної та норадренергічної нейромедіаторних систем, після чого протягом 21 доби досліджували моторну активність тварин в тесті «відкрите поле». Доведено, що хронічний непередбачуваний стрес спричиняє в щурів зменшення показників вертикальної та горизонтальної локомоторної активності. Відновлення показників горизонтальної та вертикальної моторної активності стресованих щурів відбувається після активації серотонінергічної та дофамінергічної нейромедіаторних систем. Відзначені зміни рухової активності щурів за умов хронічного непередбачуваного стресу були зареєстровані на 21-й добі досліду. Автори вважають отримані дані експериментальним підґрунтям, яке слід враховувати при намаганні розробки комплексної патогенетичної терапії стресових рухових порушень.

**Ключові слова:** хронічний непередбачуваний стрес, моторна активність, серотонінергічна система, дофамінергічна система, норадренергічна система, моноамінергічні нейромедіаторні системи, патофізіологічні механізми

Вплив на організм людини різних за етіологією стресових чинників відбувається постійно, що суттєво навантажує функціональну активність так званих функціональних стрес-забезпечуючих систем організму та обмежує функціональну активність стрес-лімітуючих систем [1-3]. Одними із визначальних особливостей стрес-обумовлених ситуацій, які складаються теперішнім часом, є їх первісна надпорогова інтенсивність та хронічний перебіг [4, 5]. Тобто вже з перших хвилин впливу на біологічний організм стресового чинника відбувається виражена перебудова нейро-гуморальної активності для оперативної відповіді на альтеруюче подразнення [6, 7].

В цьому аспекті нас зацікавили дві основні боки проблеми, яка розглядається. З одного боку, хронізація стресового процесу та хронічне надмірне збудження організму стресовими чинниками має сформувати в організмі будь-яку реакцію у відповідь. І частіше за все такими реакціями є емоційні і, що є негативним за умов хронічного стресу, це формування депресивного типу поведінки [8]. При цьому ми розуміємо складнощі експериментального відтворення подібного фізіологічного стану, якому за фундаментальними визначеннями вже притаманні всі властивості патологічного стану. Тому для адекватного експериментального дослідження нейропатологічних механізмів хронічного стресу обрали модель хронічного непередбачуваного стресу, яка дозволяє відтворити саме депресивний різновид поведінкових реакцій тварин за вказаних умов.

З іншого боку, простежуючи емоційний характер відповіді організму на тривалий за часом вплив надмірних за інтенсивністю стресових чинників, ми припускаємо наявність певних змін в утвореннях лімбічної системи мозку, яка детермінує емоційний фон організму [4, 9]. В цьому плані, знову ж таки за фундаментальними уявленнями, ми припускаємо обов'язкову наявність змін активності моноамінергічних нейромедіаторних систем за умов хронічного непередбачуваного стресу [4, 10].

І останнє, що стало передпоилкою для проведення наших досліджень, - це типове та характерне для стресових ситуацій порушення моторної активності, визначення якої традиційно відбувається за допомогою тесту «відкрите поле» [6]. В цьому плані цікавим є взаємообтяжуючий характер перспективних досліджень, оскільки сам по собі тест «відкрите поле» є достатнім стресовим чинником для тварин, зважаючи на наданий незнайомий відкритий простір, і в нашому методологічному підході вже застосовуються тварини з хронічним непередбачуваним стресом. При подібній організації досліджень ми вважаємо ймовірним отримання уявлень стосовно патогенетичній значущості моноамінергічних нейромедіаторних систем у формуванні моторних дисфункцій за умов хронічного непередбачуваного стресу, що до сих пір досліджено недостатньо.

**Метою роботи** є дослідження впливу модуляції функціональної активності серотонінергічної, дофамінергічної та адренергічної нейромедіаторних систем на

вираженість моторної активності щурів в тесті «відкрите поле» за умов хронічного непередбачуваного стресу.

### **Матеріали і методи дослідження**

Експериментальні дослідження проведені на 125 статевозрілих білих щурах-самцях, що утримувалися на стандартній дієті виварію. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводилися відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про Захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичним рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами.

Для активації та пригнічення активності серотонінергічної нейромедіаторної системи (НС) застосовували L-триптофан (L-T; в/очер; 100 мг/кг, протягом 14 діб) та парахлорфеніланін (ПХФ; в/очер; 300 мг/кг, протягом 3 діб), відповідно. Для активації та пригнічення активності дофамінергічної НС вводили депренил (ДП; в/очер; 3 мг/кг, протягом 14 діб) та галоперидол (ГПР; в/очер; 2.5 мг/кг, протягом 3 діб), відповідно. Людиомил (ЛД; в/очер; 20 мг/кг, протягом 14 діб) та  $\alpha$ -метил-паратирозин (МП; в/очер; 80 мг/кг, протягом 3 діб) вводили для активації та пригнічення активності норадренергічної НС [11].

Виділяли наступні групи щурів, до кожної з яких надходили по 9 тварин: 1 – контроль; 2 – щури із ХНС; 3 - L-T + NaCl; 4 - L-T + ХНС; 5 – ПХФ+ NaCl; 6 – ПХФ + ХНС; 7 – ДП + NaCl; 8 – ДП + ХНС; 9 – ГПР + NaCl; 10 - ГПР + ХНС; 11 – ЛД + NaCl; 12 - ЛД + ХНС; 13 – МПТ + NaCl; 14 – МПТ + ХНС.

Після активації/пригнічення активності НС у щурів відтворювали хронічний непередбачуваний стрес (ХНС) за загальноприйнятою методикою протягом 4 тижнів, змінюючи вид стресорного впливу та час його нанесення [12]. Стресорні подразники наносили щурам один раз на добу в різні інтервали часу від 08.00 до 18.00. Особливістю моделі є непередбачуваний характер нанесення стресового впливу протягом 7 діб. На 1-й добі тварин розташовували на підведеному обмеженому сухому майданчику (20×30 см), який містили в центра басейну з холодною водою  $T=8-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 1 год. На 2-й добі тварин іммобілізували в плексігласовому пеналі протягом 1 год. На 3-й добі щурів протягом 5 хв підвішували за шийну складку. На 4-й добі тварин протягом 1 год розташовували клітині з підлогою, залитою холодною водою  $T=8-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . На 5-й добі - депривація їжі та води (на 12 год, з вечора до ранку). На 6-й добі тварин містили в клітині, яку нахилили під кутом  $45^{\circ}$  (на 12 год, з вечора до ранку). На 7-й добі щурів не піддавали стресовому впливу.

Через 1 добу, а також через 7, 14 і 21 доби по закінченню відтворення ХНС в щурів досліджували моторну активність у тесті «відкритого поля», визначаючи кількість пересічених квадратів, утримань вертикальних стійок та зазирань в отвори у підлозі [11].

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням параметричного критерію АНОВА та непараметричного критерію Крушквал-Валіс). Мінімальну статистичну вірогідність визначали при  $p<0.05$ .

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Формування ХНС супроводжувалося вираженою редукцією моторної активності щурів в тесті «відкрите поле» (табл. 1). За таких умов в 2.25 рази зменшувалися показники горизонтальної моторної активності, а також суттєво зменшувалися досліджувані показники вертикальної моторної активності (в усіх випадках  $P<0.001$ ).

Досліджувані показники кількості перетнутих квадратів, а також вертикальних стійок і зазирань до отворів «відкритого поля» у стресованих щурів за умов активації або пригнічення активності серотонінергічної, дофамінергічної та адренергічної НС, не розрізнялися суттєво при порівнянні з аналогічними показниками у стресованих щурів ( $p>0.05$ ).

Аналогічну ситуацію з моторикою стресованих щурів ми реєстрували на 67-й та на 14-й добах досліду, яка характеризувалася вираженою гіполокомоторною активністю за досліджуваними показниками. Модуляція активності моноамінергічних НС також не вплинула на зміну моторної активності стресованих щурів в тесті «відкрите поле» ( $p>0.05$ ).

**Зміни моторної активності щурів з хронічним непередбачуваним стресом в тесті «відкрите поле» за умов модуляції функціональної активності серотонінергічної, дофамінергічної та адренергічної нейромедіаторних систем**

Групи тварин	Досліджувані показники моторної активності в тесті «відкрите поле» (M±m)		
	Кількість пересічених квадратів	Кількість вертикальних стійок	Кількість зазірань в отвори у підлозі
<b>1 доба після відтворення ХНС</b>			
Контроль, n=7	21.6±1.9	6.7±0.6	2.17±0.16
ХНС, n=9	9.6±0.9***	2.1±0.2***	0.55±0.05***
L-T + ХНС, n=9	11.1±1.1**	2.2±0.2***	0.58±0.06***
ПХФ + ХНС, n=9	8.9±0.9***	1.7±0.2***	0.52±0.05***
ДП + ХНС, n=9	10.4±1.1***	1.8±0.2***	0.48±0.05***
ГПР + ХНС, n=9	10.9±1.1**	2.9±0.2***	0.53±0.05***
ЛД + ХНС, n=9	9.3±0.8***	2.3±0.2***	0.51±0.05***
МП + ХНС, n=9	8.7±0.8***	1.6±0.2***	0.46±0.05***
<b>7 доба після відтворення ХНС</b>			
Контроль, n=7	21.6±1.9	6.7±0.6	2.17±0.16
ХНС, n=9	9.8±1.1***	2.4±0.3**	0.50±0.05***
L-T + ХНС, n=9	7.5±0.6***	1.4±0.2***	0.45±0.04***
ПХФ + ХНС, n=9	9.6±0.9***	2.5±0.4***	0.44±0.05***
ДП + ХНС, n=9	8.0±0.6***	1.4±0.2***	0.45±0.04***
ГПР + ХНС, n=9	9.5±0.7***	1.3±0.2***	0.50±0.04***
ЛД + ХНС, n=9	8.6±0.6***	1.5±0.3***	0.55±0.04**
МП + ХНС, n=9	9.3±0.9***	1.8±0.3**	0.48±0.05***
<b>14 доба після відтворення ХНС</b>			
Контроль, n=7	22.8±1.9	5.9±0.6	2.04±0.17
ХНС, n=9	8.7±0.8***	1.7±0.2***	0.48±0.05***
L-T + ХНС, n=9	10.2±0.9**	1.5±0.2***	0.44±0.04***
ПХФ + ХНС, n=9	8.6±0.8***	1.8±0.2***	0.43±0.04***
ДП + ХНС, n=9	9.8±0.9***	1.6±0.2***	0.47±0.05***
ГПР + ХНС, n=9	10.2±1.1**	1.7±0.2***	0.46±0.05***
ЛД + ХНС, n=9	8.9±0.9***	1.4±0.2***	0.43±0.05***
МП + ХНС, n=9	9.2±0.9***	1.3±0.1***	0.51±0.05***
<b>21 доба після відтворення ХНС</b>			
Контроль, n=7	20.8±1.9	5.1±0.5	2.04±0.17
ХНС, n=9	9.8±0.9**	1.2±0.2***	0.43±0.04***
L-T + ХНС, n=9	15.8±1.3#	2.2±0.2** #	0.73±0.07** #
ПХФ + ХНС, n=9	9.3±0.9**	1.4±0.2***	0.38±0.04***
ДП + ХНС, n=9	15.3±1.3#	2.1±0.2** #	0.69±0.06** #
ГПР + ХНС, n=9	9.4±0.9**	1.6±0.2***	0.42±0.04***
ЛД + ХНС, n=9	9.7±0.9**	1.2±0.1***	0.46±0.05***
МП + ХНС, n=9	8.7±0.9***	1.7±0.2***	0.39±0.04***

Примітки: \*\* - P<0,01 і \*\*\* - P<0,001 – вірогідні розбіжності порівняно з відповідними у контрольних щурів (критерій ANOVA).

# - P<0,05 – вірогідні розбіжності порівняно з відповідними у щурів із ХНС (статистичний критерій Крускал-Валіс).

На 21-й добі після відтворення ХНС щури перетнули в середньому 9.8±0.9 квадратів, що виявилось в 2.1 рази менше при порівнянні з контрольним показником (p<0.01). Стресовані щури з активацією серотонінергічної НС перетнули в середньому 15.8±1.3

квадратів, що виявилось на 61% більше при порівнянні з аналогічним показником у стресованих щурів ( $p < 0.05$ ).

Кількість перетнутих квадратів «відкритого поля» у стресованих щурів з активацією дофамінергічної НС виявилась на 56% більше, ніж у щурів зі стресом ( $p < 0.05$ ). Кількість перетнутих квадратів у щурів решти груп була співставною з таким показником у щурів з ХНС ( $p > 0.05$ ).

Аналогічна ситуація склалася при дослідженні вертикальної моторної активності в тесті «відкрите поле». Досліджувані показники у стресованих щурів з активацією серотонінергічної та дофамінергічної нейромедіаторних систем виявилися суттєво більшими, ніж аналогічні показники у стресованих щурів ( $p < 0.05$ ).

Таким чином, отримані дані свідчать про виражені зміни локомоторної активності щурів за умов ХНС. Відзначені моторні дисфункції були виявлені у вигляді знерухомленості щурів, яка характеризувалася зменшенням показників вертикальної та горизонтальної локомоторної активності. Отже, хронічний післястресовий стан тварин характеризується мінімальною кількістю перетнутих квадратів «відкритого поля», а також зроблених вертикальних стійок та зазирань до підлоги «відкритого поля».

Другий блок отриманих нами результатів дозволяє зробити певні висновки стосовно патофізіологічних механізмів моторної дисфункції щурів за умов досліджуваного патологічного стану. Можна чітко простежити виражене покращення показників горизонтальної та вертикальної моторної активності в разі активації серотонінергічної та дофамінергічної НС. При цьому у стресованих щурів з пригніченням активності зазначених НС досліджувані показники були співставні з такими у щурів з ХНС без модуляції активності моноамінергічних НС. Показники кількості перетнутих квадратів, вертикальних стійок і зазирань до отворів «відкритого поля» у стресованих щурів після модуляції активності адренергічної НС виявилися тотожними з аналогічними показниками у стресованих щурів. І останній висновок в цьому блоці отриманих результатів: відзначені вище суттєві локомоторні зміни у щурів з ХНС та модуляцією активності серотонінергічної та дофамінергічної НС при ретельній статистичній обробці були відзначені на 21-й добі дослідіу.

При обговоренні отриманих даних увагу звернемо на таке. Дійсно, за умов стресу різної етіології та генезу доведено знерухомлення людини та тварин [11, 13], що принаймні пояснюється активацією стрес-реалізуючих систем в біологічному організмі [3], вираженим енергетичним дефіцитом [4] та формуванням зовсім іншої домінанти, яка спрямована на пошук шляхів уникнення від дії стресового чинника [4, 6, 9]. За умов відтвореної моделі ХНС зареєстрована гіполокомоторна активність була прогнозованою за фундаментальними уявленнями, оскільки в за вказаних умов до відзначених вище механізмів формування стресового стану додається принаймні ще й гуморальне виснаження [14].

Відштовхуючись від останнього, принциповим результатом вважаємо доведення опосередкування серотонінергічною та дофамінергічною НС моторних порушень при ХНС. Зрозуміло також індиферентну роль норадренергічної НС у формуванні стресової знерухомленості. Для пояснення цієї частини отриманих результатів нагадаємо опосередкування моноамінергічними НС емоційної поведінки, яка детермінується лімбічної системою мозку [13, 14]. Відтворений нами стан ХНС корелює з нестабільним емоційним фоном [15, 16]. Ми сподіваємося, що подальші дослідження дозволять зробити більш детальні висновки стосовно залучення окремих моноамінергічних НС в опосередкування стрес-спричинених змін в організмі, проте, відновлення моторики стресованих щурів внаслідок активації серотонінергічної та дофамінергічної НС можемо пояснити визначною роллю цих НС в м'язовій активності [17, 18].

Резюмуючи, відзначимо, що вважаємо отримані дані в якості експериментального підґрунтя, яке слід враховувати при намаганні розробки комплексної патогенетичної терапії стресових рухових порушень з точки зору ймовірної активації серотонінергічної та дофамінергічної нейротрансмісії в динаміці післястресового стану.

### **Висновки**

1. Хронічний непередбачуваний стрес індукує в щурів виражені зміни локомоторної активності. Стрес-спричинені моторні дисфункції характеризувалися зменшенням

показників вертикальної та горизонтальної локомоторної активності.

2. Хронічний післястресовий стан тварин характеризується мінімальною кількістю перетнутих квадратів «відкритого поля», а також зроблених вертикальних стійок та зазирань до підлоги «відкритого поля»

3. Відновлення показників горизонтальної та вертикальної моторної активності стресованих щурів відбувається після активації серотонінергічної та дофамінергічної нейромедіаторних систем. Відзначені зміни рухової активності щурів за умов хронічного непередбачуваного стресу були зареєстровані на 21-й добі досліджу.

4. Отримані дані вважаємо експериментальним підґрунтям, яке слід враховувати при намаганні розробки комплексної патогенетичної терапії стресових рухових порушень з точки зору ймовірної активації серотонінергічної та дофамінергічної нейротрансмісії в динаміці післястресового стану.

### References/Література

1. Gibson OR, Taylor L, Watt PW, Maxwell NS. Cross-Adaptation: Heat and Cold Adaptation to Improve Physiological and Cellular Responses to Hypoxia. *Sports Med.* 2017; 47(9): 1751–1768.

2. Malgoyre A, Siracusa J, Tardo-Dino P-E, Garcia-Vicencio S, Koulmann N, Charlot K. A basal heat stress test to detect military operational readiness after a 14-day operational heat acclimatization period. *Temperature (Austin)* 2020; 7(3): 277–289.

3. Воробьева Т.М. Системно-биологические аспекты исследования стресса. Стресс и адаптация. Кишинев: Штиинца, 1978: 17. (In Russian). [Vorobyova T.M. *Systemic biological aspects of stress research. Stress and adaptation. Chisinau: Shtiintsa, 1978: 17*]

4. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. *Physiology.* Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.

5. Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation. *Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy.* Ed. by Feng Ru Tang. Singapore : Research Signpost, 2009. 99-120.

6. Вастьянов Р.С., Стоянов А.Н., Бакуменко И.К. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2015: 169. (In Russian). [Vastyanov R.S., Stoyanov A.N., Bakumenko I.K. *Systemic pathological disintegration in chronic cerebral ischemia. Experimental and clinical aspects.* Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2015: 169].

7. Woo E, Sansing LH, Arnsten AFT, Datta D. Chronic Stress Weakens Connectivity in the Prefrontal Cortex: Architectural and Molecular Changes. *Chronic Stress (Thousand Oaks)* 2021; 5: 24705470211029254. Doi: 10.1177/24705470211029254

8. Sliwinski MJ, Freed S, Scott SB, Pasquini G, Smyth JM. Does Chronic Stress Moderate Age Differences in Emotional Well-Being? Testing Predictions of Strength and Vulnerability Integration. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2021; 76(6): 1104–1113.

9. Jankord R, Herman JP. Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1148: 64–73. doi: 10.1196/annals.1410.012

10. Banwinkler M, Theis H, Prange S, van Eimeren T. Imaging the Limbic System in Parkinson's Disease—A Review of Limbic Pathology and Clinical Symptoms. *Brain Sci.* 2022; 12(9): 1248. Doi: 10.3390/brainsci12091248

11. Стоянов О.М., Пулик О.Р., Вастьянов Р.С. Патогенетичне значення центральної моноамінергічної нейротрансмісії в механізмах розвитку моторних дисфункцій та неврологічного дефіциту після легкої черепно-мозкової травми. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2015; 1(51): 100-107. (In Ukrainian). [Stoyanov O.M., Pulyk O.R., Vastyanov R.S. *Pathogenetic significance of central monoaminergic neurotransmission in the mechanisms of development of motor dysfunctions and neurological deficits after mild traumatic brain injury. Scientific Bulletin of Uzhgorod University, "Medicine" series.* 2015; 1(51): 100-107].

12. Papp M, Willner P, Muscat R. An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology*. 1991;104(2):255-259.
13. Schaffer J, Fogelman N., Seo D, Sinha R. Chronic pain, chronic stress and substance use: overlapping mechanisms and implications. *Front Pain Res (Lausanne)* 2023; 4: 1145934. Doi: 10.3389/fpain.2023.1145934
14. Seo D, Rabinowitz AG, Douglas RJ, Sinha R. Limbic response to stress linking life trauma and hypothalamus-pituitary-adrenal axis function. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 99: 38–46.
15. Fang X, Jiang S, Wang J, Bai Yu, Kim CS, Blake D. et al. Chronic unpredictable stress induces depression-related behaviors by suppressing AgRP neuron activity. *Mol Psychiatry*. 2021; 26(6): 2299–2315
16. McEwen BS. *Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress*. Chronic Stress (Thousand Oaks) 2017; 1: 2470547017692328. Doi: 10.1177/2470547017692328
17. Kavanagh JJ, Taylor JL. Voluntary activation of muscle in humans: does serotonergic neuromodulation matter? *J Physiol*. 2022; 600(16): 3657–3670.
18. Zoetmulder M, Nikolic M, Biernat H, Korbo L, Friberg L, Jennum P. Increased Motor Activity During REM Sleep Is Linked with Dopamine Function in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder and Parkinson Disease. *J Clin Sleep Med*. 2016; 12(6): 895–903.

#### **Внесок авторів/ authors' contribution:**

Концептуалізація (Апфельханс О.Л.), методологія (Апфельханс О.Л.), формальний аналіз (Матюшенко П.М.), керування даних (Апфельханс О.Л.), формування висновків (Апфельханс О.Л., Матюшенко П.М.), написання статті (Матюшенко П.М.). Всі автори прочитали й погодились з опублікованою версією рукопису.

#### **Фінансування /Funding:**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

#### **Заява про доступність даних / Data Availability Statement**

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

#### **Подяка /Acknowledgments**

Автори висловлюють подяку за сприяння написанню роботи науковому колективу свого закладу

#### **Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 23.01.2024 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

С. В. Люлько, І. В. Савицький

## ВИВЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІУ ТА ЙОГО ЗАЛУЧЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», м. Київ

### Authors' Information

Люлько Сергій Володимирович – <https://orcid.org/0009-0006-4016-604X>

Савицький Іван Володимирович – <https://orcid.org/0000-0002-5841-9993>

**Summary.** Lul'ko S. V., Savytskyi I. V. **STUDY OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE ENDOTHELIUM AND ITS INVOLVEMENT IN THE PATHOGENESIS OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA**– *International Academy on Ecology and Medicine, Kyiv; e-mail: [prof.s.i.v@ukr.net](mailto:prof.s.i.v@ukr.net)*. Chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia are considered the most common diseases in men of the above age and older. To date, the results of research on changes in the functional activity of the endothelium in benign prostatic hyperplasia are practically absent. **The goal** was to study changes in parameters characterizing endothelial dysfunction in rats with experimental benign prostatic hyperplasia. **Research materials and methods.** The research was conducted on 30 white sexually mature male rats, which were divided into 2 groups: 1 group – intact animals, 2 group – rats with experimental benign prostatic hyperplasia, the model of which was based on sulphiride-induced prostatic hyperplasia. The study of indicators characterizing endothelial dysfunction was carried out according to generally accepted methods. **Research results.** When modelling benign prostatic hyperplasia, a probable decrease in the activity of endothelial NO-synthase by 1.8 times ( $p < 0.05$ ) compared to the data of intact animals and a significant increase in the level of inducible NO-synthase by 2.4 times ( $p < 0.05$ ). It was established that in the group of rats with reproduced benign prostatic hyperplasia, the level of Willebrand factor increased by 1.3 times ( $p < 0.05$ ) compared to intact animals, which indicates damage to the endothelium and exacerbation of the inflammatory reaction of the prostate gland. The increased level of endothelin-1 in rats with simulated pathology is one of the main pathogenetic factors in the development and progression of the pathological process in the prostate gland. **Conclusions.** The increased level of endothelin-1 and Willebrand factor in rats with experimental benign hyperplasia of the prostate gland is one of the main pathogenetic factors in the development and progression of the pathological process in the prostate gland.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, endothelial dysfunction, prostate gland, pathogenetic links.

**Реферат.** Люлько С. В., Савицький І. В. **ВИВЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІУ ТА ЙОГО ЗАЛУЧЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ.** Хронічний простатит та доброякісна гіперплазія передміхурової залози вважаються найбільш поширеними захворюваннями у чоловіків зазначеного віку та більш старшого віку. На сьогодні результати досліджень щодо змін з боку функціональної активності ендотелію при доброякісній гіперплазії передміхурової залози практично відсутні. **Мета** – було вивчення змін показників, що характеризують ендотеліальну дисфункцію у щурів із експериментальною доброякісною гіперплазією передміхурової залози. **Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проводили на 30 білих статевозрілих щурах-самцях, які були розподілені на 2 групи: 1 група – інтактні тварини, 2 група – щури із експериментальною доброякісною гіперплазією

передміхурової залози, модель якого базувалася на сульпірид-індукованій гіперплазії передміхурової залози. Дослідження показників, що характеризують ендотеліальну дисфункцію проводили за загальноприйнятими методиками. **Результати дослідження.** При моделюванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози встановлено вірогідне зниження активності ендотеліальної NO-синтази в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з даними інтактних тварин та значне підвищення рівня індуцибельної NO-синтази в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ). Встановлено, що у групі щурів із відтвореною доброякісною гіперплазією передміхурової залози рівень фактору Віллебранда підвищувався в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно із інтактними тваринами, що свідчить про пошкодження ендотелію та загострення запальної реакції передміхурової залози. Підвищений рівень ендотеліну-1 у щурів зі змодельованою патологією є одним із основних патогенетичних факторів розвитку та прогресування патологічного процесу в передміхуровій залозі. **Висновки.** Підвищений рівень ендотеліну-1 та фактору Віллебранда в щурів з експериментальною доброякісною гіперплазією передміхурової залози є одним із основних патогенетичних факторів розвитку та прогресування патологічного процесу в передміхуровій залозі.

**Ключові слова:** доброякісна гіперплазія передміхурової залози, ендотеліальна дисфункція, передміхурова залоза, патогенетичні ланки.

**Вступ.** Різке зростання реєстрації захворювань передміхурової залози (ПЗ) є реаліями сучасної медичної галузі, особливо увіковій категорії чоловіків після 50 років. Хронічний простатит (ХП) та доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) вважаються найбільш поширеними захворюваннями у чоловіків зазначеного вище та більш старшого віку. Останні дослідження у пацієнтів з ДГПЗ свідчать про наявність ознак запалення в більше ніж 40% випадків. Аналіз бактеріальної колонізації в тканинах ПЗ, при початкових стадіях ДГПЗ також має високу кореляцію із хронічним запаленням [1, 2]. Однак результати досліджень щодо змін з боку функціональної активності ендотелію практично відсутні.

Відомо, що ендотеліальна дисфункція (ЕД) як системний патологічний процес пов'язана з порушенням мікроструктури та секреторної функції ендотеліальних клітин, однією з найбільш значущих тканинних систем судинного русла [2, 3, 4]. Місцем генерації та секреції вазоактивних молекул у судинах є клітини ендотелію, а їх локалізація забезпечує їм ключову роль у регуляції судинного тонуусу та реології крові, визначаючи їх регулюючий вплив на тонус гладких м'язів та структуру судинної стінки і, відповідно, на локальну та системну гемодинаміку [4]. Отже, ЕД є одним з основних факторів, що зумовлюють гіпоксію на клітинному та тканинному рівнях.

**Тому метою нашої роботи** – було вивчення змін показників, що характеризують ЕД у щурів із експериментальною ДГПЗ.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проводили на 30 білих статевозрілих щурах-самцях, які були розподілені на 2 групи:

1 група ( $n=6$ ) – інтактні тварини (щури, які перебували на стандартному водному раціоні та харчуванні);

2 група ( $n=24$ ) – щури із експериментальною ДГПЗ.

З метою детального дослідження патогенетичних ланок ДГПЗ було обрано модель сульпірид-індукованої гіперплазії ПЗ. Дослідження проведені білих нелінійних самців щурів віком 9–11 міс. та середньою масою тіла 320–360 г. Модель сульпірид-індукованої гіперплазії ПЗ відтворювали внутрішньочеревним введенням 5 % розчину сульпіриду дозою 40 мг/кг щоденно впродовж 31 доби. На 32 добу розпочиналося введення препаратів у лікувальному режимі. Виведення тварин усіх груп з експерименту було проведено на 52 добу шляхом швидкої декапітації [5].

Дослідження маркерів ЕД включало вивчення концентрації ендотеліну-1 в крові, активність фактора Віллебранда (фВ) та рівень ендотеліальної та індуцибельної NO-синтази [6].

Концентрацію ендотеліну-1 в крові вивчали з використанням імуноферментних наборів «Ендотелін-1» фірми «Biomedica Gruppe» (Австрія) [6, 7].

Рівень фактора Віллебранда (фВ) досліджували за допомогою набору реагентів

«Віллебранд-тест» (НПО «Ренам) в цитратній плазмі, який базується на здатності фВ викликати аглютинацію тромбоцитів за наявності антибіотика ристоцитину (ристоміцину) [6].

NO-синтазну активність визначали спектрофотометричним методом за приростом вмісту нітриту в реакційній суміші [6].

При роботі з тваринами дотримувалися Міжнародного кодексу медичної етики (Венеція, 1983), «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р.[8]

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

**Результати та їх обговорення.** При моделюванні ДГПЗ встановлено значні зміни рівня як eNOS, так і iNOS (рис. 1).

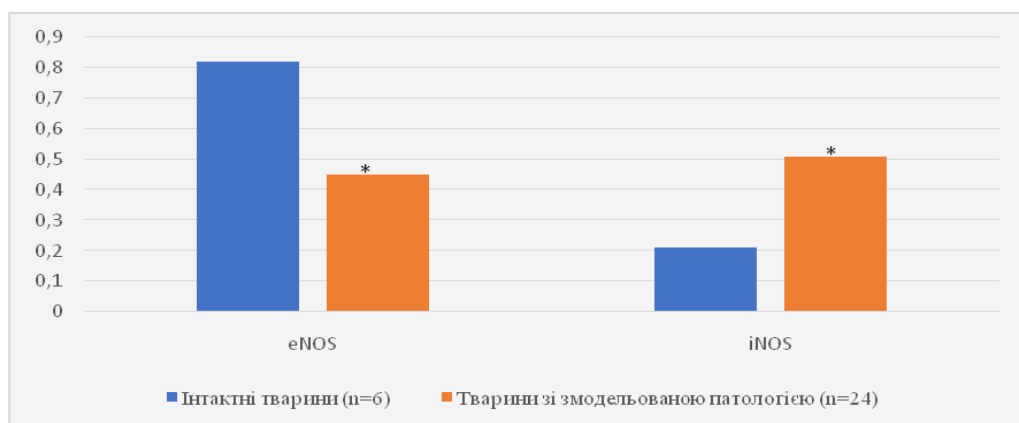


Рис. 1. Активність ендотеліальної та індукцйбельної NO-синтази за умов експериментального ДГПЗ (мкмоль/л/год)

Примітка. \* -  $p < 0,05$  порівняно із групою інтактних тварин.

Зокрема, рівень eNOS знижувався в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з даними інтактних тварин. Концентрація iNOS також підвищувався в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно до інтактних тварин. Вазоспазм, ішемія, запалення, ЕД призводять до так званого «руйнування» сполучиниць eNOS, і даний фермент, поряд з NO може продукувати ряд радикалів, які спричиняють розвиток оксидативного стресу. В той же час, зниження рівня eNOS викликає компенсаторну активацію патологічної форми – iNOS, в результаті чого підвищується рівень NO, запускаючи процеси саногенезу ПЗ. Отже, можна стверджувати, що підвищення активності iNOS та зниження eNOS підтверджує розвиток ЕД при експериментальній ДГПЗ [4, 10, 11].

Підвищення рівня фВ спостерігається при багатьох патологічних станах, які супроводжуються гострим чи хронічним пошкодженням ендотеліальних клітин, тому наступним етапом нашої роботи було вивчення змін рівня даного показника при експериментальній ДГПЗ (табл. 1).

Встановлено, що у групі щурів із відтвореною ДГПЗ рівень фВ підвищувався в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно із інтактними тваринами та складав  $116,8 \pm 3,4$  % проти  $88,4 \pm 2,5$  %. Наші дані підтверджують факт, що порушення структури ендотеліального моношару стимулює екскрецію фВ, який в свою чергу, сприяє не тільки адгезії тромбоцитів до оголеного субендотелію, але й адгезії лейкоцитів до ендотеліальних клітин, провокуючи розвиток запалення. Крім цього, підвищення рівня фВ у сироватці крові у хворих на ДГПЗ на тлі розвитку ЕД є сприятливим фактором розвитку тромбозів у даної категорії пацієнтів [3, 4].

**Динаміка змін рівня фактору Віллебранда та ендотеліну-1 у щурів з експериментальною доброякісною гіперплазією передміхурової залози**

Показник	Групи експериментальних тварин	
	Інтактна група (n=6)	Щури зі змодельованою ДГПЗ (n=24)
Фактор Віллебранда, %	88,4±2,5	116,8±3,4*
Ендотелін-1, фмоль/мл	3,6±1,08	9,2±2,1*

Примітка. \* -  $p < 0,05$  порівняно із групою інтактних тварин

Ендотелін-1 – біологічно-активний пептид широкого спектру дії, є потужним вазоконстриктором та мітогенним фактором для гладком'язових клітин судин, фібробластів тощо. В низьких концентраціях він бере участь в регуляції росту клітин ендотелію та стимулює продукцію ними NO та простагліцину [2, 3, 7, 12].

У щурів із експериментальною ДГПЗ встановлено підвищення рівня ендотеліну-1 в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно із інтактною групою тварин: 9,2±2,1 фмоль/мл проти 3,6±1,08 фмоль/мл. Зазначені зміни рівня ендотеліну-1 можуть свідчити про прояви ЕД у щурів з ДГПЗ. Концентрація в плазмі крові ендотеліну-1 підвищується уже на ранніх стадіях формування захворювання. Підвищений рівень даного маркера у щурів з експериментальною ДГПЗ є одним із основних патогенетичних факторів розвитку та прогресування патологічного процесу в ПЗ.

**Висновки.** При моделюванні ДГПЗ встановлено вірогідне зниження активності eNOS в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з даними інтактних тварин та значне підвищення рівня iNOS в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ). Встановлено, що у групі щурів із відтвореною ДГПЗ рівень фВ підвищувався в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно із інтактними тваринами, що свідчить про пошкодження ендотелію та загострення запальної реакції ПЗ. Підвищений рівень ендотеліну-1 у щурів зі змодельованою патологією є одним із основних патогенетичних факторів розвитку та прогресування патологічного процесу в ПЗ.

### Література/ References:

1. Горпиченко І. І., Гурженко Ю. М., Спиридоненко В. В. Сучасні дані про вплив хронічного запалення в патогенезі доброякісної гіперплазії передміхурової залози і раку передміхурової залози. *Здоров'я чоловіка*. 2014. № 4. С. 91–94. [Gorpychenko I. I., Gurzhenko Yu. M., Spiridonenko V. V. Current data on the influence of chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Men's health*. 2014. No. 4. P. 91–94].
2. Lloyd G. L., Marks J. M., Ricketts W. A. Benign Prostatic Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms: What Is the Role and Significance of Inflammation? *Current urology reports*. 2019. Vol. 20(9). P. 54.
3. Phua T. J. The Etiology and Pathophysiology Genesis of Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer: A New Perspective. *Medicines (Basel, Switzerland)*. 2021. Vol. 8(6). P. 30.
4. Madersbacher S., Sampson N., Culig Z. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. *Gerontology*. 2019. Vol. 65(5). P. 458–464.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України, акад. О. В. Стефанова. К. : Авіценна, 2001. 528 с. [Doclinical investigation of medicines: metod. reccom. / by redaction of member-cor. National Academy of Sciences of Ukraine, Acad. O. V. Stefanov. K.: Avicenna, 2001. 528 p.]
6. Клінічна лабораторна діагностика: навчальний посібник / Б. Д. Луцик, Л. Є. Лаповець, Г. Б. Лебедь та ін.; під ред. Б. Д. Луцика. – 2-е вид. К.: Медицина, 2018. 288 с. [Clinical laboratory diagnostics: a study guide / B. D. Lutsik, L. E. Lapovets, G. B. Lebed, etc.; under the editorship B. D. Lutsyk. - 2nd edition. K.: Medicine, 2018. 288 p.]
7. Тріш В. І. Дослідження рівня ендотеліну-1 у хворих на хронічний абактеріальний простатит. *Український науково-практичний журнал урології, андрології та нефрології*. 2017. № 4 (21). С. 62–65. [Trish V. I. Study of the level of endothelin-1

*inpatients with chronic bacterial prostatitis. Ukrainian scientific and practical journal of urology, andrology and nephrology. 2017. No. 4 (21). P. 62–65.]*

8. Резніков О. Г., Соловйов А. І., Стефанов О. В. Біотична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації. *Вісник фармакології і фармації*. 2006. № 7. С. 47–61. [Reznikov O. G., Solovyov A. I., Stefanov O. V. *Biotic examination of preclinical and other scientific studies performed on animals: method. recommendations Herald of pharmacology and pharmacy. 2006. Vol. 7. P. 47–61.]*

9. Атраментова Л. О., Утевська О. М. Статистичні методи в біології. Х.: ХНУ ім. В. Н. Каразіна, 2007. 288 с. [Atramentova L. O., Utevska O. M. *Statistical methods in biology. H.: KHNU named after V. N. Karazina, 2007. 288 p.]*

10. Direct mechanical characterization of prostate tissue – a systematic review / N. P. Kelly, H. D. Flood, D. A. Hoey et al. *The Prostate*. 2019. Vol. 79 (2). P. 115–125.

11. Role of chronic inflammation as a predictor of upstaging/Upgrading in prostate cancer: finding a new group eligible for active surveillance / M. R. Nowroozi, M. Ayati, E. Amini et al. *Urology Journal*. 2020. Vol. 17 (4). P. 370–373.

12. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy / V. Ficarra, M. Rossanese, M. Zazzara et al. *Current Urology Reports*. 2014. Vol. 15 (12). P. 463.

#### **Внесок автора (-ів)/ authors' contribution**

Концептуалізація, методологія; формальний аналіз, курування даних – Савицький ІВ.

Написання статті; статистична обробка матеріалів – Люлько С. Г.

Всі автори прочитали й погодились з опублікованою версією рукопису.

#### **Фінансування /Funding**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

#### **Висновок комісії по біоетиці/Institutional Review Board Statement**

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України» (протокол № 4 від 16.05.2023 р.)

#### **Конфлікт інтересів /Conflicts on Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 07.01.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

<sup>1</sup>Л. Г. Нетюхайло, <sup>2</sup>І. О. Остапенко**ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ НА ВМІСТ ОКСИПРОЛІНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ХІМІЧНОМУ РИНИТІ, ВИКЛИКАНОМУ ЛУЖНИМ ОПІКОМ**<sup>1</sup>Полтавський державний медичний університет,  
<sup>2</sup>Одеський національний медичний університет**Authors information**

Нетюхайло Л.Г.

<https://orcid.org/0000-0003-1172-5229>

Остапенко І.О.

<https://orcid.org/0000-0002-0643-7428>

Summary. <sup>1</sup>Netyukhailo L. G., <sup>2</sup>Ostapenko I. O. **THE QUERCETIN IMPACT ON OXYPROLINE CONTENT IN EXPERIMENTAL CHEMICAL RHINITIS INDUCED BY ALKALINE BURNS.** - <sup>1</sup>*Poltava State Medical University;* <sup>2</sup>*Odessa National Medical University;* e-mail: [liluan07@gmail.com](mailto:liluan07@gmail.com). There is a tendency towards the spread of the respiratory tract inflammatory diseases, in particular rhinitis, in Ukraine and all over the world. The background of rhinitis development is inflammation and tissue damage. The connective tissue dysfunction likelihood can be observed in this case. An urgent task is to find drugs that prevent or reduce the degree of connective tissue dysfunction in rhinitis. The purpose of the work is to study the quercetin impact on free hydroxyproline content in conditions of experimental chemical rhinitis induced by an alkaline burn. The experiments were performed on 49 male rats. Chemical rhinitis was reproduced by a damp swab soaked in 40% sodium hydroxide solution introducing into each nostril for 1-2 sec. Quercetin (10 mg/kg) was administered orally immediately after rhinitis induction. Free hydroxyproline concentration in rats' blood was determined on the 3<sup>rd</sup> and 14<sup>th</sup> days of the trial. It was proved the inflammatory syndrome is initiated in response to the alkaline burn of upper respiratory tract. The catabolic processes prevailing were registered in rats after the experimental chemical rhinitis induction. The quercetin injection to rats with chemical rhinitis caused by an alkaline burn is accompanied by a connective tissue collagen proteins destruction decrease. The authors consider the data obtained to be an experimental background of quercetin protective effects testing reasonability in experimental alkaline burns, which, if its mechanisms of protection are clarified, serves as evidence of the prospects for drug clinical use in patients with the respiratory tract inflammatory lesions.

**Key words:** alkaline burn, rhinitis, oxyproline, quercetin, connective tissue, collagen

**Реферат.** Нетюхайло Л. Г., Остапенко І. О. **ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ НА ВМІСТ ОКСИПРОЛІНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ХІМІЧНОМУ РИНИТІ, ВИКЛИКАНОМУ ЛУЖНИМ ОПІКОМ.** В Україні, а також у всьому світі є тенденції до поширення запальних захворювань дихальних шляхів, зокрема риніту. Основою розвитку риніту розвиток запалення і, відповідно, пошкодження тканин. Можна припустити, що при цьому спостерігається дисфункція сполучної тканини. Актуальним завданням є пошук сполук які запобігають або зменшують ступінь розвитку дисфункції сполучної тканини при риніті. Метою роботи є дослідження впливу кверцетину на вміст вільного оксипроліну в умовах експериментального хімічного риніту, викликаного лужним опіком. Досліди проведені на 49 щурах-самцях. Хімічний риніт відтворювали шляхом введення вологого тампона, просякнутого 40% розчином їдкого натру у кожну ніздрю носа тривалістю 1-2 секунди.

Кверцетин (10 мг/кг) вводили *per os* відразу після моделювання риніту. Концентрацію в крові щурів вільного оксипроліну визначали на 3-у та 14-у добу досліду. Доведено, що за умов лужного опіку верхніх дихальних шляхів ініціюється запальний синдром у відповідь на вплив хімічного агенту. При відтворенні експериментального хімічного риніту, викликаного лужним опіком, у щурів реєструється переважання процесів катаболізму. Визначено, що введення кверцетину при експериментальному хімічному риніті, викликаному лужним опіком, супроводжується зменшенням деструкції колагенових білків сполучної тканини. Отримані дані автори вважають є експериментальним обґрунтуванням доцільності тестування захисних ефектів кверцетину за умов експериментального лужного опіку, що в разі доведення його механізмів протекції слугуватиме доказом перспектив застосування препарату у хворих із запальними ураженням дихальних шляхів.

**Ключові слова:** лужний опік, риніт, оксипролін, кверцетин, сполучна тканина, колаген

В Україні, а також у всьому світі є тенденції до поширення запальних захворювань дихальних шляхів, зокрема риніту. Дані Державної служби статистики свідчать про те, що хвороби дихальних шляхів посідають перше місце в структурі захворюваності населення України [1-5].

Відомо, що основою розвитку риніту розвиток запалення і, відповідно, пошкодження тканин. Можна припустити, що при цьому спостерігається дисфункція сполучної тканини. Оксипролін - це амінокислота, яка входить до складу основного білка сполучної тканини колагену і є маркером його катаболізму [2, 6-8]. Ймовірно припустити зміни концентрації оксипроліну в разі деструкції сполучної тканини.

Останнім часом в науковій літературі приділяється увага питанням порушення організації колагену під час запально-дистрофічних захворювань при різних патологіях внутрішніх органів людини (гломерулонефрит, цукровий діабет, гастрит тощо) [2, 6-8], а зазначені пошкодження при риніті, особливо, викликаному лужним опіком, вивчені недостатньо.

Враховуючи вищевикладене, актуальним завданням, є пошук сполук які запобігають або зменшують ступінь розвитку дисфункції сполучної тканини при риніті. Одним з таких сполук є біофлавоноїди, зокрема, кверцетин, для якого притаманні протизапальні, антиоксидантні та протиішемічні властивості [9, 10].

**Метою роботи** є дослідження впливу кверцетину на вміст вільного оксипроліну в умовах експериментального хімічного риніту, викликаного лужним опіком.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на 49 щурах-самцях масою тіла 180-220 г, які утримувалися за умов віварію. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про Захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичним рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами.

Модель хімічного риніту, викликаного лужним опіком, відтворювали шляхом введення вологого тампона, просякнутого 40% розчином їдкого натру у кожную ніздрю носа тривалістю 1-2 сек [3].

Препарат «Кверцетин» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», *per os*; 10 мг/кг) вводили відразу після відтворення риніту.

Оцінку вмісту продукту деполімеризації колагену (вільного оксипроліну) в крові визначали за методом [11]. Досліджуваний показник вивчали в сироватці крові на 3-й та 14-й день експерименту.

Отримані результати обчислювали статистично. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при  $p < 0.05$ .

## Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що при експериментальному хімічному риніті, викликаному лужним опіком, в сироватці крові відмічалось підвищення рівня вільного оксипроліну (Рис. 1), особливо через 3 доби його рівень був в 2,4 рази вищим ніж в контролі ( $p < 0.01$ ). На 14-у добу показник дещо знижувався, проте залишався майже в 1,7 рази вищим, ніж в контрольній групі ( $p < 0.05$ ).

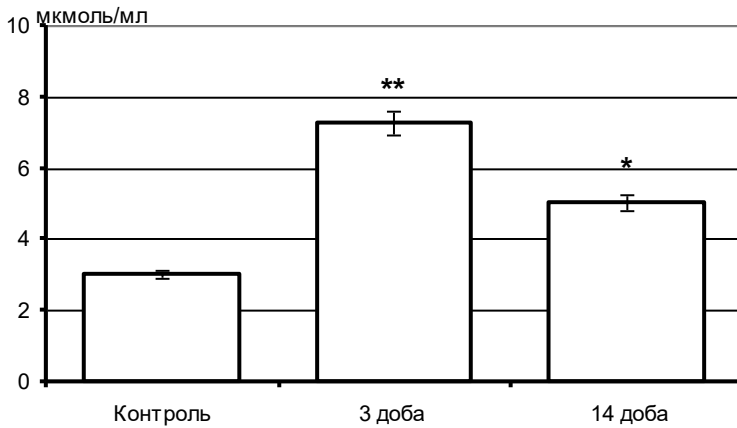


Рис. 1. Концентрація оксипроліну в крові щурів при експериментальному риніті

Примітка: \* -  $p < 0,05$  і \*\* -  $p < 0,01$  – вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими в контрольних спостереженнях (статистичний критерій ANOVA).

Із літературних джерел відомо, що рівень вільного оксипроліну в крові відображає метаболізм колагену. Отримані дані, а саме збільшення рівня маркерної амінокислоти колагену вільного оксипроліну свідчать про переважання процесів розпаду основного білка сполучної тканини, даний процес був більш чітко виразним на 3-у добу.

Отримані дані (таблиця 1) показують, що введення кверцетину здоровим тваринам суттєво на вміст оксипроліну не впливало.

Введення кверцетину на тлі хімічного риніту показало (таблиця 1), що досліджуваний показник був значно нижчим в усі досліджувані терміни, ніж при риніті без корекції.

Таблиця 1

### Вплив кверцетину на концентрацію оксипроліну в крові щурів

Групи тварин	Концентрація оксипроліну в крові щурів, (M±m), мкмоль/мл	
	Здорові тварини	Тварини з ЕХР
Контроль	3,02 ± 0,14	3,02 ± 0,14
3-я доба дослідю	2,92 ± 0,12	4,12 ± 0,13**
14-та доба дослідю	2,96 ± 0,17	2,98 ± 0,12*

Примітка: \* -  $p < 0,05$  і \*\* -  $p < 0,01$  – вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими у щурів з експериментальним ринітом без корекції (статистичний критерій ANOVA).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що застосування біофлавоноїду кверцетину при експериментальному хімічному риніті, викликаному лужним опіком, супроводжується зменшенням деструкції колагенових білків сполучної тканини. Ми, таким чином, основний акцент в отриманих даних робимо на дослідженні ефективності патогенетично обґрунтованої терапії індукованого лужним опіком риніту.

Отже, отримані дані ймовірно обговорити у наступних трьох блоках. По-перше, доведено, що за умов лужного опіку верхніх дихальних шляхів ініціюється запальний синдром у відповідь на вплив хімічного агенту. В даних умовах це вважаємо принциповим результатом, оскільки є дані стосовно переважання деструктивних, ішемічних та/або

некротичних процесів, спричинених опіками різної етіології [12, 13].

Тотожними ефектами опіків, ініційованих різними за натурою альтеруючих впливів, вважаємо переважання деструктивних патобіохімічних процесів, які в наших дослідженнях були наявні у вигляді деструкції сполучної тканини. За умов термічного опіку щитоподібної залози відомі дані стосовно формування дисфункціональних гормональних ефектів, а також розвитку оксидативного стресу, основні прояви якого є співставними з відповідними процесами при запальному синдромі [14-16].

При відтворенні експериментального хімічного риніту, викликаного лужним опіком, у щурів відбуваються зміни стану сполучної тканини, а саме реєструється переважання процесів катаболізму. На перевагу катаболічних процесів при досліджуваній патології вказує збільшення вмісту вільного оксипроліну порівняно з контролем. Зростання концентрації оксипроліну, на наш погляд, є наслідком дистрофічних порушень в організмі тварин, які супроводжуються деструкцією колагену. Ми припускаємо, що отримані дані надають експериментальний доказ доцільності тестування ефектів фармакологічних сполук, які гальмують (або зменшують вираженість) деструкцію сполучної тканини, в якості патогенетично орієнтованої терапії при розладах органів дихальної системи, індукованих лужними опіком.

І останній аспект наших даних висвітлює нормалізуючий вплив кверцетину на вміст вільного оксипроліну в крові щурів з експериментальним лужним ринітом. Відзначимо, що застосування кверцетину як засобу патогенетичної терапії риніту після хімічного опікового ураження корегує досліджуваний показник, що доводить наявність у препараті протекторних властивостей по відношенню до гіперкатаболізму сполучної тканини за умов експериментального хімічного риніту. Наші дані співвідносяться з аналогічними результатами, в яких виявлено ефективність кверцетину за умов апоптотичної гибелі клітин, пригнічення активності протеїнкінази С, ліпоксигенази та ін. [3, 17, 18].

Ефективність застосування кверцетину за умов досліду ми пояснюємо з зменшенням його інактивації вільними радикалами, що підтверджує його антиоксидантні та протипіщемічні властивості [3, 10]. Відомо, що кверцетин блокує фактор, що інгібує NIF, аспарагініл гідроксилази, яка інактивує NIF-1 $\alpha$  в умовах нормоксії [3]. Крім того, антиоксидантна активність флавоноїдів обумовлена інгібіцією фосфорилування тирозину і активацією фосфоліпази D в активованих нейтрофілах, мієлопероксидази, а також зв'язуванням перехідних металів, які залучені до процесу розкладання H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> до гідроксильного радикалу [18]. У нашому дослідженні застосування кверцетину запобігало інтенсивній деструкції колагену при експериментальному риніті, індукованому хімічним опіком.

Резюмуючи, відзначимо, що отримані дані є експериментальним обґрунтуванням доцільності тестування захисних ефектів кверцетину за умов експериментального лужного опіку, що в разі доведення його механізмів протекції слугуватиме доказом перспектив його клінічного застосування у хворих із запальними ураженням дихальних шляхів.

### **Висновки**

1. За умов лужного опіку верхніх дихальних шляхів ініціюється запальний синдром у відповідь на вплив хімічного агента.

2. При відтворенні експериментального хімічного риніту, викликаного лужним опіком, у щурів відбуваються зміни стану сполучної тканини, а саме реєструється переважання процесів катаболізму

3. Застосування біофлавоноїду кверцетину при експериментальному хімічному риніті, викликаному лужним опіком, супроводжується зменшенням деструкції колагенових білків сполучної тканини.

4. Отримані дані є експериментальним обґрунтуванням доцільності тестування захисних ефектів кверцетину за умов експериментального лужного опіку, що в разі доведення його механізмів протекції слугуватиме доказом перспектив його клінічного застосування у хворих із запальними ураженням дихальних шляхів.

## Література/References

1. Київська Ю.О. Прооксидантно-антиоксидантні та імунні механізми при експериментальних ринітах різного генезу та патогенетичне обґрунтування місцевого застосування природних антиоксидантів. – Автореф. дис. ... канд. біол. наук. – Суми, 2019: 20. (In Ukrainian). [Kyivska Yu.O. *Prooxidant-antioxidant and immune mechanisms in experimental rhinitis of various genesis and pathogenetic justification of local application of natural antioxidants*. - Autoref. PhD (Biol.) thesis. – Sumy, 2019: 20].
2. Клименко М.О., Нетюхайло Л.Г. Структурно-метаболические изменения легень та їх корекція при опіковій хворобі. – *Globeedit*, 2020: 124. (In Ukrainian). [Klymenko M.O., Netyukhailo L.G. *Structural and metabolic changes in the lungs and their correction in chronic obstructive pulmonary disease*. – *Globeedit*, 2020: 124].
3. Kryghna SI, Kievskaja YaA, Bagmut IYu, Titkova AV, Filipchenko SN. The study of new composition and acute toxicity of gel “Imbyrol”. *Medical Education*. 2017; 3: 221-224
4. Kryzhna SI, Kievskaja YuA, Tyupka TI, Kozar VV, Kievskaja YuA. Application of natural antioxidants in the composition of gel “Imbirol” for rhinitis of different genesis. *Journal of Education, Health And Sport*. 21; 2(3): 47-50.
5. Kryghna SI, Zalyubovska OI, Tiupka TI, Kievskaja YuA. Features of the immune response in the experimental rhinitis and in the applying of gel “Imbirol”. Theoretical and practical aspects of the use of biomedical markers in fundamental and applied medicine and biology. *Biomedical markers in fundamental and clinical medicine*. 2018; 2(1): 75-76.
6. Basarab YaO, Netyukhailo LH. Effects of liposomal form of phosphatidylcholine on oxidative-nitrosative stress in renal tissues of rats in burn disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(10): 191-200.
7. Нетюхайло Л.Г., Басараб Я.О. Показники окисної модифікації білків у нирках при опіковій хворобі. Біохімічні основи патогенезу ураження внутрішніх органів різної етіології та способи їх фармакологічної корекції. Медична хімія. 2011; 13(4): 167. (In Ukrainian). [Netyukhailo L.G., Basarab Ya.O. *Indicators of oxidative modification of proteins in kidneys with burn disease. Biochemical bases of the pathogenesis of damage to internal organs of various etiologies and methods of their pharmacological correction. Medical chemistry*. 2011; 13(4): 167].
8. Netyukhailo LG, Basarab YaA. Experimental correction of oxidative stress in rats’ kidneys as a result of burn disease treated by “Lipin”. *Abstr. of the 7<sup>th</sup> Int. Congress of Pathophysiology*. Rabat, 2014: 123.
9. Глебов А.Н., Глебов М.А. Прооксидантно-антиоксидантное состояние организма при окислительном стрессе в условиях введения кверцетина и селективного ингибитора NO-синтазы. *Военная медицина*. 2009; 3: 125-128. (In Russian). [Glebov A.N., Glebov M.A. *Prooxidant-antioxidant state of the body under oxidative stress under conditions of administration of quercetin and a selective NO synthase inhibitor. Military medicine*. 2009; 3: 125-128].
10. Tinay I, Sener TE, Cevik O, Cadirci S, Toklu H, Cetinel S. et al. Antioxidant Agent Quercetin Prevents Impairment of Bladder Tissue Contractility and Apoptosis in a Rat Model of Ischemia/Reperfusion Injury. *Low Urin. Tract Symptoms*. 2017; 9(2): 117-123.
11. Тетянец С.С. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови. *Лаб. дело*. 1985; 1: 61-62. (In Russian). [Tetyanets S.S. *Method for determining free hydroxyproline in blood serum. Lab. case*. 1985; 1:61-62].
12. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1):11.
13. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. *Physiology*. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.
14. Тірон О.І., Вастьянов Р.С. Залучення пероксидних механізмів до патогенезу дисфункції щитоподібної залози при опіковій хворобі. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023; 1-2(71-72): 203-217. (In Ukrainian). [Tiron O.I., Vastyanov R.S. *Involvement of peroxide mechanisms in the pathogenesis of thyroid gland dysfunction in burn disease. Actual problems of transport medicine*. 2023; 1-2(71-72): 203-217].

15. Korkmaz HI, Flokstra G, Waasdorp M, Pijpe A, Papendorp SG, de Jong E, Rustemeyer T. et al. The Complexity of the Post-Burn Immune Response: An Overview of the Associated Local and Systemic Complications. *Cells*. 2023; 12(3): 345.
16. Tiron OI, Vastyanov RS, Shapovalov VYu, Yatsyna OI, Kurtova MM. Pathophysiological mechanisms of thyroid gland hormonal dysregulation during experimental thermal exposure. *World of Medicine and Biology*. 2022; 4(82): 246-251.
17. Яцина А.И., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Энергетический профиль у крыс при синдроме гиперактивного мочевого пузыря и фармакологической коррекции кверцетином. *Медицинские новости Грузии*. 2018; 5(278): 168-171. (In Russian). [Yatsina A.I., Dyachkova N.V., Kharkhota M.A., Kostev F.I. Energy profile in rats with overactive bladder syndrome and pharmacological correction with quercetin. *Medical News of Georgia*. 2018; 5(278): 168-171].
18. Cogolludo A, Frazziano G, Briones AM, Cobeño L, Moreno L, Lodi F. et al. The dietary flavonoid quercetin activates BKCa currents in coronary arteries via production of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Role in vasodilatation *Cardiovasc Res*. 2007; 73: 424–431.

#### **Внесок авторів/ authors' contribution:**

Концептуалізація (Нетюхайло Л.Г.), методологія (Нетюхайло Л.Г.), формальний аналіз (Остапенко І.О.), керування даних (Нетюхайло Л.Г.), формування висновків (Нетюхайло Л.Г., Остапенко І.О.), написання статті (Остапенко І.О.). Всі автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

#### **Фінансування /Funding:**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

#### **Заява про доступність даних / Data Availability Statement**

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

#### **Подяка /Acknowledgments**

Автори висловлюють подяку за сприяння написанню роботи науковим колективам своїх закладів

#### **Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 20.02.2024 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.177-089.888.11-054.88:618.2-079.5-039.11:618.36:612.433'62:577.2(048.8)

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967665><sup>1</sup>Ф. О. Ханча, <sup>2</sup>О. М. Носенко**БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЕРШОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНІНГУ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ У ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ)**<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет, Кропивницький, Україна,  
<sup>2</sup>Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна**Authors' Information**

Ханча Федір Олександрович – ORCID:0000-0001-6383-7885

Носенко Олена Миколаївна – ORCID: 0000-0002-7089-2476

**Summary.** Khancha F. O., Nosenko O. M. **BIOCHEMICAL INDICATORS OF THE FIRST PRENATAL SCREENING IN WOMEN OF ADVANCED REPRODUCTIVE AGE WITH PREGNANCY INDUCED IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS (LITERATURE REVIEW AND OWN DATA).** - *Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine; Odessa National Medical University; e-mail: nosenko.olena@gmail.com.* The literature review presents data for biochemical markers of the first prenatal screening, such as placental growth factor (PLGF), pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A),  $\beta$ -unit of human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG). The role of markers in placentation and the development of pregnancy complications is presented. The purpose of own research was to determine the levels of biochemical indicators of the first prenatal screening in women of late reproductive age with pregnancies induced in assisted reproductive technology (ART) programs. 123 women with infertility cured in ART cycles were under observation, including 65 pregnant women of late reproductive age, 58 women of active reproductive age. The control group consisted of 57 pregnant women of advanced reproductive age after natural conception. In all women, the pregnancy ended with the delivery of a live fetus with no chromosomal abnormalities. The registered decrease in serum levels of PLGF, PAPP-A,  $\beta$ -hCG in induced pregnancy at 12-13 weeks of gestation in women of any age compared to similar ones in natural pregnancy may be associated with syncytiotrophoblastic stress, molecular manifestations of early placental dysfunction in the first trimester of pregnancy, which is the basis for the subsequent development of placenta-associated diseases of pregnancy. The absence of a probable statistical difference between the investigated indicators in pregnant women of active and late reproductive age at 12-13 weeks of induced pregnancy indicates that the differences in the production of markers of the first prenatal screening are related, first of all, to the fertilization technology during ART.

**Key words:** induced pregnancy, advanced reproductive age, assisted reproductive technologies, first prenatal screening, placental growth factor, pregnancy-associated plasma protein-A, human chorionic gonadotropin.

**Реферат.** Ханча Ф. О., Носенко О. М. **БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЕРШОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНІНГУ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ У ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ).** У огляді літератури представлені дані за біохімічні маркери першого пренатального

скринінгу, такі як плацентарний фактор росту (PIGF), асоційований з вагітністю протеїн плазми-А (PAPP-A),  $\beta$ -одинаця хоріонічного гонадотропіну людини ( $\beta$ -ХГЛ). Представлена роль маркерів у плацентазії й розвитку ускладнень вагітності. Метою власного проведеного дослідження стало визначення рівнів біохімічних показників першого пренатального скринінгу у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Під спостереженням знаходилося 123 жінки з вилікуваним в циклах ДРТ безпліддям, з яких 65 вагітних пізнього репродуктивного віку, 58 жінок активного репродуктивного віку. Контрольну групу склали 57 вагітних пізнього репродуктивного віку після природньої концепції. У всіх жінок вагітність закінчилася пологами живим плодом з відсутністю будь-яких хромосомних аномалій. Зареєстроване зниження сироваткових рівнів PLGF, PAPP-A,  $\beta$ -ХГЛ при індукованій вагітності у 12-13 тижнів гестації у жінок будь-якого віку порівняно з аналогічними при природній вагітності може бути пов'язано з синцитіотрофобластним стресом, молекулярними проявами ранньої плацентарної дисфункції в першому триместрі вагітності, що є підґрунтям для розвитку у подальшому плацентаасоційованих захворювань вагітності. Відсутність вірогідної статистичної різниці між досліджуваними показниками у вагітних активного та пізнього репродуктивного віку у 12-13 тижнів індукованої вагітності вказує на те, що виявлені відмінності продукції маркерів першого пренатального скринінгу пов'язані, перш за все, з технологією запліднення при ДРТ.

**Ключові слова:** індукована вагітність, пізній репродуктивний вік, допоміжні репродуктивні технології, перший пренатальний скринінг, плацентарний фактор росту, асоційований з вагітністю протеїн плазми-А, хоріонічний гонадотропін людини.

Важливим фактичним фокусом у репродуктивній медицині, неонатології та здоров'ї населення є те, що до 6% (діапазон від 0,2% до 6,4%) європейських пологів зачато за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) і стосується наявного стану здоров'я народжених осіб. На жаль, багато досліджень повідомляють про очевидне підвищення акушерського ризику та перинатальних ускладнень при ДРТ [1, 2].

Недавній мета-аналіз 50 когортних досліджень, включаючи 161 370 ДРТ і 2 280 241 спонтанно зачату одноплідну вагітність, виявив підвищений ризик кількох акушерських ускладнень, найгіршими з яких вважали гестаційну гіпертензію, прееклампсію, передлежання та відшарування плаценти, передпологову кровотечу, олігогідрамнію, кесарів розтин, передчасні пологи, низька та дуже низька маса тіла плода при народженні, перинатальна смертність та захворюваність [3].

Добре задокументовано, що ДРТ можуть бути пов'язані зі змінами морфології та структури плаценти, динаміки її росту, імпринтованих і неімпринтованих генів та інших аспектів, що регулюють плацентазію [4]. Аномальна плацентазія може проявлятися різними фенотипами, тяжкістю, клінічними станами та наслідками в результаті кількох типів лікування безпліддя та методів, що використовуються в ДРТ. Змінена експресія факторів і молекул, залучених до правильного розвитку плаценти, що призводить до порушення інвазії трофобласту та подальшого зниження судинного ремоделювання та гіперперфузії плаценти, синцитіотрофобластного стресу підтримує кілька патологічних плацентаасоційованих станів [1, 5].

У свою чергу жінки похилого віку, як правило, піддаються підвищеному ризику гестаційного цукрового діабету, гестаційних гіпертензивних розладів, оперативних пологів, у тому числі кесарева розтину [6]; однак ті, хто завагітніли за допомогою екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), мають підвищений ризик затримки формування плаценти, що свідчить про те, що аномалії плацентазії можуть сприяти материнській захворюваності, і це може бути більш вираженим у жінок з безпліддям [7].

Усі жінки в Україні проходять у 11 - 13 тижнів + 6 днів вагітності перший пренатальний скринінг: ультразвукове дослідження фетоплацентарної системи з оцінкою її якісних та ехометричних показників, доплерометричне визначення індексу пульсації маткової артерії (UtA-PI) та біохімічний скринінг, який включає  $\beta$ -одинаця хоріонічного гонадотропіну людини ( $\beta$ -ХГЛ) та асоційований з вагітністю протеїн плазми-А (PAPP-A). У

групах високого ризику ускладнень вагітності прееклампсією з прогностичною метою у першому триместрі використовуються також такий біохімічний маркер, як плацентарний фактор росту (PIGF). Усі перераховані показники використовуються для розрахунку ризиків за допомогою програмного забезпечення Astraia. Слід відмітити, що Astraia може розраховувати не лише ризики хромосомних аномалій плоду, але й надавати безцінну інформацію про вірогідність таких пізніх ускладнень вагітності, як прееклампсія, синдром затримки росту плода і фетоплацентарної дисфункції, дозволяючи ще з початку другого триместру можливість розпочати проведення профілактичних заходів, направлених на попередження таких станів.

Встановлено, що вагітність супроводжується серйозними змінами гемодинаміки матері, які забезпечують правильну імплантацію плаценти, ріст, перфузію та розвиток плоду. Цей процес вимагає чіткого балансу між проангіогенними (наприклад, плацентарний фактор росту (PIGF)) і антиангіогенними (наприклад, розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1)) факторами. Вважається, що порушення регуляції PIGF і sFlt-1 відображають стрес синцитіотрофобласту плаценти, який виробляє ці фактори [8, 9]. У відповідь на стрес синцитіотрофобласт плаценти зменшує виробництво PIGF і вивільняє більше sFlt-1 у кровообіг матері. sFlt-1 зв'язується з циркулюючим PIGF і ще більше знижує доступність PIGF. Жінки зі зниженим PIGF і підвищеним sFlt-1 більше схильні до ризику ускладненої вагітності (прееклампсія, спонтанні передчасні пологи і діти, народжені маленькими для гестаційного віку), оцінка співвідношення sFlt-1/PIGF використовується при скринінгу другого триместру для прогнозування прееклампсії [8].

PIGF є васкулогенним та ангіогенним фактором, який належить до сімейства факторів росту судинного ендотелію (VEGF), відіграє центральну роль у ремоделюванні спіральних артерій і розвитку плацентарної капілярної мережі з низьким опором, впливає на ріст плаценти, диференціацію та інвазію в децидуальну оболонку матері [10]. PIGF вперше був ідентифікований у 1991 році D. Maglione et al. у бібліотеці кДНК плаценти, звідки й назва [11]. Під час вагітності плацента є основним джерелом різкого збільшення циркулюючого PIGF – приблизно у 50 разів порівняно з невагітними. Поза вагітністю PIGF в основному експресується ендотеліальними клітинами [12]. Було виявлено, що PIGF також виробляється злоякісними клітинами, гладкою мускулатурою, перичитами, міоцитами та імунними клітинами [13].

PIGF може бути виявлений у кровообігу матері вже в першому триместрі від 8 тижнів вагітності. Плацентарна експресія PIGF збільшується в другому триместрі, що відповідає «другій хвилі» ремоделювання спіральних артерій на 16-18 тижні вагітності. Вважається, що з 25-го тижня PIGF сприяє зміні розгалуженого ангіогенезу до нерозгалуженого, контролюючи розширення плацентарної капілярної мережі з низьким опором [10]. При прееклампсії PIGF залишається стійко низьким [13, 14]. Циркулюючі рівні PIGF знижуються ще до появи клінічних симптомів прееклампсії та синдрому затримки росту плода [15]. PIGF як незалежний біомаркер має частоту виявлення 55% і 33% для ідентифікації ранньої та пізньої ПЕ відповідно (при фіксованому хибнопозитивному рівні 10%) [16].

На сьогоднішній день встановлено, що найкращий спосіб ідентифікації групи високого ризику по прееклампсії під час вагітності – це комбінація материнських факторів, середнього артеріального тиску (САТ), індексу пульсації маткової артерії (UtA-PI) і сироваткового PIGF [17]. А. Mazer Zumaeta et al. (2020) [17] провели проспективне скринінгове дослідження без втручання несприятливих акушерських наслідків у жінок з одноплідною вагітністю, які відвідували лікарню в першому триместрі. Специфічні для пацієнтки ризики пологів із прееклампсією на терміні < 37 тижнів вагітності були розраховані за допомогою моделі конкуруючих ризиків для об'єднання попереднього розподілу гестаційного віку на момент пологів із прееклампсією, отриманого на основі характеристик матері та історії хвороби, із кратними медіаною (MoM) значення САТ, UtA-PI, PIGF і PAPP-A. Популяція дослідження складалася з 60 875 одноплідних вагітностей, включаючи 1736 (2,9%), у яких розвинулася прееклампсія. Є три основні висновки цього дослідження. По-перше, результативність скринінгу на прееклампсію в першому триместрі за комбінацією материнських факторів, САТ, UtA-PI та PIGF є кращою, ніж скринінг за

материнськими факторами, MAP, UtA-PI та PAPP-A, тобто у першому триместрі скринінгу на прееклампсію кращим біохімічним маркером є PIGF, а не PAPP-A. По-друге, додавання сироваткового PAPP-A не покращує прогноз прееклампсії, що забезпечується факторами матері, такими як САТ, UtA-PI та PIGF. По-третє, обмеження ризику та частота позитивних результатів скринінгу для досягнення заданого фіксованого рівня виявлення передчасної прееклампсії варіюється залежно від расового складу досліджуваної популяції та того, чи включають біомаркери, що використовуються для скринінгу, САТ [17].

Альтернативним біохімічним маркером PIGF є PAPP-A, який широко використовується як частина раннього скринінгу на трисомію. PAPP-A є різновидом протеаз. Це глікопротеїн із 1547 амінокислотними залишками, який вперше був виділений із сироватки крові вагітної жінки в 1974 році Т. М. Lin et al. Пізніше С. Oxvig (1993) і О. Schulz et al. (2011) виявили, що він має дві форми в організмі людини і залежить від рівнів цинку та кальцію [18]. В даний час доведено, що PAPP-A експресується в репродуктивних органах і ембріональних придатках і секретується клітинами кісткового мозку, фібробластами, гладком'язовими клітинами судин, остеобластами, жировою тканиною та іншими компонентами. PAPP-A розпізнається навіть у плазмі як невагітних жінок, так і чоловіків високочутливими методами. PAPP-A в плазмі корелює з метаболізмом глюкози та ліпідів, а також показниками коагуляції у жінок [18, 19].

Під час вагітності PAPP-A виробляється синцитіальним трофобластом плаценти та потрапляє в кровообіг матері відразу після імплантації [20, 21] Цей білок є металопротеїназою, яка розщеплює інсуліноподібний фактор росту зв'язуючий білок 4 (IGFBP4), діє як ензим, який сприяє росту шляхом зв'язування з поверхнею клітин і вивільнення біоактивного фактора росту інсуліну (IGF) поруч із їхніми рецепторами [20]. Таким чином, завдяки зв'язку між PAPP-A та рівнями біоактивного IGF, він може відігравати важливу роль у плацентарній та росту плода [22]. Гестаційний вік підвищує рівень PAPP-A у крові матері, з найвищим рівнем у сироватці крові в термін і швидко знижується після пологів [23] Крім того, концентрація PAPP-A у матері є вищою під час одноплідної вагітності, ніж при багатоплідній вагітності. Багато факторів, таких як вага, статус куріння, вік матері, етнічна приналежність і метод зачаття, можуть впливати на концентрацію PAPP-A в сироватці крові [24].

Низька сироваткова концентрація PAPP-A в кровообігу матері є важливою ознакою ранньої плацентарної дисфункції в першому триместрі вагітності. Однак його ускладнення на плід досягають помітного рівня в другому триместрі [25]. Тим не менш, недостатність росту, яка визначається в другі три місяці вагітності, також безпосередньо пов'язана з поганими неонатальними результатами та поганими результатами вагітності [26]. Коли рівень PAPP-A в крові матері знижений, доступність IGF порушена. Таким чином, кілька досліджень показали, що низький рівень PAPP-A може збільшити ризик ускладнень вагітності, пов'язаних з плацентою, таких як внутрішньоутробна затримка розвитку, передчасні пологи, малий для гестаційного віку, спонтанний аборт і прееклампсія [27, 28]. Є кілька досліджень, які показують, що рівні PAPP-A в сироватці крові можуть мати слабкий зворотний зв'язок з рівнями HbA1c [29].

У 1927 р. Selmar Aschheim і Bernhard Zondek у Берліні (гінеколог і ендокринолог, відповідно) продемонстрували, що кров і сеча вагітних жінок містять речовину, яка стимулює статеві залози, і було відкрито ХГЛ [30-32]. ХГЛ – це глікопротеїновий гормон із 237 амінокислот, що складається з двох різних субодиниць  $\alpha$  і  $\beta$ , нековалентно пов'язаних зарядовими взаємодіями, які необхідні для біологічної активності гормону. Через структурну неоднорідність ХГЛ існує в біологічних рідинах у вигляді суміші різних ізоформ, тобто інтактного активного гормону (ХГЛ), вкорочена форма інтактного ХГЛ (пХГЛ), вільної  $\beta$ -субодиниці ( $\beta$ -ХГЛ), вільної  $\alpha$ -субодиниці ( $\alpha$ -ХГЛ),  $\beta$ -фрагмента ядра ( $\beta$ cf-ХГЛ), і вільна  $\beta$ -субодиниця інтактного ХГЛ ( $\beta$ n-ХГЛ) [30]. Вільна  $\alpha$ -субодиниця ХГЛ становить < 10 % від загальної кількості циркулюючого ХГЛ у першому триместрі, але збільшується протягом всієї вагітності, досягаючи 30-60 % до терміну пологів.

ХГЛ переважно катаболізується в печінці, хоча близько 20% виводиться із сечею.  $\beta$ -субодиниця розкладається в нирці з утворенням основного фрагмента, який вимірюється за допомогою тестів на  $\beta$ -ХГЛ в сечі. Рівні  $\beta$ -ХГЛ можуть сильно відрізнятися у жінок із

нормальною вагітністю. Як правило, концентрація  $\beta$ -ХГЛ у сироватці та сечі експоненціально зростає в першому триместрі вагітності, подвоюючи приблизно кожні 24 години протягом перших 8 тижнів. Пік зазвичай припадає на 10-й тиждень вагітності, а потім рівні знижуються приблизно до 16-го тижня вагітності, де вони залишаються досить постійними до терміну пологів [31].

ХГЛ є надзвичайно важливим багатогранним гормоном, який бере участь у гормональних взаємодіях плід-плацентарно-материнська одиниця, а також нейроендокринних та метаболічних змінах, які відбуваються в матері та плоді під час вагітності та під час пологів: потенційний біомаркер прееклампсії, сироватковий маркер для скринінгу синдрому Дауна та вирішальний маркер у діагностиці гестаційної трофобластичної хвороби [32].

ХГЛ – одна з перших молекул, що виділяється ембріоном. Його РНК транскрибується вже на стадії восьми клітин, і бластоциста виробляє білок до імплантації. Під час імплантації ХГЛ в основному секретується синцитіотрофобластом і менше цитотрофобластом.

Зв'язуючись зі своїм рецептором під назвою LHCGR, класичний ХГЛ діє на кілька типів клітин: клітини жовтого тіла, клітини гладких м'язів міометрія, ендотеліальні клітини та децидуальні клітини [32]. Класичний ХГЛ має ангіогенну дію через LHCGR і виконує багато своїх функцій через регуляцію експресії фактора росту ендокринних залоз і судинного ендотелію (EG-VEGF) і його рецепторів [33]. ХГЛ збільшує утворення кровоносних судин, а також міграцію та дозрівання перичитів у різних моделях *in vitro* та *in vivo*. Завдяки цій дії трофобласт може утворювати пробки, які запобігають кровотечі материнської крові в міжворсинчасті простори під час ранньої вагітності [33, 34]. Він також посилює секрецію VEGF через активацію NF- $\kappa$ B на ангіогенез під час лютеїнової фази [35]. Крім того, ХГЛ захищає судинні ендотеліальні клітини від окислювального стресу через інгібування апоптозу, активацію сигналізації клітинного виживання та збереження функції мітохондрій [36].

G. Jing et al. (2021) показали, що зниження виробництва  $\beta$ -ХГЛ у жінок на ранніх термінах вагітності може впливати на експресію сигнального шляху VEGF-МЕК/ERK, знижуючи його регуляцію. Це зменшує ангіогенез і зрештою призводить до аномального ангіогенезу ворсинок, механізму, який може бути важливим фактором завмерлого аборту [37]. Імуномодулюючі властивості ХГЛ різноманітні та важливі для материнської толерантності ембріона, важливого механізму ембріональної імплантації та розвитку [38]. ХГЛ модулює баланс між клітинами запального типу Th1/Th17 і клітинами Th2/Treg протизапального типу, і тому відіграє фундаментальну роль у імплантації ембріона [39].

Встановлено, що порушення у виробництві та циркулюючому рівні ХГЛ протягом певних періодів вагітності були пов'язані з великою кількістю ускладнень вагітності, таких як викидні [40], хромосомні аномалії плода [41], прееклампсія [42], порушення у рості та розвитку плоду [43] та гестаційних трофобластичних захворюваннях [44]. Дуже високі концентрації ХГЛ мають шкідливий вплив на тканини плоду, особливо на стероїдогенез гонад плода [45]. Щоб уникнути цього, вважається, що макрофаги людської фетальної тканини усувають надлишок ХГЛ. M. Yamaguchi et al. (2013) показали, що ХГЛ індукуює утворення вакуолей у моноцитах людини, і припустили, що ці вакуолі будуть залучені до захисту тканин плоду [46].

Визначення перерахованих біохімічних маркерів важливо не тільки для виявлення хромосомних аномалій плода, але й для оцінки функціонування фетоплацентарного комплексу і своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів. Особливої значимості це питання набуває у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою у програмах ДРТ, при цьому залишається багато невирішених питань і тому потрібні подальші дослідження.

**Метою проведеного дослідження** стало визначення рівнів біохімічних показників першого пренатального скринінгу у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

#### **Матеріал та методи**

Дослідження проводилося на базі кафедри акушерства та гінекології Одеського

національного медичного університету з 2020 по 2023 рік, є фрагментом науково-дослідної теми «Вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно-генетичних технологій» (№ д/р 0117U007494), ухвалено Комісією з питань біоетики ОНМеду (протокол № 31 від 31 травня 2021 року), виконувалося з дотриманням принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких долучають людей. Клінічними базами дослідження були ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса» м. Одеси, ТОВ «Профільна лікарня AIRMED» м. Одеси, КНП «Пологовий будинок № 7» Одеської міської ради.

Під спостереженням знаходилося 123 жінки з вилікуваним в циклах ДРТ безпліддям, з яких 65 вагітних пізнього репродуктивного віку групи I, 58 жінок активного репродуктивного віку групи II. Контрольну групу К склали 57 вагітних пізнього репродуктивного віку після природньої концепції. У всіх жінок вагітність закінчилася пологами живим плодом з відсутністю будь-яких хромосомних аномалій.

Рівні біохімічних сироваткових показників першого пренатального скринінгу у обстежених жінок вивчали у 12-13 тижнів вагітності. PLGF визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи і аналізатора ELISA, DEMEDITEC (Німеччина).  $\beta$ -ХГЛ визначали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією за допомогою тест систем і аналізатора Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія). PAPP-A визначали імунохімічним методом з хемілюмінесцентною детекцією за допомогою тест- систем та аналізатору Immulite (Siemens Healthineers, Німеччина).

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням пакета програм EXCEL. Результати для кількісних ознак, розподіл яких відповідало нормальному закону за критерієм Колмогорова-Смирнова, представлені у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної (M), помилки стандартного відхилення ( $\pm$ SEM), 95% довірчого інтервалу для середньої (95% ДІ). Порівняння статистичних характеристик у різних групах та в динаміці проводилося з використанням параметричних та непараметричних критеріїв: перевірка рівності дисперсій – за критерієм Фішера (F); достовірність відмінностей середніх – за критеріями Стьюдента (t), Манна-Уїтні (U), Вілкоксона (T), відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ), в т.ч. з поправкою Йетса (Yates). Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконувався кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r). Критичне значення рівня значущості (p) набувало  $\leq 0,05$ .

### **Результати та обговорення**

Середній вік обстежених жінок з вилікуваним безпліддям групи I був  $38,71 \pm 0,54$  років ( $p_{I-II} < 0,01$ ,  $p_{I-K} > 0,05$ ), групи II –  $30,86 \pm 0,38$  років ( $p_{II-K} < 0,01$ ), групи К –  $37,65 \pm 0,29$  років, індекс маси тіла відповідно –  $24,32 \pm 0,58$  кг/м<sup>2</sup> ( $p_{I-K} > 0,05$ ),  $23,47 \pm 0,66$  кг/м<sup>2</sup> ( $p_{II-K} > 0,05$ ),  $24,27 \pm 0,73$  кг/м<sup>2</sup>.

Вимірювання сироваткових концентрацій біохімічних маркерів першого триместру вагітності у досліджуваних групах показало, що середній сироватковий рівень PLGF у групі I ( $73,45 \pm 5,60$  пг/мл) і у групі II ( $90,54 \pm 7,52$  пг/мл) був нижчий за аналогічний у групі К ( $129,36 \pm 6,48$  пг/мл) відповідно у 1,76 раза ( $p < 0,01$ ) і 1,43 раза ( $p < 0,01$ ). Рівень PLGF у групі I і у групі II у 12-13 тижнів вагітності вірогідно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

Середня сироваткова концентрація PAPP-A у групі I ( $3,20 \pm 0,31$  мМО/мл) і у групі II ( $3,44 \pm 0,30$  мМО/мл) був нижчий за аналогічний у групі К ( $4,02 \pm 0,24$  мМО/мл) відповідно у 1,34 раза ( $p < 0,01$ ) і 1,36 раза ( $p < 0,01$ ). Рівні PAPP-A у групах I і II у 12-13 тижнів вагітності вірогідно не відрізнялися (див рис. 1).

Середній рівень у МоМ  $\beta$ -ХГЛ у 12-13 тижнів вагітності у групі I ( $47,72 \pm 4,24$  нг/мл) і у групі II ( $52,57 \pm 3,83$  нг/мл) був нижчий за аналогічний у групі К ( $61,95 \pm 3,10$  нг/мл) відповідно у 1,30 раза ( $p < 0,01$ ) і 1,18 раза ( $p < 0,01$ ). Статистичної різниці між середнім рівнем  $\beta$ -ХГЛ у групах I і II у 12-13 тижнів вагітності не виявлено (див рис. 1).

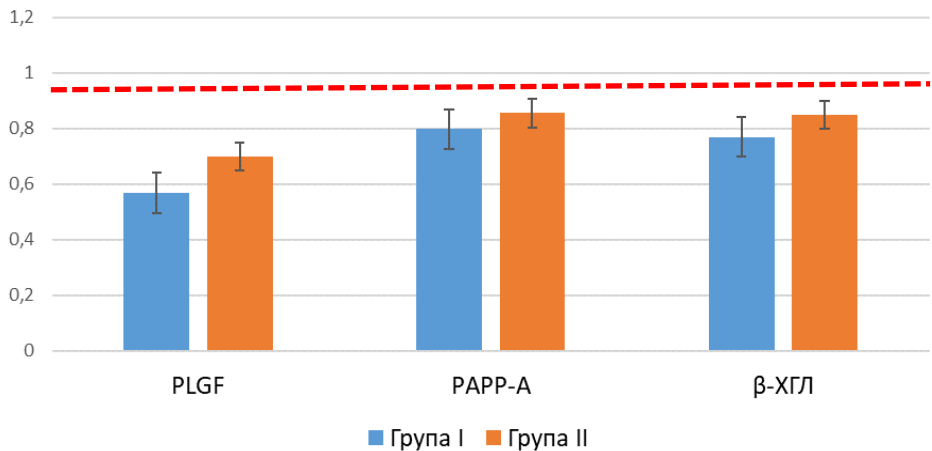


Рис. 1. Зміщення показників першого пренатального скринінгу у вагітних групи I та групи II відносно контрольних, прийнятих за одиницю ( - - - ).

Порівняння показників першого пренатального скринінгу у МоМ показало, що рівень PLGF у групі I ( $0,78 \pm 0,06$  МоМ) і у групі II ( $0,87 \pm 0,08$  МоМ) був нижчий за такий у групі К ( $1,31 \pm 0,07$  МоМ) ( $p < 0,01$ ) відповідно в 1,67 раза ( $p < 0,01$ ) і 1,50 раза ( $p < 0,01$ ); рівень PAPP-A у групі I ( $1,13 \pm 0,09$  МоМ) і у групі II ( $1,12 \pm 0,08$  МоМ) був менший за такий у групі К ( $1,52 \pm 0,09$  МоМ) ( $p < 0,01$ ) відповідно в 1,34 раза ( $p < 0,01$ ) і 1,36 раза ( $p < 0,01$ ); рівень  $\beta$ -ХГЛ у групі I ( $1,09 \pm 0,07$  МоМ) і у групі II ( $1,18 \pm 0,08$  МоМ) був нижчий за такий у групі К ( $1,47 \pm 0,08$  МоМ) ( $p < 0,01$ ) відповідно в 1,35 раза ( $p < 0,01$ ) і 1,25 раза ( $p < 0,01$ ). Статистично вірогідної різниці між показниками першого пренатального скринінгу, вираженими у МоМ, між групами I і II не зареєстровано (рис. 2).

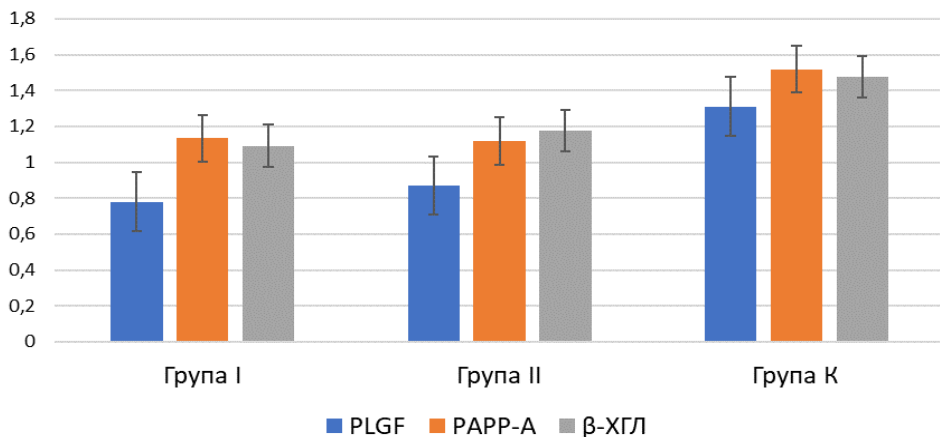


Рис. 2. Показники першого біохімічного пренатального скринінгу у вагітних досліджуваних груп, виміряні у МоМ.

У проведеному дослідженні вперше проаналізовані показники першого пренатального скринінгу у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою у програмах ДРТ, порівняно з аналогічними показниками у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю після природної концепції і у жінок активного репродуктивного віку з вагітністю, індукованою у програмах ДРТ. У всіх обстежених жінок не було виявлено хромосомних аномалій плода. Тому можна вважати, що зареєстроване зниження сироваткових рівнів PLGF, PAPP-A,  $\beta$ -ХГЛ при індукованій вагітності у 12-13 тижнів гестації у жінок будь-якого віку порівняно з аналогічними при природній вагітності може бути пов'язано з синцитіотрофобластним стресом, молекулярними проявами ранньої

плацентарної дисфункції в першому триместрі вагітності, що є підґрунтям для розвитку у подальшому плацентаасоційованих захворювань вагітності. Вірогідних відмінностей рівнів PLGF, PAPP-A, ХГЛ між вагітними з індукованою вагітністю активного та пізнього репродуктивного віку не виявлено.

### **Висновки**

У жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою у програмах ДРТ вагітністю з першого триместру починає формуватися плацентарна дисфункція, яка проявляється зниженням сироваткових рівнів PLGF, PAPP-A,  $\beta$ -ХГЛ відносно аналогічних рівнів у жінок з вагітністю після природньої концепції. Відсутність вірогідної статистичної різниці між досліджуваними показниками у вагітних активного та пізнього репродуктивного віку у 12-13 тижнів індукованої вагітності вказує на те, що виявлені відмінності продукції маркерів першого пренатального скринінгу пов'язані, перш за все, з технологією запліднення при ДРТ.

**Напрямки подальших досліджень.** Потребується проведення кореляційного аналізу сироваткових рівнів PLGF, PAPP-A,  $\beta$ -ХГЛ у жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою у програмах ДРТ вагітністю з результатами вагітності та перинатальними наслідками.

### **Література/References:**

1. Placental Dysfunction in Assisted Reproductive Pregnancies: Perinatal, Neonatal and Adult Life Outcomes / Manna C., Lacconi V., Rizzo G., et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23 (2): 659.
2. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) / De Geyter C., Calhaz-Jorge C., Kupka M. S., et al. // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol.33 (9). – P. 1586-1601.
3. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies / Qin J., Liu X., Sheng X., et al. // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 105 (1). – P. 73-85.
4. Placental diseases associated with assisted reproductive technology / Xiang M., Chen S., Zhang X., Ma Y. // *Reprod. Biol.* – 2021. – Vol. 21(2):100505.
5. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation / Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204 (3). – P.193-201.
6. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort / Kenny L. C., Lavender T., McNamee R., et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (2): e56583.
7. Pregnancy outcomes in very advanced maternal age pregnancies: the impact of assisted reproductive technology / Jackson S., Hong C., Wang E.T., et al. // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103 (1). – P. 76-80.
8. Placental Growth Factor as an Indicator of Maternal Cardiovascular Risk After Pregnancy / Benschop L., Schalekamp-Timmermans S., Broere-Brown Z. A., et al. // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139 (14). – P. 1698-1709.
9. Redman C. W. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity / Redman C. W., Staff A. C. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. Vol. 213 (4 Suppl). – P. 9-11.
10. Perspectives on the Use of Placental Growth Factor (PIGF) in the Prediction and Diagnosis of Pre-Eclampsia: Recent Insights and Future Steps / Creswell L., O'Gorman N., Palmer K. R., et al. // *Int. J. Womens Health.* – 2023. Vol. 15. – P. 255-271.
11. Comparison of First Trimester Screening for Down's Syndrome Using Free Beta-Human Chorionic Gonadotropin and Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Levels between Spontaneous and IVF Pregnancies at 12 Weeks of Gestation / Taheripanah R., Talayeh M., Zamaniyan M., et al. // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 13 (2). – P. 93-96.
12. Impact of fertility treatment on severe maternal morbidity / Wang E. T., Ozimek J. A., Greene N., et al. // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 106 (2). – P. 423-6.

13. In vivo evidence of significant placental growth factor releases by normal pregnancy placentas / Cerdeira A. S., Kandzija N., Pargmae P., et al. // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1):132.
14. The feasibility of soluble Fms-Like Tyrosine kinase-1 (sFLT-1) and Placental Growth Factor (PIGF) ratio biomarker in predicting preeclampsia and adverse pregnancy outcomes among medium to high risk mothers in Kuala Lumpur, Malaysia / Aminuddin N. A., Sutan R., Mahdy Z. A., et al. // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17(3): e0265080.
15. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia / Zeisler H., Llurba E., Chantraine F., et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374 (1). – P. 13-22.
16. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia / Akolekar R., Zaragoza E., Poon L. C., et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 32 (6). – P. 732-9.
17. Screening for pre-eclampsia at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol* / Mazer Zumaeta A., Wright A., Syngelaki A., et al. – 2020. – Vol. 56 (3). – P. 400-407.
18. Study on the association between pregnancy-associated plasma protein-A and acute cerebral infarction / Zheng S., Hossain M. S., Wu H., Nao J. // *Front. Neurol.* – 2023. – Vol. 14: 1255714.
19. Evaluation of the Relationship between Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) and Pregnancy Outcomes / Movahedi M., Khanjani S., Shahshahan Z., et al. // *Adv. Biomed. Res.* – 2023. – Vol. 12: 91.
20. *Nigella sativa* extract in the treatment of depression and serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels / Zadeh A. R., Eghbal A. F., Mirghazanfari S. M., et al. // *J. Res. Med. Sci.* – 2022. – Vol. 27: 28.
21. Placental expression of PAPPA, PAPP-2 and PLAC-1 in pregnancies is associated with FGR / Sifakis S., Androutsopoulos V. P., Pontikaki A., et al. // *Mol. Med. Rep.* – 2018. – Vol. 17 (5). – P.6435-6440.
22. Indirect targeting of IGF receptor signaling in vivo by substrate-selective inhibition of PAPP-A proteolytic activity / Mikkelsen J. H., Resch Z. T., Kalra B., et al. // *Oncotarget.* – 2014. – Vol. 5 (4). – P. 1014-25.
23. First trimester PAPP-A serum levels and long-term metabolic outcome of mothers and their offspring / Fruscalzo A., Cividino A., Rossetti E., et al. // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1): 5131.
24. Distribution of PAPP-A and total hCG between 11 and 13 weeks of gestation in Japanese pregnant women / Hasegawa J., Wada S., Kasamatsu A., et al. // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol 33 (12). – P. 2017-2022.
25. Clinical Importance of Low Level of PAPP-A in First Trimester of Pregnancy - An Obstetrical Dilemma in Chromosomally Normal Fetus / Livrinova V., Petrov I., Samardziski I., et al. // *Open Access Maced J. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 7 (9). – P. 1475-1479.
26. First trimester maternal serum PIGF, free  $\beta$ -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia / Di Lorenzo G., Ceccarello M., Cecotti V., et al. // *Placenta.* – 2012. – Vol. 33 (6). – P. 495-501.
27. The risk of adverse pregnancy outcome among pregnancies with extremely low maternal PAPP-A / Kaijomaa M., Ulander V. M., Hämäläinen E., et al. // *Prenat. Diagn.* – 2016. – Vol. 36 (12). – P. 1115-1120.
28. Adverse pregnancy outcome in patients with low pregnancy-associated plasma protein-A: The Indian Experience / Gupta S., Goyal M., Verma D., et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2015. – Vol. 41 (7). – P. 1003-8.
29. Are the first-trimester levels of PAPP-A and fb-hCG predictors for obstetrical complications in diabetic pregnancy? / Kapustin R. V., Kascheeva T. K., Alekseenkova E. N., Shelaeva E. V. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2022. – Vol. 35 (6). – P.1113-1119.
30. Human chorionic gonadotropin in pregnancy diagnostics / Montagnana M., Trenti T., Aloe R., et al. // *Clin. Chim. Acta.* – 2011. – Vol. 412 (17-18). – P. 1515-20.

31. Betz D. Human Chorionic Gonadotropin / Betz D., Fane K. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532950/>.
32. Human Chorionic Gonadotropin and Early Embryogenesis: Review / d'Hauterive S. P., Close R., Gridelet V., et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23 (3): 1380.
33. Ogino MH, Tadi P. StatPearls. StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2022. Physiology, Chorionic Gonadotropin. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556118/>
34. Human chorionic gonadotropin regulates endothelial cell responsiveness to interleukin 1 and amplifies the cytokine-mediated effect on cell proliferation, migration and the release of angiogenic factors / Bourdic A., Bédard D., Rao C. V., Akoum A. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 70 (2). – P. 127-138.
35. Activation of NF-κB signaling pathway during HCG-induced VEGF expression in luteal cells / Zhang Z., Huang Y., Zhang J., et al. // *Cell Biol. Int.* – 2019. – Vol. 43 (3). – P. 344-349.
36. Human Chorionic Gonadotropin Protects Vascular Endothelial Cells from Oxidative Stress by Apoptosis Inhibition, Cell Survival Signalling Activation and Mitochondrial Function Protection / Surico D., Farruggio S., Marotta P., et al. // *Cell Physiol. Biochem.* – 2015. – Vol. 36 (6). – P. 2108-20.
37. The role of β-HCG and VEGF-MEK/ERK signaling pathway in villi angiogenesis in patients with missed abortion / Jing G., Yao J., Dang Y., et al. // *Placenta.* – 2021. – Vol. 103. – P. 16-23.
38. Human chorionic gonadotropin as a central regulator of pregnancy immune tolerance / Schumacher A., Heinze K., Witte J., et al. // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 190 (6). – P. 2650-8.
39. Schumacher A. Human Chorionic Gonadotropin as a Pivotal Endocrine Immune Regulator Initiating and Preserving Fetal Tolerance / Schumacher A. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18 (10): 2166.
40. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β-hCG) levels and adverse pregnancy outcomes / Sirikunalai P., Wanapirak C., Sirichotiyakul S., et al. // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2016. – Vol. 36 (2). – P. 178-82.
41. Major fetal abnormalities associated with positive screening tests for Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) / Craig W. Y., Haddow J. E., Palomaki G. E., Roberson M. // *Prenat Diagn.* – 2007. – Vol. 27 (5). – P. 409-14.
42. Human chorionic gonadotropin and risk of pre-eclampsia: prospective population-based cohort study / Barjaktarovic M., Korevaar T. I. M., Jaddoe V. W. V., et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 54 (4). – P. 477-483.
43. Human chorionic gonadotropin (hCG) concentrations during the late first trimester are associated with fetal growth in a fetal sex-specific manner / Barjaktarovic M., Korevaar T. I., Jaddoe V. W., de Rijke Y. B., et al. // *Eur. J. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 32 (2). – P. 135-144.
44. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015 / Stevens F. T., Katzorke N., Tempfer C., et al. // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2015. – Vol. 75 (10). – P. 1043-1050.
45. Katabuchi H. Human chorionic villous macrophages as a fetal biological shield from maternal chorionic gonadotropin / Katabuchi H., Ohba T. // *Dev. Growth Differ.* – 2008. – Vol. 50 (5). – P. 299-306.
46. Human chorionic gonadotropin induces human macrophages to form intracytoplasmic vacuoles mimicking Hofbauer cells in human chorionic villi / Yamaguchi M., Ohba T., Tashiro H., et al. // *Cells Tissues Organs.* – 2013. – Vol. 197 (2). – P. 127-35.

**Внесок авторів:**

Ханча Ф.О. - збір даних; написання статті; статистична обробка матеріалів.

Носенко О.М. - Концептуалізація, методологія ; формальний аналіз.

Всі автори прочитали й погодились з опублікованою версією рукопису.

**Фінансування:** це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

**Висновок комісії по біоетиці:** для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 31 від 31.05.2021), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

**Заява про поінформовану згоду:** від пацієнтки було отримано письмову поінформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

**Заява про доступність даних:** вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.

**Конфлікт інтересів:** автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 27.02.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 628.162:613.34.:502.65+546.134

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.0967669>

*А. В. Мокієнко, О. В. Лотоцька<sup>1</sup>*

## ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА БІОЦИДНОЇ ДІЇ СОНЯЧНОЇ ДЕЗИНФЕКЦІЇ

Національний університет «Острозька академія»

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет

імені І.Я. Горбачевського

### Authors information

Мокієнко А.В. <https://orcid.org/0000-0002-4491-001X>

Лотоцька О.В. <https://orcid.org/0000-0002-1393-7914>

**Summary.** Mokienko A. V., <sup>1</sup>Lototska O. V. **HYGIENIC ASSESSMENT OF BIOCIDAL EFFECT SOLAR DISINFECTION** *Ostroh Academy National University; <sup>1</sup>Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachevskii; e-mail [mokienkoav56@gmail.com](mailto:mokienkoav56@gmail.com).* Solar Water Disinfection (SODIS) has gained recognition as one of the home water treatment (HWT) methods. The paucity of domestic data in the literature indicates an urgent need to analyze reliable scientific evidence confirming the microbiological effectiveness of SODIS and the positive impact on health among users. Goal. Hygienic evaluation of the biocidal effect of solar disinfection. Materials and methods. Bibliometric, analytical. Research results and their discussion. The synergistic biocidal effect of SODIS, which is a consequence of the combined effect of ultraviolet light and increased water temperature, has been demonstrated. The results of several laboratory experiments and field studies indicate the effective inactivation of 99.9% of many intestinal microorganisms. An analysis of controlled trials showed a reduction in the incidence of diarrheal diseases with SODIS ranging from 36 to 75.8%. It has been shown that certain pathogens, such as cysts, may be less susceptible to solar disinfection, requiring alternative approaches or higher doses of UV irradiation for effective inactivation. In addition, the issue of prolongation of exposure time, regrowth of the pathogen, resistance during SODIS application, and the use of inexpensive and resistant materials were considered. This may involve researching alternative materials or modifying existing ones to make the technology more accessible.

**Key words:** drinking water, solar disinfection, biocidal efficiency.

**Реферат.** Мокієнко А. В., Лотоцька О. В. **ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА БІОЦИДНОЇ ДІЇ СОНЯЧНОЇ ДЕЗИНФЕКЦІЇ.** Сонячна дезінфекція води (SODIS) отримала визнання як один із методів очищення води в домашніх умовах (HWT). Обмаль вітчизняних даних літератури свідчить про нагальну необхідність аналізу надійних наукових доказів, що підтверджують мікробіологічну ефективність SODIS і позитивний вплив на здоров'я серед користувачів. Мета. Гігієнічна оцінка біоцидної дії сонячної дезінфекції. Матеріали і методи. Бібліометричні, аналітичні. Результати досліджень та їх обговорення. Продемонстровано синергетичний біоцидний ефект SODIS, який є наслідком спільного впливу ультрафіолетового світла та підвищення температури води. Результати декількох лабораторних експериментів і польових досліджень свідчать про ефективну інактивацію 99,9% багатьох кишкових мікроорганізмів. Аналіз контрольованих досліджень показав зниження частоти діарейних захворювань за допомогою SODIS у діапазоні від 36 до 75,8 %. Показано, що певні патогени, наприклад цисти, можуть бути менш сприйнятливими до сонячної дезінфекції, вимагаючи альтернативних підходів або вищих доз УФ-опромінення для ефективної інактивації. Крім того, розглянуто питання подовження часу впливу, повторного росту патогену, стійкості під час застосування SODIS, використання недорогих і стійких матеріалів. Це може включати дослідження альтернативних матеріалів або модифікацію існуючих для підвищення доступності цієї технології.

**Ключові слова:** питна вода, сонячна дезінфекція, біоцидна ефективність.

## **Вступ**

Споживання неочищеної забрудненої питної води поширене в багатьох країнах, що розвиваються, і є фактором ризику водно-обумовлених інфекцій. У відповідь на це з'явилися практичні та економічно ефективні рішення у вигляді інноваційних методів обробки води на побутовому рівні, відомих як очищення води в домашніх умовах (HWT). Сонячна дезінфекція води (SODIS) отримала визнання як один із таких методів. Обмаль вітчизняних даних літератури свідчить про нагальну необхідність аналізу надійних наукових доказів, що підтверджують мікробіологічну ефективність SODIS і позитивний вплив на здоров'я серед користувачів.

## **Мета роботи**

Гігієнічна оцінка біоцидної дії сонячної дезінфекції.

## **Матеріали і методи**

Бібліометричні, аналітичні.

## **Результати досліджень та їх обговорення**

SODIS працює на основі двох основних принципів: використання сонячного світла для дезінфекції води та дотримання рекомендованого часу впливу. Коли вода піддається впливу сонячного світла, вона одночасно проходить два процеси, які сприяють її безпечності для споживання. Перший процес включає сонячне ультрафіолетове (УФ) випромінювання, зокрема УФ-А світло, яке має бактерицидні властивості. Це випромінювання проникає у воду, викликаючи порушення ДНК патогенів. Другий процес включає інфрачервоне тепло від сонячного світла, яке підвищує температуру води всередині пляшок. Ця підвищена температура ще більше посилює інактивацію мікроорганізмів, доповнюючи процес ультрафіолетової дезінфекції. Комбінований ефект обох стресів створює синергетичну дію, яка робить SODIS ефективним і доступним методом очищення побутової води в умовах обмежених ресурсів [1, 2].

## **Бактерицидна дія УФ-А випромінювання**

Як відомо, оптичне випромінювання в електромагнітному спектрі включає ультрафіолетове випромінювання, видиме світло та інфрачервоне випромінювання (ІЧ). Ультрафіолетове (УФ) випромінювання — це енергія, яка природним чином надходить від сонця як основного джерела і охоплює діапазон довжин хвиль 100–400 нм, що є нижчою довжиною хвилі, ніж видиме світло. УФ поділяється на три діапазони, а саме: УФ-А (315–400 нм), УФ-В (280–315 нм) і УФ-С (100–280 нм) [3]. Сонячне ультрафіолетове випромінювання викликає різні біологічні впливи, такі як зміни складу білків, ДНК та інших важливих біологічних сполук. УФ має довготривалий вплив на життєво важливі

фізіологічні процеси, що призводить до зниження росту та поділу клітин, втрати пігментації та уповільненого виробництва енергії, а також викликає гострий фізіологічний стрес у різних організмів. Основним механізмом інактивації патогенів під час сонячної дезінфекції є пряме або опосередковане пошкодження білків і ДНК організмів, спричинене випромінюванням в УФ-В, УФ-А та, можливо, нижньому видимому діапазоні [1]. Коли патогени піддаються впливу сонячного світла, УФ-А-випромінювання безпосередньо взаємодіє з ДНК, нуклеїновими кислотами та ферментами їхніх клітин, змінює молекулярну структуру та зрештою призводить до їх загибелі. Однак УФ-В відіграє незначну роль у інактивації мікроорганізмів SODIS, оскільки більша частина (95%) (а також УФ-С) поглинається шаром озону стратосфери. Крім того, ПЕТ-матеріали пляшок поглинають більшу частину УФ-В випромінювання [1].

Таким чином, УФ-А частина сонячного світла є основним фактором інактивації SODIS [4]. Коли вода піддається впливу ультрафіолетового випромінювання, комбінований ефект поглинання ультрафіолетового випромінювання та фотохімічних реакцій сприяє інактивації патогенів під час сонячної дезінфекції. Прозорі пластикові або скляні пляшки, які використовуються в SODIS, пропускають УФ-А випромінювання та поглинаються водою. Це поглинене УФ-А-випромінювання взаємодіє з мікроорганізмами, присутніми у воді, пошкоджуючи їх ДНК та ферменти. Ця взаємодія змінює молекулярну структуру, зрештою спричиняючи загибель клітин. Однак, за даними Luzi et al. [1], поглинене УФ-А випромінювання не шкодить безпосередньо генетичному матеріалу патогенів. Натомість воно запускає фотохімічні реакції всередині мікроорганізмів. Під час цих реакцій УФ-А-випромінювання взаємодіє з молекулами кисню у воді, що призводить до утворення високоактивних форм кисню (АФК), таких як синглетний кисень, супероксид, перекис водню та гідроксильний радикал. Ці АФК згодом взаємодіють і пошкоджують ДНК або білки (та інші клітинні компоненти), перешкоджаючи здатності патогенів розмножуватися та виживати [5]. Варто зазначити, що АФК можуть бути опосередковані органічними фотосенсибілізаторами, розчиненими у воді, такими як органічні молекули або залізо (ендогенний механізм), або молекулами самих патогенних організмів (ендогенний механізм) [1].

#### **ІЧ (підвищена температура)**

Окрім УФ-А випромінювання, сонячне світло також містить ІЧ, яке сприяє нагріванню води в пляшках SODIS. ІЧ-промені, які поглинає вода, відповідають за її нагрівання. Підвищені температури можуть посилити інактивацію патогенів через термічні ефекти, оскільки багато мікроорганізмів чутливі до високих температур. Вищі температури також можуть прискорити біохімічні реакції, що відбуваються всередині мікроорганізмів, ще більше погіршуючи їхню життєздатність [1]. Механізм пошкодження молекулярної структури патогенних організмів відомий як термічна інактивація або пастеризація, коли температура води підвищується до 70 °C–75 °C [1]. Під час сонячного опромінення вода зазвичай нагрівається сонячним ІЧ-випромінюванням залежно від інтенсивності опромінення, температури навколишнього середовища та місця розташування (охолодження вітром, фонове поглинання тепла) [1]. При цьому, температура води в пляшках підвищується вище температури метаболізму мікроорганізмів [1].

У цьому випадку воду не потрібно кип'ятити, щоб знищити 99,9% мікроорганізмів. Наприклад, у своєму експерименті з дослідження ефективності SODIS для кишкових патогенів Berney et al. [6] виявили, що *Vibrio cholerae* більш сприйнятливий до легкого нагрівання при температурах до 40 °C, а *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* і *Shigella flexneri* чутливі до температури вище 45 °C. У 2015 році ВООЗ [7] представила результати різних досліджень, які показали, що патогенні мікроорганізми у воді чутливі до тепла та гинуть або інактивуються навіть при температурах нижче кипіння (менше 100 °C). За даними Clasen [8], було показано, що нагрівання води навіть до 55 °C вбиває або інактивує більшість кишкових патогенів. Як показано в табл. 1, нагрівання води до 50–60 °C протягом 1 години має такий же ефект, як і кип'ятіння [9]. Проте все ще стверджується, що доведення води до кипіння є єдиним способом забезпечити достатньо високі температури для усунення ризику патогенних бактерій, вірусів і найпростіших.

У табл. 1 наведені температури та час впливу, необхідні для знищення

Терморезистентність мікроорганізмів (10)

Мікроорганізм	Час та температура для 100% деструкції		
	1 хвилина	6 хвилин	60 хвилин
Enteroviruses			62 °C
Rotaviruses		63 °C for 30 min	
Faecal coliforms	Повна деструкція при 80 °C		
<i>Salmonella</i>		62 °C	
<i>Shigella</i>		61 °C	54 °C
<i>Vibrio cholera</i>			45 °C
<i>Entamoeba histolytica</i> cysts	57 °C	54 °C	50 °C
<i>Giardia</i> cysts	57 °C	54 °C	50 °C
<i>Hookworm</i> eggs and larvae		62 °C	51 °C
<i>Ascaris</i> eggs	68 °C	62 °C	57 °C
<i>Schistosoma</i> eggs	60 °C	55 °C	50 °C
<i>Taenia</i> eggs	65 °C	57 °C	51 °C

**Синергетичний ефект УФ-А випромінювання та температури**

Встановлено, що комбінований вплив сонячного тепла та ультрафіолетового випромінювання в процесі SODIS має летальний синергетичний ефект, який підвищує ефективність інактивації, набагато більшу, ніж кумулятивний ефект, який може спричинити окремий агент при індивідуальному застосуванні [1, 9, 11, 12]. При температурах вище 45–50 °C виникає синергетичний ефект термічної інактивації та УФ-А випромінювання, що значно підвищує ефективність інактивації SODIS [1]. Комбінований вплив УФ-випромінювання в УФ-А діапазоні від 320 до 400 нм і нагрівання до температури 50–60 °C має бактерицидну дію та є достатньо високим, щоб екстенсивно (99,9%) інактивувати багато кишкових мікроорганізмів. Цей же синергетичний ефект також спостерігався в дослідженні Mtapuri-Zinyowera et al. [13], де цисти *Giardia duodenalis* і *Entamoeba histolytica* або *Entamoeba dispar* були знищені, коли температура піднялася вище 50 °C, з повною загибеллю при 56 °C.

Синергетичний ефект УФ-А випромінювання та температури призводить до збільшення виробництва АФК у мікроорганізмах. Основна гіпотеза полягає в тому, що ультрафіолетове випромінювання генерує АФК, які можуть завдати шкоди нуклеїновим кислотам, білкам та іншим важливим клітинним компонентам, які забезпечують життя клітин [6]. Ці АФК, включаючи синглетний кисень і гідроксильні радикали, є високореактивними молекулами, які можуть спричинити окислювальне пошкодження різних клітинних компонентів, таких як ліпіди, білки та ДНК [6, 14]. Пошкодження ДНК, руйнування клітинних структур і окислювальний стрес в результаті цих внутрішньоклітинних механізмів разом сприяють ефективному знищенню мікроорганізмів і покращенню якості води під час сонячної дезінфекції води за допомогою SODIS (рис. 1).

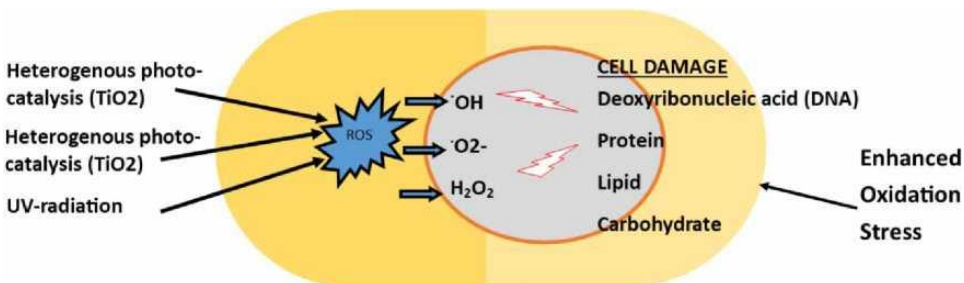


Рис. 1 Зображення складного процесу, під час якого патогенні організми зазнають пошкодження клітин, викликаного АФК

## Ефективність SODIS

### Мікробіологічна ефективність

SODIS пройшов ретельні випробування як у лабораторії, так і в польових умовах, і було доведено, що він покращує мікробну якість питної води завдяки своїй біоцидній дії проти всіх патогенних мікроорганізмів, що передаються у воді [8]. Результати McGuigan et al. [15] показали, що цисти *Giardia muris* та ооцисти *Cryptosporidium parvum* стають повністю неінфекційними після обробки SODIS протягом 4 та 10 годин відповідно. Подібним чином Joуse et al. [16] повідомили про повну дезінфекцію сильно забрудненої води штамом *E. coli* дикого типу протягом 7 годин. Не було виявлено жодних життєздатних мікроорганізмів *E. coli* ні в кінці експерименту, ні через 12 годин, що вказує на відсутність відновлення бактерій після дезінфекції. Дослідження Dessie et al. [17] в Ефіопії також продемонстрували повну та необоротну інактивацію фекальних колиформних бактерій протягом 4 годин після впливу в місцях з достатньою кількістю сонячного світла (сонячне опромінення близько 3,99 кВт/м<sup>2</sup> і вище). Декілька інших лабораторних експериментів і польових досліджень продемонстрували ефективність сонячної дезінфекції у знищенні кишкових патогенів, що викликають діарею [11]. У табл. 2 представлено деякі кишкові патогени, які інактивуються SODIS.

### Вплив SODIS на здоров'я

Доведено, що SODIS є високоефективним підходом для покращення здоров'я населення в регіонах, де доступ до чистої питної води обмежений. Різноманітні дослідження та польові випробування незмінно підтвердили ефективність SODIS у покращенні якості води та зниженні частоти захворювань, що передаються через воду. Впровадження SODIS у різних громадах призвело до значного зниження мікробного забруднення та помітного покращення результатів для здоров'я.

Таблиця 2

Види мікроорганізмів, що переносяться водою, які інактивуються SODIS [18]

Bacteria	Viruses
<i>Campylobacter jejuni</i>	Bacteriophage f2
<i>Enterococcus sp.</i>	Encephalomyocarditis virus
<i>Enteropathogenic Escherichia coli</i>	Polio virus
<i>Mycobacterium avium</i>	Rotavirus
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	Norovirus
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Fungi
<i>Salmonella typhi</i>	<i>Fusarium sp.</i>
<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Shigella dysenteriae Type I</i>	Helminth
<i>Shigella flexneri</i>	<i>Ascaris sp. (ova)</i>
<i>Streptococcus faecalis</i>	Protozoa
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Acanthamoeba polyphaga (cyst)</i>
<i>Vibrio cholerae</i>	<i>Cryptosporidium parvum (oocyst)</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Entamoeba sp. (cysts)</i>
	<i>Giardia sp (cysts)</i>

### Рандомізовані дослідження в кенійській громаді масаїв

Піонерське дослідження, проведене в кенійській громаді масаїв, продемонструвало значний вплив SODIS на дезінфекцію води та результати для здоров'я [19-21]. У першому [19] дослідженні діти, які вживали воду після впливу сонячного світла, мали значно нижчий ризик епізодів діареї порівняно з контрольною групою. Подальше дослідження [20], спеціально націлене на дітей молодше 6 років, показало стійке зниження ризику діарейних захворювань на 16,0% через SODIS. Нарешті, під час спалаху холери діти молодше 6 років у домогосподарствах, де використовували сонячну дезінфекцію, мали значно нижчу захворюваність на холеру порівняно з контрольною групою [21]. Хоча детальна інформація про якість води в контрольних групах недоступна, результати переконливо вказують на те, що SODIS відіграв вирішальну роль у зниженні рівня захворювань у громаді.

### *Історії успіху в Болівії, Пакистані, Узбекистані, Непалі та Індії*

SODIS досягла надзвичайного успіху в усьому світі, продемонструвавши свою ефективність у зменшенні діареї та покращенні здоров'я населення. Ці історії успіху, задокументовані Meierhofer [22] і Meierhofer & Landolt [23], надають переконливі докази позитивного впливу SODIS. Наприклад, у Болівії SODIS зменшив захворюваність на діарею більш ніж на 35% серед понад 200 дітей віком до 5 років. Подібним чином в Узбекистані спостерігалось значне зниження на 53% випадків діареї серед дітей віком до 5 років. Ці приклади підкреслюють трансформаційну силу SODIS у сприянні добробуту маленьких дітей і забезпеченні для них здоровішого майбутнього. У Пакистанських провінціях Rajoa і Chiniot рівень діареї зменшився з 26 до 13% і з 39 до 19% відповідно завдяки SODIS. У Непалі та Ассамі (Індія) SODIS довела ефективність у зниженні рівня діареї для понад 970 000 користувачів і запобігла приблизно 2,4 мільйонам випадків діареї щорічно в районах реалізації проекту. Широке впровадження цього доступного та стійкого рішення позитивно вплинуло на життя багатьох людей.

Ці висновки підтверджуються кількома іншими успішними контрольованими рандомізованими дослідженнями в типових екологічних і культурних умовах у різних країнах, включаючи Кенію, Південну Африку, Камерун, Індію та Камбоджу (табл. 3). Як видно з табл. 3, SODIS зменшив діарейні захворювання на 36–75% у цих країнах. Хлорування показало майже подібні результати зменшення діареї, переважно в діапазоні 30–40 % [24, 25]. Ефективність кип'ятіння у зменшенні діареї при застосуванні в домогосподарствах була погано задокументована, незважаючи на переконливі докази того, що воно може повністю знищити всі патогени в питній воді. Тим не менш, згідно зі звітом ВООЗ за 2014 рік, ефективна побутова очистка води (як кип'ятіння або фільтрація та безпечне зберігання) показала найбільше зниження захворювань на 45% [26].

Таблиця 3

Зниження частоти діарейних захворювань за допомогою SODIS у контрольованих дослідженнях

Локація	Зменшення діарейних захворювань (%)	Посилання
Dabat district, northwest Ethiopia	40	27
Nakuru, Kenya	44	28
South Africa	36	29
Slum areas of Yaoundé, Cameroon	42.5	11
Urban slum in Vellore, Tamil Nadu, India	40	30
Rural Cambodia	50	31
Sikkim, India	75.8	32

### **Висновки та рекомендації**

1. Синергетичний біоцидний ефект SODIS як наслідок спільного впливу ультрафіолетового світла та підвищення температури води забезпечує інактивацію 99,9% багатьох кишкових мікроорганізмів.

2. Аналіз контрольованих досліджень показав зниження частоти діарейних захворювань за допомогою SODIS у діапазоні від 36 до 75,8 %.

3. Певні патогени, наприклад цисти, можуть бути менш сприйнятливими до сонячної дезінфекції, вимагаючи альтернативних підходів або вищих доз УФ-опромінення для ефективної інактивації.

4. Слід вирішити питання подовження часу впливу, повторного росту патогену, стійкості під час застосування SODIS, використання недорогих і стійких матеріалів. Це може включати дослідження альтернативних матеріалів або модифікацію існуючих для підвищення доступності цієї технології.

## Література

1. Luzi S., Tobler M., Suter F., Meierhofer R. SODIS Manual: Guidance on Solar Water Disinfection. SANDEC, Department of Sanitation, Water and Solid Waste for Development, Eawag, Switzerland. 2016 Available from: [https://www.sodis.ch/methode/anwendung/ausbildungsmaterial/dokumente\\_material/sodismanual\\_2016\\_lr.pdf](https://www.sodis.ch/methode/anwendung/ausbildungsmaterial/dokumente_material/sodismanual_2016_lr.pdf)
2. Borde P., Elmusharaf K., McGuigan K. G., Keogh M. B. Community challenges when using large plastic bottles for solar energy disinfection of water (SODIS). *BMC Public Health*. 2016. V. 16 (1). P. 1-8. <https://doi.org/0.1186/s12889-016-3535-6>.
3. WHO. Ultraviolet Radiation. World Health Organization Geneva. Available from: [https://www.who.int/health-topics/ultraviolet-radiation#tab/4tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/ultraviolet-radiation#tab/4tab_1). 1994.
4. SODIS potential: a novel parameter to assess the suitability of solar water disinfection worldwide. J. Moreno-SanSegundo et al. *Chemical Engineering Journal*. 2021. V. 419. 129889. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.129889>.
5. Garcia-Gil A., Garcia-Munoz R. A., McGuigan K. G., Marugan J. Solar water disinfection to produce safe drinking water: a review of parameters, enhancements, and modelling approaches to make SODIS faster and safer. *Molecules*. 2021. V. 26 (11). 3431. <https://doi.org/10.3390/molecules26113431>
6. Berney M., Weilenmann H. U., Simonetti A., Egli T. Efficacy of solar disinfection of *Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium* and *Vibrio cholerae*. *Journal of Applied Microbiology*. 2006. V. 101 (4). P. 828-836. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.02983.x>.
7. World Health Organization. Technical Brief. Boil, Water (WHO/FWC/WSH/15.02). 2015. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/155821/WHO\\_FWC\\_WSH\\_15.02\\_eng.pdf?sequence=41&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/155821/WHO_FWC_WSH_15.02_eng.pdf?sequence=41&isAllowed=y).
8. Clasen T. Scaling up Household Water Treatment among low-Income Populations. World Health Organization, Geneva. 2009. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70049/WHO\\_HSE\\_WSH\\_09.02\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70049/WHO_HSE_WSH_09.02_eng.pdf)
9. Meierhofer R., Wegelin M. Solar Water Disinfection: A Guide for the Application of SODIS (Vol. 06/02). Water and Sanitation in Developing Countries (SANDEC). 2002. Available from: <https://www.ircwash.org/sites/default/files/Meierhofer-2002-Solar.pdf>
10. SODIS - an emerging water treatment process. B. Sommer et al. *AQUA(OXFORD)*. 1997. V. 46(3). P. 127-137. Available from: [https://www.researchgate.net/profile/Yezid-Solarte/publication/235803199\\_SODIS-An\\_emerging\\_water\\_treatment\\_process/links/543d17ba0cf24ef33b766ddc/SODIS-An-emerging-water-treatment-process.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Yezid-Solarte/publication/235803199_SODIS-An_emerging_water_treatment_process/links/543d17ba0cf24ef33b766ddc/SODIS-An-emerging-water-treatment-process.pdf).
11. Health gains from solar water disinfection (SODIS): evaluation of a water quality intervention in Yaounde, Cameroon. J. Graf et al. *Journal of Water and Health*. 2010. V. 8 (4). P. 779-796. <https://doi.org/10.2166/wh.2010.003>.
12. Castro-Alferez M., Polo-Lopez M. I., Marugan J. & Fernandez-Ibanez P. Mechanistic modeling of UV and mild-heat synergistic effect on solar water disinfection. *Chemical Engineering Journal*. 2017. V. 316. P. 111-120. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2017.01.026>.
13. Impact of solar radiation in disinfecting drinking water contaminated with *Giardia duodenalis* and *Entamoeba histolytica*/dispar at a point-of-use water treatment. S. Mtapuri-Zinyowera et al. *Journal of Applied Microbiology*. 2009. V. 106 (3). P. 847-852. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2008.04054.x>.
14. Probing the intracellular organic matters released from the photocatalytic inactivation of bacteria using fractionation procedure and excitation-emission-matrix fluorescence. G. Huang et al. *Water Research*. 2017. V. 110. P. 270-280. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.12.032>.
15. Batch solar disinfection inactivates oocysts of *Cryptosporidium parvum* and cysts of *Giardia muris* in drinking water. K. McGuigan et al. *Journal of Applied Microbiology*. 2006. V. 101 (2). P. 453-463. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.02935.x>.

16. Joyce T., McGuigan K., Elmore-Meegan M., Conroy R. Inactivation of fecal bacteria in drinking water by solar heating. *Applied and Environmental Microbiology*. 1996. V. 62 (2). P. 399-402. <https://doi.org/10.1128/aem.62.2.399-402.1996>.
17. Solar disinfection: an approach for low-cost household water treatment technology in Southwestern Ethiopia. A. Dessie et al. *Journal of Environmental Health Science and Engineering*. 2014. V. 12. P. 1-6. <https://doi.org/10.1186/2052-336X-12-25>.
18. (SODIS): a review from bench-top to roof-top. Solar water disinfection. K. G. McGuigan et al. *Journal of Hazardous Materials*. 2012. V. 235. P. 29-46. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.07.053>.
19. Solar disinfection of drinking water and diarrhoea in Maasai children: a controlled field trial. R. M. Conroy et al. *The Lancet*. 1996. V. 348 (9043), P. 1695-1697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)02309-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)02309-4).
20. Solar disinfection of water reduces diarrhoeal disease: an update. R. M. Conroy et al. *Archives of Disease in Childhood*. 1999. V. 81 (4). P. 337-338. <https://doi.org/10.1136/adc.814.337>.
21. Solar disinfection of drinking water protects against cholera in children under 6 years of age. R. M. Conroy et al. *Archives of Disease in Childhood*. 2001. V. 85 (4). P. 293-295. <https://doi.org/10.1136/adc.854.293>.
22. Meierhofer R. Establishing solar water disinfection as a water treatment method at household level. *Madagascar Conservation & Development*. 2006. V. 1 (1). <https://doi.org/10.4314/mcd.v1i1.44036>.
23. Meierhofer R., Landolt G. Factors supporting the sustained use of solar water disinfection - experiences from a global promotion and dissemination programme. *Desalination*. 2009. V. 248 (1-3). P. 144-151. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2008.05.050>.
24. Effect of in-line drinking water chlorination at the point of collection on child diarrhoea in urban Bangladesh: a double-blind, cluster-randomised controlled trial. A. J. Pickering et al. *The Lancet Global Health*. 2019. V. 7 (9). e1247-e1256. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30315-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30315-8).
25. Solomon E. T., Robele S., Kloos H., Mengistie B. Effect of household water treatment with chlorine on diarrhea among children under the age of five years in rural areas of Dire Dawa, eastern Ethiopia: a cluster randomized controlled trial. *Infectious Diseases of Poverty*. 2020. V. 9. P. 1-13. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00680-9>.
26. World Health Organization. Preventing Diarrhoea Through Better Water, Sanitation and Hygiene: Exposures and Impacts in Low- and Middle-Income Countries. World Health Organization, Geneva. 2014.
27. The effect of SODIS water treatment intervention at the household level in reducing diarrheal incidence among children under 5 years of age: a cluster randomized controlled trial in Dabat district, northwest Ethiopia. B. D. Bitew et al. *Trials*. 2018. V. 19 (1). P. 1-15. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2797-y>.
28. Randomized intervention study of solar disinfection of drinking water in the prevention of dysentery in Kenyan children aged under 5 years. M. Du Preez et al. *Environmental Science & Technology*. 2011. V. 45 (21). P. 9315-9323. <https://doi.org/10.1021/es2018835>.
29. Du Preez M., McGuigan K. G., Conroy R. M. Solar disinfection of drinking water in the prevention of dysentery in South African children aged under 5 years: the role of participant motivation. *Environmental Science & Technology*. 2010. V. 44 (22). P. 8744-8749. <https://doi.org/10.1021/es103328j>.
30. Solar disinfection of water for diarrhoeal prevention in southern India. A. Rose et al. *Archives of Disease in Childhood*. 2006. V. 91 (2). P. 139-141. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.077867>.
31. McGuigan K. G., Samaiyar P., du Preez M., Conroy R. M. High compliance randomized controlled field trial of solar disinfection of drinking water and its impact on childhood diarrhea in rural Cambodia. *Environmental Science & Technology*. 2011. V. 45 (18). 7862-7867. <https://doi.org/doi.org/10.1021/es201313x>.
32. Rai B., Pal R., Kar S., Tsering D. C. Solar disinfection improves drinking water quality to prevent diarrhea in under-five children in Sikkim, India. *Journal of Global Infectious*

**Внесок авторів.** Автори зазначають про рівний внесок у написання роботи  
**Фінансування.** Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування  
**Висновок комісії по біоетиці.** Не потрібен  
**Заява про доступність даних.** Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.  
**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 20.02.2024 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616 - 006.8

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967671>

<sup>1</sup>В. О. Полясний, <sup>2</sup>О. М. Суласва, <sup>3</sup>А. О. Машуков, <sup>4</sup>Л. А. Ковалевська, <sup>1</sup>В. В. Браїловська,  
<sup>1</sup>Б. Ю. Браїловський

## ПРОГНОЗУВАННЯ НАСЛІДКІВ МЕЛАНОМИ ШКІРИ

<sup>1</sup>Міжнародний гуманітарний університет, м. Одеса

<sup>2</sup>Медична лабораторія CSD, м. Київ

<sup>3</sup>КНП Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр ООР

<sup>4</sup>Медичний центр « Експерт Хелс », м. Одеса

### Authors' Information

Полясний В. О. - ORCID ID: 0000-0002-6484-2827

Суласва О. М. -ORCID ID: 0000-0002-9614-4652

Машуков А. О. -ORCID ID: 0000-0001-6925-4218

Ковалевська Л. А. -ORCID ID: 0000-0002-2930-2155

Браїловська В. В. -ORCID ID: 0009-0006-8791-1772

Браїловський Б. Ю. -ORCID ID: 0009-0003-7832-9113

Меланома – високогетерогенне та агресивне злоякісне новоутворення шкіри [6]. Меланоми становлять лише близько 4% діагностованих випадків раку шкіри в США, але є причиною більшості смертей, спричинених раком шкіри.

**Мета роботи:** проаналізувати мультифакторні моделі прогнозування розвитку меланоми шкіри (МШ), що існують у практиці.

За останнє десятиліття значно покращилось розуміння прогностичних факторів МШ, що дозволило онкологам забезпечити відповідне лікування пацієнтів.

У розвитку меланоми грають роль генетичні чинники, вплив ультрафіолетового (УФ) випромінювання [4] та інші фактори. Хоча меланоми мають сильну схильність до метастазування при пізній діагностиці, ті з них, які діагностуються та лікуються на ранній стадії, становлять низький ризик смертності. Зокрема, вирішальне значення має виявлення пацієнтів із підвищеним ризиком метастазування, яким може допомогти рання ад'ювантна терапія, особливо з урахуванням появи нових методів лікування меланоми. 10-річне виживання при меланомі може наблизитися до 50% після широкого місцевого висічення з лікувальною метою та негативної біопсії сторожового лімфатичного вузла [3].

Захворюваність на меланому однаково зростає як на півдні так і на півночі: це впливає з вивчення статистики захворюваності як на Європейському континенті, так і в США. Зокрема Stefano Rosso [14] відзначає зростання захворюваності як *in situ*, так і інвазивної меланою шкіри (МК) в Італії. \* Bordonì et al. [15] зазначає, що у Швейцарії, незважаючи на проведення скринінгових програм, однаково зростає як кількість «тонких» меланом, так і пухлин, що мають вертикальне зростання: приріст захворюваності на МК завтовшки <1,0 мм становить 3,4%; 1,01–2,0 мм — 0,1%, а >2,0 мм — 2,1%. Armstrong [16] показує збільшення частоти пухлин завтовшки <1,0 мм і зменшення випадків МК завтовшки 1,01–4,0 мм в Англії.

Mocellin [17] зазначає, що щорічний приріст захворюваності на неінвазивні та інвазивні меланоми в США становить відповідно 9,5 і 3,6%.

Незважаючи на деякі попередні повідомлення про сприятливий вплив більшої кількості пігменту на прогноз МК, дослідження MeganLam [13] повідомляє про інше.

Прогноз перебігу меланоми значною мірою залежить від віку пацієнта. L. Kandolf Sekulovic [18] дає такі статистичні показники 5-річного виживання: у віковій категорії 15–44 років вона становить 89,5%, а старше 75 років - 72,0%, згідно з дослідженням EUROCARE-5 середня стандартизована виживання в Європі становить 83,2%, при цьому найвищі показники виживання відзначені у північних регіонах – 87,7%. Товщина пухлини, як прогностичний критерій, впливає на частоту рецидивів навіть після видалення первинної пухлини, оскільки в дермі на невеликій відстані від пухлини можуть зберігатися пухлинні сателіти розміром до 0,05 мм, а також мікрометастази. Alexander van Akkoi [19] встановив, що транзитні метастази, розташовані в шкірі та підшкірній клітковині зменшують 5-річну специфічну виживаність до 40%, у той же час віддалені метастази в шкірі та підшкірній клітковині (неорганні метастази) – до 25%. ) визначає *in-transit metastases* як вторинні пухлинні вогнища, розташовані до лімфатичного колектора на відстані більше 2 см від краю меланоми, а сателіти – як мікрометастази в межах умовного 2-х сантиметрового кола.

У 2013 р. Hudson [20] представив власні дані хірургічного лікування 1225 хворих. При цьому було встановлено, що локальні рецидиви розвивалися з частотою 3,6 та 0,9% залежно від товщини пухлини та відстані від макроскопічно визначених меж новоутворення. Приблизно того ж висновку дійшли інші німецькі автори Roland Kaufmann і Kunishige з Франкфурт-на-Майні, які виконували мікрографічні операції з Mohs.

Згідно з постулатами American Joint Committee on Cancer ( 7 редакція ), головними прогностичними факторами є низький ступінь диференціювання, товщина пухлини більше 2 мм, наявність периневральної інвазії та деякі інші. Надалі побачимо, що крім т.зв. стадій-TNM-залежної виживання, є і стадій-TNM-незалежне виживання, продиктована зовсім іншою філософією, а саме ступенем інфільтрації пухлини специфічними лімфоцитами (TIL), мутаційним навантаженням пухлини TMB (tumor mutation burden) та іншими причинами, поки що не цілком відомими нам. Зокрема китайські автори Qiaofen Fu Nan Chen в мета аналізі [12] підтвердили сприятливу прогностичну роль CD3+, CD4+, CD8+, FOXP3+ та CD20+ TIL у спільній виживаності пацієнтів з меланою. TIL, очевидно, пов'язані з OS, RFS та DSS/MSS.

Таким чином, TIL показали значну цінність для прогнозу течії захворювання, а виявлення статусу та фенотипу TIL при патологоанатомічному діагнозі було б корисним для визначення правильності лікування.

Однак для включення різних T- клітинних маркерів як прогностичних біомаркерів в клінічну практику необхідні нові дослідження (головний висновок мета аналізу) з використанням однорідних когорт пацієнтів залежно від локалізації пухлини, стадії та способу лікування.

Alexander Katalinic [21] і співавтори наводять такі результати генетичних тестів, що виконуються при цьому захворюванні. BRAF-мутацію вивчали у зразках пухлинної тканини, починаючи з IIIВ стадії. c-Kit-мутацію вивчали у разі виявлення меланоми слизових оболонок або лентигінозної акральної меланоми.

Ще одним, досить новим чинником, що впливає прогноз течії меланоми у віддалені періоди перебігу захворювання є спеціальний коефіцієнт, т.зв. LNR, (Lymph Node Ratio), який є співвідношенням метастатично уражених лімфатичних вузлів до загальної кількості

віддалених під час операції лімфатичних вузлів. Alessandro Testori [22] проаналізував результати дослідження, в яке рекрутувалися пацієнти, що отримували післяопераційне спеціальне лікування у 3 проспективних дослідженнях EORTC (18871, 18952, 18991). LNR до 25% вважалось ознакою сприятливого прогнозу, понад 25% - несприятливого. Дуже цікаво, що авторам вдалося окреслити індивідуалізовані групи пацієнтів, для яких рівень маркера LNR був майже завжди дуже високим, а для яких оцінка LNR відносно некорисна з точки зору прогнозу. До першої групи належали літні пацієнти, з низькодиференційованими меланомами, що переважно локалізуються на нижніх кінцівках, ураженням клубових лімфовузлів та кількома макрометастазами. Значне зменшення прогностичної значущості цього відносного нового прогностичного клінічного маркера спостерігається за наявності мікрометастазів, за наявності 1 макрометастазу, ураження шийних лімфатичних вузлів та III стадії пухлини на момент встановлення діагнозу. Цікаво, що вдалося не тільки описати новий маркер, який ніде більше не використовується, а й виділити і спеціальні персоналізовані групи, для яких маркер або практично залишається високим, або навпаки, не працює. Даний факт, на наш погляд, відображає класику - філософію вироблення та опису нового закону в клінічній медицині. З одного боку правило має бути максимально простим (що може бути простіше - зрозуміліше-прозоріше того факту, що «чим більше було виявлено «позитивних» лімфатичних вузлів, тим гірший прогноз?»), а з іншого боку, відразу виділяються окреслені групи, де таке актуальне правило з якоїсь причини не працює. Створюється рідкісна картина, коли авторам вдалося дійти до межі дослідження, коли не тільки сформульовано закон, а й виділено винятки.

Igor Stukalin [10] з університету Калгарі повідомляє, що метастази в печінку, низький рівень альбуміну, високий рівень ЛДГ, високий рівень лейкоцитів та ECOG $\geq$ 1 можна об'єднати у прогностичну модель для пацієнтів з АМ, які отримують інгібітори імунних контрольних точок. У модель були включені також високий рівень лейкоцитів (WBC) у пацієнта, але прогностичного значення маркер не мав.

Молекулярна мінливість, що включає експресію мікроРНК (міРНК), відіграє значну роль у меланогенезі, що призводить до поганих прогностичних ефектів при МК [9].

Проте такі критерії як стадія продовжують залишатися високоєфективним предиктором перебігу меланоми. Adèle C. Green наводить такі дані загальної 15 - і 20-річної виживання при меланомі: 96,7% і 96,0% відповідно [1]. У той же час, у поширених стадіях результати істотно нижче. У 2011 р. Sosman опублікував результати лікування 64 хворих на МК у IV стадії, медіана виживання групи склала 21 місяць, загальна чотирирічна виживання 31%, безрецидивна 4-річна виживання - всього 13%, у двох третин рецидив розвинувся в першій. Результати таргетної терапії залежать від того, чи використовується тільки BRAF інгібітор (48% об'єктивних відповідей), або подвійна терапія BRAF і MEK (76% об'єктивних відповідей): 1-річне виживання досягає 80%, медіана тривалості життя – приблизно 2 роки. Імунотерапія меланоми збільшила виживання МК в IV стадії з 6 місяців до приблизно 6 років [2]. Результати терапії інгібіторами імунних контрольних точок при місцево-поширеній або метастатичній меланомі залишаються неоднорідними [10].

Незважаючи на розманіття інформації та наявність різних підходів до тлумачень і розуміння міри впливу на прогноз і клінічного значення того чи іншого маркера, ми схильні розрізняти фактори, які, умовно кажучи, передбачають прогноз/розвиток рецидивів метастазів (ППРМ) та сучасні мультифакторіальні моделі. І якщо з ПРМ все відносно зрозуміло, то СММ ґрунтуються на оцінці комплексів молекулярних біомаркерів та імунного мікрооточення на підставі математичного прогнозування – однак їхнє впровадження у клінічну практику обмежене через складність та вартість; крім того, вважається, що показники чутливості та специфічності СММ не є оптимальними.

До першої групи, ПРМ, відносяться дані, отримані Бонні Е. Gould Rothberg [3]. У 2014 р. їм вдалося констатувати, що впровадження білкових прогностичних біомаркерів у клінічну практику дає надію на стратифікацію залишкового ризику у пацієнтів зі стадією II меланоми за межами традиційних клініко-патологічних критеріїв для виявлення додаткової підгрупи пацієнтів, які, на основі молекулярних профілів пухлини можуть отримати користь від ад'юванта.

Незважаючи на включення аналізів Ki-67 (вже згаданий мітотичний індекс) до

клінічної практики, систематичний огляд REMARK-сумісних прогностичних біомаркерних аналізів на основі імунофарбування при меланомі дозволив авторам припустити, що залишковий ризик рецидиву найкраще можна пояснити сукупним показником, отриманим білків, що становлять незалежні ознаки біології меланоми.

Відбиваючи цю тенденцію, на сьогодні опубліковано п'ять таких багатопараметричних прогностичних моделей меланоми. Автори розглядають (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24258982/>) ці п'ять моделей і люб'язно надають докладні протоколи для виявлення та перевірки багатопараметричних моделей, включаючи: відповідні стратегії набору когорт; хромогенного або флуоресцентного імунофарбування, статистичні підходи для створення складових прогностичних індексів, рекомендовані кроки для перевірки моделі у незалежних когортах.

Також до першої групи відношення дослідження Liang Ding, [4], опубліковане в 2022 році. Автори констатують, що точність класичних клінічних і гістологічних змінних, включаючи товщину по Бреслоу, наявність виразок і стан лімфатичних вузлів, може бути недостатньою для ідентифікації таких людей з підвищеним ризиком віддалених.

Jade Homsy [5] у більш ранньому класичному дослідженні 2005 року повідомляє, що для локалізованої первинної меланоми домінуючими предикторами виживання є товщина ураження, виразка та ураження лімфатичних вузлів. При локалізованій меланомі важливі такі фактори, як вік, стать, анатомічне розташування та сателітні/транзитні ураження. Факторами, які в даний час вивчаються, є васкуляризація пухлини, васкулярна інвазія, швидкість мітозу, регресія пухлини та лімфоцити, що інфільтрують пухлину. Для метастатичної меланоми найбільш важливими прогностичними факторами є місце метастазів та наявність підвищеного рівня лактатдегідрогенази у сироватці. Обговорюється значення цих прогностичних факторів для лікарів, які лікують пацієнтів із меланою.

До другої групи ми віднесли кілька пізніших досліджень, що узагальнюють спроби побудови мозаїчних мультифакторіальних моделей на основі множини отриманої інформації. І першим є робота Yuxuan Chen і співавторів [6], опублікована в 2022 році. Показано, що ферроптоз, новий шлях загибелі клітин, що залежить від внутрішньоклітинного заліза, значною мірою пов'язаний з апоптозом пухлин, включаючи меланому. Проте китайські онкологи приходять до висновку, що необхідно вивчити взаємозв'язок між генами, пов'язаними з ферроптозом (FRG), та прогнозом пацієнтів з меланою. Для цього були завантажені профілі експресії FRG та клінічні дані з бази даних Атласу геному раку (TCGA). Авторами були ідентифіковані дев'ять FRG, пов'язаних із загальною виживанням (ОВ) пацієнтів з меланою, та створена прогностична модель, заснована на їхній експресії. У ході дослідження пацієнти були поділені на групи високого та низького ризику за результатами регресійного аналізу LASSO. Час виживання був значно довшим у групі низького ризику, ніж у групі високого ризику ( $P < 0,001$ ). Аналіз збагачення різних груп ризику показав, що причини відмінностей були пов'язані з імунними шляхами, а ступінь інфільтрації імунних клітин у групі низького ризику була значно вищою, ніж у групі високого ризику. Створена прогностична модель FRG може передбачати прогноз пацієнтів із меланою та надалі визначати подальше лікування.

Ще одним дослідженням другої групи була робота Bradley N. Greenhaw [7], опублікована в 2020 році. Мета полягала в тому, щоб оцінити надійність прогностичної цінності профілю експресії 31 гена. Проведено метааналіз для визначення загального ефекту профілю експресії 31 гена. Показники клінічних результатів для профілю експресії гена 31 порівнювалися з показниками Американського об'єднаного комітету зі стадування раку. Отримані результати: три дослідження відповідали критеріям включення; були включені дані нової групи з 211 пацієнтів ( $n=1479$ ). П'ятирічне виживання без рецидивів та віддалених метастазів становило 91,4% та 94,1% для пацієнтів класу 1A та 43,6% та 55,5% для пацієнтів класу 2B ( $P < 0,0001$ ). Результати метааналізу показали, що клас 2 був значуще пов'язаний з рецидивом (відношення ризиків 2,90;  $P < 0,0001$ ) та віддаленим метастазуванням (ставлення ризиків 2,75;  $P < 0,0001$ ). Профіль експресії 31 гена виявив підгрупи пацієнтів Американського об'єднаного комітету з раку на стадіях від I до III з високою ймовірністю рецидиву та віддалених метастазів. Чутливість складала 76% (95% довірчий інтервал 71–80%) та 76% (95% довірчий інтервал 70–82%) для кожної кінцевої

точки відповідно. Коли профіль експресії гена 31 і результати біопсії сторожових лімфатичних вузлів розглядалися разом, чутливість і прогностична цінність негативного результату для виживання без віддалених метастазів були підвищена. Тест профілю експресії гена 31 послідовно і точно ідентифікує пацієнтів з меланою з підвищеним ризиком метастазування, не залежить від інших клініко-патологічних квіратів і доповнює поточну стратифікацію ризику шляхом рекласифікації пацієнтів для посиленого спостереження, які раніше були віднесені до групи низького ризику.

Наступне СММ-дослідження опубліковано Tafadzwa Patience Kunonga у вересні 2023 року [8]. Цілі полягали у визначенні прогностичних моделей виживання, рецидивів та метастазування меланоми серед пацієнтів Американського об'єднаного комітету з раку I та II стадій після операції; та оцінка продуктивності моделі, включаючи прогноз загальної виживання (OS). Дизайн: Систематичний огляд та узагальнення оповіді. Джерела даних: Пошук у MEDLINE, Embase, CINAHL, Кокранівській бібліотеці, Індексі наукового цитування та джерелах сірої літератури, включаючи веб-сайти, присвячені раку та рекомендаціям, з 2000 по вересень 2021 року. З 28 967 записів було включено 15 досліджень, в яких повідомлялося про 20 моделей; 8 (стадія I), 2 (стадія II), 7 (стадії I–II) та 7 (стадії не вказані), але явно застосовні до ранніх стадій. Клініко-патологічні предиктори на модель варіювалися від 3 до 10. Найбільш поширеними були: виразка, товщина/глибина Бреслоу, соціально-демографічний статус і локалізація. Там, де повідомлялося, дискримінаційні значення становили  $\geq 0,7$ . Калібрувальні заходи показали хорошу відповідність між прогнозованими і показниками, що спостерігаються. У жодному з досліджень не оцінювалася клінічна корисність моделей. Ризик упередженості був високим у восьми моделях, незрозумілим у дев'яти та низьким у трьох. Сім моделей пройшли внутрішню та зовнішню перехресну перевірку, шість моделей пройшли зовнішню перевірку та вісім моделей пройшли внутрішню перевірку.

Усі моделі були ефективними з погляду прогнозування, однак низька якість доказів викликає занепокоєння щодо того, чи адекватні поточні рекомендації щодо спостереження після хірургічного лікування.

Роль таких чинників як вік пацієнта, мітотичний індекс, наявність вертикального зростання, товщина пухлини, наявність/відсутність пігменту коротко описується терміном «біологія пухлини», і вік пацієнта впливає неї особливо сильно, т.к. метаболічна та тіломірна «молодість»/«старість» клітин суттєво деформує будь-яку криву прогнозу.

Роль генетичних чинників у прогнозі МК зростає у процесі її прогресування. Математичне моделювання місця та ролі клінічних, генетичних, морфологічних факторів у прогнозі перебігу меланоми могло б надати помітний вплив на ряд чутливих областей, таких як планування клінічних досліджень, рекласифікація [7] пацієнтів для посиленого спостереження (які раніше були віднесені до групи низького ризику), обґрунтування необхідності інтенсифікації терапії та навіть можливо модифікувати наші підходи до хірургічного лікування.

Меланома є мозаїчним захворюванням з погляду визначення предикторів прогнозу [4, 10]. У різний час на різних стадіях для різних локацій це можуть бути стадія, TNM, рівень лактатдегідрогенази, вертикальний ріст, товщина пухлини по Бреслоу, рівні інвазії за Кларком, вік хворого, імуноферментний маркер S100, наявність сателітів, мікро- та макрметастазів, вісцеральних метастазів, метастазів у головний мозок [11], наявність мутацій BRAF і c-Kit, мутаційне навантаження пухлини, наявність/відсутність пігменту, виразки як ознаки високої внутрішньопухлинної судинної недостатності та більш раннього розпаду «корової» паренхіміногенезу шляхом оцінки VEGFR, або навпаки більш інтенсивний метаболізм «молодих» клітин зі швидким зануренням у гіпоксію і більше, відповідно, ранньою ініціацією процесу «розпуснення» колонії, що призводять до відшнуровування клітин та запуску метастазування), ступінь інфільтрації (упізнаності) імунокомпетентними клітинами груп лімфовузлів, LNR, ступінь диференціювання пухлини (хоча вона у разі МК і не так значно впливає на прогноз), загальна кількість віддалених лімфатичних вузлів, нарешті, мітотичний індекс. Усього 23 високозначущі і часто використовуються критерії. Потенційно можуть також впливати периневральний і навколосудинний ріст, а також наявність пухлинних емболів, а також наявність пухлинних

клітин, що циркулюють, або циркулюючої пухлинної ДНК у крові пацієнта, ІГХ-оцінка експресії p16INK4a, TP53, NRAS, MEK, BRAF, V60 V600M і т.д. Розібратися в цьому масиві предикторів досить важко, тому що впорядкувати або звести все це воедино в струнку систему є більш ніж просто перспективним завданням. Тому що частина цих факторів є з певними застереженнями лише предикторами прогнозу (TNM-залежні та TNM-незалежні «провісники» виживання), частина – тераностичними предикторами відповіді на терапію (CTLA4, PD-L1), а деякі – і того й іншого (TMB, імуноскор).

У клінічній практиці існують затверджені стандарти і взагалі не виникає значних проблем для того, щоб верифікувати діагноз, правильно встановити стадію захворювання або виробити компліментарний план лікування. Перевага надається ексцизійної біопсії, оскільки саме вона здатна правильно оцінити товщину пухлини. Однак, як ми бачимо, результат не завжди безпосередньо залежить від стадії, а часто є певною сумою ступеня агресивності та клональної різномірності пухлини, тому частоту виникнення рецидиву та віддалених метастазів визначає кілька різноспрямованих векторів [23].

### **Висновок**

В теперішній час існує необхідність розробки додаткових прогностичних біомаркерів меланоми, які можуть поліпшити ранні спроби стратифікації пацієнтів та надійно ідентифікувати підгрупи високого ризику з метою забезпечення ефективної персоналізованої терапії.

В аспекті вибору лікування на етапі первинної діагностики було б добре передбачити ризик рецидиву та розвитку метастазів. Це краще зробити на базі доступних у рутинній практиці показників, що дозволить стратифікувати пацієнтів на низький або високий ризик і персоналізувати менеджмент пацієнтів відповідно до цього. Ймовірно, що найближчим часом кілька молекулярно-генетичних чинників дозволить краще зрозуміти прогноз пацієнтів із меланомою.

### **Література/References:**

1. Ade`le C. Green, Peter Baade, Michael Coory, Joanne F. Aitken, and Mark Smithers. Population-Based 20-Year Survival Among People Diagnosed With Thin Melanomas in Queensland, Australia. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 30, Issue 13. P. 1462-1467.
2. Andrew Knight, Lilit Karapetyan, and John M. Kirkwood. Immunotherapy in Melanoma: Recent Advances and Future Directions. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb; 15(4): 1106. Published online 2023 Feb 9. doi: 10.3390/cancers15041106.
3. Bonnie E. Gould Rothberg and David L. Rimm. Construction and analysis of multi-parameter prognostic models for melanoma outcome. *Methods Mol Biol*. 2014 ; 1102: 227–258. doi:10.1007/978-1-62703-727-3\_13.
4. Liang Ding, Alexandra Gosh, Delphine J. Lee, Gabriella Emri, Wendy J. Huss, Paul N. Bogner, Gyorgy Paragh. Prognostic biomarkers of cutaneous melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022;38:418–434. doi:10.1111/phpp.12770.
5. Jade Homsy, Mohammed Kashani-Sabet, Jane L. Messina, and Adil Daud. Cutaneous Melanoma: Prognostic Factors. *Cancer Control* October 2005, Vol. 12, No. 4.
6. Yuxuan Chen, Linlin Guo, Zijie Zhou, Ran An and Jiecong Wang. Identification and validation of a prognostic model for melanoma patients with 9 ferroptosis-related gene signature. *BMC Genomics* (2022) 23:245. <https://doi.org/10.1186/s12864-022-08475-y>
7. Bradley N. Greenhaw, Kyle R. Covington, Sarah J. Kurley, Yildiray Yeniay, Nhat Anh Cao, Kristen M. Plasseraud, Robert W. Cook, Eddy C. Hsueh, Brian R. Gastman and Maria L. Wei. Molecular risk prediction in cutaneous melanoma: A meta-analysis of the 31-gene expression profile prognostic test in 1,479 patients.
8. Tafadzwa Patience Kunonga, R P W Kenny, Margaret Astin, Andrew Bryant, Vasileios Kontogiannis, Diarmuid Coughlan, Catherine Richmond, Claire H Eastaugh, Fiona R Beyer, Fiona Pearson, Dawn Craig, Penny Lovat, Luke Vale, Robert Ellis. Predictive accuracy of risk prediction models for recurrence, metastasis and survival for early-stage cutaneous melanoma: a systematic review. Volume 13, Issue 9. *BMJ Open*: first published as 10.1136/bmjopen-2023-073306 on 28 September 2023.

9. ShanthiSabarimurugan, MadhavMadurantakamRoyam, MadhavMadurantakam, RoyamAnkita, Rama Jayaraj. Systematic Review and Meta-analysis of the Prognostic Significance of miRNAs in Melanoma Patients. September 2018. *Molecular Diagnosis & Therapy* 22(2). Follow journal. DOI: 10.1007/s40291-018-0357-5
10. Igor Stukalin, Vishal Navani, Mehul Gupta, Yibing Ruan, Devon J. Boyne, Dylan E. O'Sullivan, Daniel E. Meyers, Siddhartha Goutam, Michael Sander, Benjamin W. Ewanchuk, Darren R. Brenner, Aleksu Suo, Winson Y. Cheung, Daniel Y. C. Heng, Jose G. Monzon, Tina Cheng. Development and Validation of a Prognostic Risk Model for Patients with Advanced Melanoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *The Oncologist*, 2023, 28, 812–822 <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad073>
11. Xiang-Lin Tan, Amy Le, Emilie Scherrer, Huilin Tang, Nick Kiehl, Jiali Han, Ruixuan Jiang, Scott J. Dieder and Irene M. Shui. Systematic literature review and meta-analysis of clinical outcomes and prognostic factors for melanoma brain metastases. *Frontiers in Oncology*. Systematic Review. P. 1-9. PUBLISHED 08 December 2022. DOI 10.3389/fonc.2022.1025664
12. Qiaofen Fu Nan Chena, Chunlei Geb, Ruilei Lib, Zhen Lib, Baozhen Zengb, Chunyan Lib, Ying Wangb, Yuanbo Xueb, Xin Songb, Heng Lia, and Gaofeng Li. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a systematic review and meta-analysis. *ONCOIMMUNOLOGY* 2019, VOL. 8, NO. 7, e1593806 (14 pages).
13. Megan Lam, Jie Wei Zhu and Jennifer Beecker. Racial Differences in the Prognosis and Survival of Cutaneous Melanoma From 1990 to 2020 in North America: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* Volume 26, Issue 2, March/April 2022, Pages 181-188
14. Lidia Sacchetto, Stefano Rosso, Harry Comber, Christine Bouchardy, Paolo Broganelli, Jaume Galceran, Monika Hackl, Alexander Katalinic, Marieke Louwman, Trude E Robsahm, Laufey Tryggvadottir, Rosario Tumino, Elizabeth Van Eycken, Paul M Walsh, Vesna Zadnik, Roberto Zanetti. Skin melanoma deaths within 1 or 3 years from diagnosis in Europe. *Int J Cancer*. 2021 Jun 15;148(12):2898-2905. doi: 10.1002/ijc.33479. Epub 2021 Feb 1.
15. Veronica Di Carlo, Charles A Stiller, Nora Eisemann, Andrea Bordon, Melissa Matz, Maria P Curado, Laetitia Daubisse-Marliac, Mikhail Valkov, Jean-Luc Bulliard, David Morrison, Chris Johnson, Fabio Girardi, Rafael Marcos-Gragera, Mario Šekerija, Siri Larønningen, Eunice Sirri, Michel P Coleman, Claudia Allemani; CONCORD Working Group. Does the morphology of cutaneous melanoma help to explain the international differences in survival? Results from 1 578 482 adults diagnosed during 2000-2014 in 59 countries (CONCORD-3). *Br J Dermatol* 2022 Sep;187(3):364-380. doi: 10.1111/bjd.21274. Epub 2022 Jul 28.
16. A Armstrong, C Powell, R Powell, N Hallam, J Taylor, J Bird, C Sarran, D Oliver. Are we seeing the effects of public awareness campaigns? A 10-year analysis of Breslow thickness at presentation of malignant melanoma in the South West of England. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014 Mar;67(3):324-30. doi: 10.1016/j.bjps.2013.12.023. Epub 2013 Dec 31.
17. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D. The impact of surgery on survival of patients with cutaneous melanoma: revisiting the role of primary tumor excision margins. *Ann Surg* 2011 Feb;253(2):238-43.
18. L. Kandolf Sekulovic, J. Guo, S. Agarwala, A. Hauschild, G. McArthur, G. Cinat, A. Wainstein, C. Caglevic, P. Lorigan, H. Gogas, M. Alvarez, R. Duncombe, C. Lebbe, K. Peris, P. Rutkowski, A. Stratigos, A.-M. Forsea, L. De La Cruz Merino, M. Kukushkina, R. Dummer. Access to innovative medicines for metastatic melanoma worldwide: Melanoma World Society and European Association of Dermato-oncology survey in 34 countries. *European Journal of Cancer*. Volume 104, November 2018, Pages 201-209.
19. Alexander C J van Akkooi, Christian Blank, Alexander M MEggermont. Neoadjuvant immunotherapy emerges as best medical practice, and will be the new standard of care for macroscopic stage III melanoma. *Eur J Cancer*. 2023 Mar;182:38-42. doi: 10.1016/j.ejca.2023.01.004. Epub 2023 Jan 11.
20. Laura E Hudson, Shishir K Maithel, Grant W Carlson, Monica Rizzo, Douglas R Murray, Andrea C Hestley, Keith A Delman. 1 or 2 cm margins of excision for T2 melanomas: do

they impact recurrence or survival? *Ann Surg Oncol*. 2013 Jan;20(1):346-51. doi: 10.1245/s10434-012-2543-8. Epub 2012 Aug 11.

21. Alexander Katalinic I, Nora Eisemann, Annika Waldmann. Skin Cancer Screening in Germany. Documenting Melanoma Incidence and Mortality From 2008 to 2013. *Dtsch Arztebl Int* 2015 Sep 18;112(38):629-34. doi: 10.3238/arztebl.2015.0629.

22. Alexander M MEggermont, Stefan Suci, Alessandro Testori, Mario Santinami, Wim H J Kruit, Jeremy Marsden, Cornelis J A Punt, François Salès, Reinhard Dummer, Caroline Robert, Dirk Schadendorf, Poulam M Patel, Gaetan de Schaetzen, Alan Spatz, Ulrich Keilholz. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3810-8. doi: 10.1200/JCO.2011.41.3799. Epub 2012 Sep 24.

23. YeonJoo Kim, Katherine M. Sheu, Jennifer Tsoi, Gabriel Abril-Rodriguez, Egidio Medina, Catherine S. Grasso, Davis Y. Torrejon, Ameya S. Champhekar, Kevin Litchfield, Charles Swanton, Daniel E. Speiser, Philip O. Scumpia, Alexander Hoffmann, Thomas G. Graeber, Cristina Puig-Saus, and Antoni Ribas. Melanoma dedifferentiation induced by IFN- $\gamma$  epigenetic remodeling in response to anti-PD-1 therapy. *J Clin Invest*. 2021;131(12):e145859. <https://doi.org/10.1172/JCI145859>.

**Внесок авторів.** Автори зазначають про рівний внесок у написання роботи

**Фінансування.** Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

**Висновок комісії по біоетиці.** Не потрібен

**Заява про доступність даних.** Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 21.02.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 614.777:628.1.033:616-056

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967673>

*Д. В. Валькевич, В. В. Бабієнко, А. В. Мокієнко<sup>1</sup>*

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ПИТНОГО ВОДОПОСТАЧАННЯ СІЛЬСЬКИХ НАСЕЛЕНИХ ПУНКТИВ**

Одеський національний медичний університет  
<sup>1</sup>Національний університет «Острозька академія»

### **Authors information**

Бабієнко В.В. <https://orcid.org/0000-0002-4597-9908>

Мокієнко А.В. <https://orcid.org/0000-0002-4491-001X>

**Summary.** Valkevich D. V., Babienko V. V., <sup>1</sup>Mokienko A. V. **CHARACTERISTICS OF DRINKING WATER SUPPLY IN RURAL POPULATIONS** *Odessa National Medical University; <sup>1</sup>Ostroh Academy National University; e-mail [mokienkoav56@gmail.com](mailto:mokienkoav56@gmail.com)* The analysis of official data and the results of scientific research shows the acuteness of the drinking water quality problem. For the water supply of rural settlements, the situation is even more critical and requires an appropriate assessment. Goal. Characteristics of drinking water supply in rural

settlements. Materials and methods. Bibliometric, analytical. Research results and their discussion. It is shown that the level of water supply in rural settlements in Ukraine is one of the lowest in Europe. A significant part of the population (74%) uses imported water and local sources for drinking purposes - mine and tube wells, individual wells, self-made catchments, and propellant pits. The exploitation of unprotected soil aquifers and the unsatisfactory technical condition of water intake and water-bearing communications create a risk of epidemic danger for the inhabitants of the villages. According to the Ministry of Health, about 30% of drinking water samples taken from non-centralized water supply sources in rural areas did not meet standards for sanitary and chemical indicators and 20% for microbiological ones. For water from public wells in 2021, these figures were 45.6 and 37.3%, respectively. The need for a fundamental change in the strategy and tactics of water supply to the rural population is substantiated: from ascertaining the facts to taking immediate measures to improve water quality.

**Key words:** drinking water, water quality, rural population.

**Реферат.** Валькевич Д. В., Бабієнко В. В., Мокієнко А. В. **ХАРАКТЕРИСТИКА ПИТНОГО ВОДОПОСТАЧАННЯ СІЛЬСЬКИХ НАСЕЛЕНИХ ПУНКТІВ.** Аналіз офіційних даних та результатів наукових досліджень свідчить про гостроту проблеми якості питної води. Для водопостачання сільських населених пунктів ситуація ще більш критична та потребує відповідної оцінки. Мета. Характеристика питного водопостачання сільських населених пунктів. Матеріали і методи. Бібліометричні, аналітичні. Результати досліджень та їх обговорення. Показано, що рівень водопостачання сільських населених пунктів в Україні є одним із найнижчих в Європі. Значна частина населення (74 %) для питних потреб використовує привізну воду і місцеві джерела - шахтні і трубні колодязі, індивідуальні свердловини, саморобні каптажі, прируслові копанки. Експлуатація незахищених ґрунтових водоносних горизонтів та незадовільний технічний стан водозабірних і водоносних комунікацій створюють ризик епідемічної небезпеки для мешканців сіл. За даними МОЗ близько 30 % проб питної води, відібраних із джерел нецентралізованого водопостачання в сільській місцевості, не відповідали нормативам за санітарно-хімічними показниками і 20 % - за мікробіологічними. Для води з громадських колодязів у 2021 році ці цифри склали 45,6 да 37,3 % відповідно. Обґрунтовано необхідність докорінної зміни стратегії і тактики водопостачання сільського населення: від констатації фактів до прийняття негайних заходів поліпшення якості води.

**Ключові слова:** питна вода, якість води, сільське населення.

### **Вступ**

За даними Спільної програми моніторингу водопостачання, санітарії та гігієни ВООЗ-ЮНІСЕФ, у 2020 році 2,0 мільярди людей не мали доступу до безпечних послуг питної води, 3,6 мільярди не мали доступу до безпечних послуг санітарії, 2-3 мільярди не мали доступу до засобів для миття рук з милом і водою вдома [1]. За оцінками, небезпечне WASH щороку спричиняє понад 1 мільйон смертей від інфекційних захворювань, в основному дітей молодше 5 років [2, 3].

На 2011-2020 роки було затверджено Загальнодержавну цільову програму “Питна вода України” [4]. Фінансування даної Програми здійснювалося тільки у 2011, 2012 та 2018 роках. Через недостатній рівень фінансування заходів зазначеної Програми не було досягнуто кардинального покращення технічного та фінансово-економічного стану підприємств питного водопостачання та централізованого водовідведення, а відповідно і якості послуг з централізованого водопостачання та централізованого водовідведення. Програму виконано всього на 13,2 %.

Що ж стосується водопостачання сільських населених пунктів, то тут ситуація ще більш критична та потребує відповідної оцінки.

**Мета роботи.** Характеристика питного водопостачання сільських населених пунктів

**Матеріали і методи.** Бібліометричні, аналітичні.

**Результати досліджень та їх обговорення**

Моніторинговими дослідженнями територіальних центрів контролю та профілактики

хвороб МОЗ України у 2021 році було охоплено 36 893 джерела нецентралізованого водопостачання, на яких проводились дослідження питної води (у 2020 – 38 522, 2019 – 58 780, 2018 – 70 830), з них 29 717 шахтних колодязів (у 2020 – 31 927, 2019 – 47 824, 2018 – 59 821), 4 989 артезіанських свердловин (у 2020 – 4 625, 2019 – 7 183, 2018 – 7 318), 465 каптажів (у 2020 - 438, 2019 - 534, 2018 - 713) [5].

У 2021 році питома вага досліджених проб питної води з джерел нецентралізованого водопостачання, які не відповідали вимогам, становила 33,5% за санітарно-хімічними (на рівні показників у 2020 - 32,6%, 2019 - 30,4%, 2018 - 34,4%, 2017 - 32,6%) та 22,9% за мікробіологічними показниками (на рівні показників у 2020 - 22,6%, 2019 - 24,6%, 2018 - 23,4%, 2017 - 20,4%), у тому числі з шахтних колодязів, які не відповідали санітарним вимогам, становила 35,3% за санітарно-хімічними (на рівні показників у 2020-2017 років - 33,6%, 37,0%, 35,6%, 34,3%) та 30,0% за мікробіологічними показниками (дещо вище рівнів показників у 2020 - 28,1%, 2019 - 30,1%, 2018 - 27,9%, 2017 - 23,8%).

Проводився моніторинг вмісту нітратів у воді нецентралізованих джерел водопостачання, зокрема колодязів та каптажів, вода з яких використовується для споживання дітьми віком до 3-х років щодо попередження виникнення водно-нітратної метгемоглобінемії у дітей, щоквартальний збір та опрацювання інформації. Обстежено у 2021 році 29 717 шахтних колодязів, з них 9 618 громадських і 17 875 індивідуальних, 465 каптажів, з них 309 громадських, 4 989 артезіанських свердловин, 91 бювет (у 2020 році 31 927 шахтних колодязів, з них 9 508 громадських і 19 388 індивідуальних, 438 каптажі, з них 138 громадських, 4 625 артезіанських свердловин, 425 бюветів; у 2019 - відповідно 59 824, з них 16 237 і 29 206, 534, з них 333, 7 183 і 436; 2018 – відповідно 59 824, з них 19 792 і 38 085, 713, з них 298, 7 318 і 384).

За санітарно-хімічними показниками досліджено у 2021 році 10 549 проб питної води з громадських колодязів (у 2020 – 11 630, 2019 – 15 844, 2018 – 21 972), з них не відповідали нормативам - 45,6% (у 2020 - 40,8%, 2019 - 46,5%, 2018 - 46,8%), у тому числі на вміст нітратів – 8 983 (у 2020 – 9 333, 2019 – 14 111, 2018 – 18 402), з них не відповідали нормативам за вмістом нітратів - 36,3% (у 2020 - 37,8%, 2019 - 39,0%, 2018 - 40,2%), за мікробіологічними показниками досліджено 10 682 проби (у 2020 – 12 054, 2019 – 17 235, 2018 – 22 176), з них не відповідає нормативам - 37,3% (у 2020 - 33,4%, 2019 - 38,8%, 2018 - 30,8%).

Кількість досліджених проб питної води з індивідуальних колодязів за санітарно-хімічними показниками – 19 511 проб (у 2020 – 20 892, 2019 – 30 985, 2018 – 40 448), з них не відповідали нормативам - 32,1% (у 2020 - 30,7%, 2019 - 33,3%, 2018 - 31,0%), у тому числі на вміст нітратів – 18 363 (у 2020 – 19 267, 2019 – 28 497, 2018 – 37 856), з них не відповідає нормативам за вмістом нітратів - 26,1% (у 2020 - 24,3%, 2019 - 30,5%, 2018 - 28,7%), за мікробіологічними показниками досліджено 7 224 проби (у 2020 – 10 152, 2019 – 13 792, 2018 – 16 863), з них не відповідало нормативам - 25,4% (у 2020 - 23,7%, 2019 - 30,3%, 2018 - 27,6%).

Кількість досліджених проб питної води з каптажів за санітарно-хімічними показниками – 1 190 проб (у 2020 - 806, 2019 - 941, 2018 - 855), з них не відповідали нормативам - 14,2% (у 2020 - 12,2%, 2019 - 19,4%, 2018 - 13,7%), у тому числі на вміст нітратів - 626 (у 2020 - 562, 2019 - 818, 2018 - 580), з них не відповідає нормативам за вмістом нітратів - 13,4% (у 2020 - 7,7%, 2019 - 12,2%, 2018 - 10,9%), за мікробіологічними показниками досліджено 958 проб (у 2020 - 899, 2019 - 1208, 2018 - 1245), з них не відповідало нормативам 22,5% (у 2020 - 25,9%, 2019 - 27,2%, 2018 - 24,8%); у тому числі з громадських каптажів - за санітарно-хімічними показниками досліджено 972 проби питної води (у 2020 - 645, 2019 - 693, 2018 - 541), з них не відповідали нормативам - 15,9% (у 2020 - 10,5%, 2019 - 20,5%, 2018 - 16,8%), у тому числі на вміст нітратів - 458 (у 2020 - 407, 2019 - 586, 2018 - 430), з них не відповідали нормативам за вмістом нітратів - 17,5% (у 2020 - 8,8%, 2019 - 14,8%, 2018 - 14,4%), за мікробіологічними показниками досліджено 609 проб (у 2020 - 496, 2019 - 705, 2018 - 630), з них не відповідає нормативам - 23,8% (у 2020 - 23,8%, 2019 - 27,2%, 2018 - 22,2%) [5].

Аналіз цих даних свідчить про край тривожну тенденцію погіршення стану водопостачання сільського населення в якісному і кількісному відношенні: з кожному

роком постійно зменшується кількість джерел води та досліджених проб за умови постійних високих рівнів невідповідності нормативним вимогам [6]. Для води з громадських колодязів у 2021 році ці цифри склали 45,6 та 37,3 % за санітарно-хімічними та мікробіологічними показниками відповідно.

Рівень водопостачання сільських населених пунктів в Україні є одним із найнижчих в Європі. Значна частина населення (74 %) для питних потреб використовує привізну воду і місцеві джерела - шахтні і трубні колодязі, індивідуальні свердловини, саморобні каптажі, прирусові копанки. Експлуатація незахищених ґрунтових водоносних горизонтів та незадовільний технічний стан водозабірних і водоносних комунікацій створюють ризик епідемічної небезпеки людей.

За даними МОЗ близько 30 % проб питної води, відібраних із джерел нецентралізованого водопостачання в сільській місцевості, не відповідає нормативам за санітарно-хімічними показниками і 20 % - за мікробіологічними.

Ситуація з водопостачанням у сільській місцевості ускладнена наслідками Чорнобильської катастрофи. Санітарний та екологічний стан джерел водопостачання, особливо в промислово насичених районах і на територіях із розвиненим сільськогосподарським виробництвом, є критичним або наближається до критичного. На сільських водопроводах немає очисних споруд і знезаражувальних установок, не проводиться виробничий лабораторний контроль якості питної води.

У кількісному аспекті ситуація з водозабезпеченням є напруженою в Одеській, Миколаївській, Запорізькій, Херсонській, Луганській областях.

Необхідні докорінні поліпшення стану і забезпечення дотримання режимів зон санітарної охорони та водоохоронних зон джерел питного водопостачання.

Режим господарювання в зонах санітарної охорони джерел питного водопостачання сільських населених пунктів потребує посиленого контролю і поліпшення стану.

Дослідження питної води із децентралізованих джерел (колодязів, каптажів джерел, індивідуальних свердловин) в західноукраїнських областях засвідчили про її забруднення надлишком, переважно нітратів, солей жорсткості, заліза, суми солей, а також мікроорганізмами [7]. Поблизу масивних джерел забруднення питна вода може вмішувати інші хімічні речовини (залишки мінеральних та органічних добрив, пестицидів тощо). За санітарно-хімічними показниками (окрім Тернопільської області) та мікробіологічними (окрім Тернопільської та Івано-Франківської областей) відсоток проб води з відхиленнями від нормативів в цілому в західному регіоні значно менший, ніж в інших регіонах країни. У порівнянні з Україною, де з децентралізованих джерел за санітарно-хімічними показниками кожна 3-4 проба води, а за мікробіологічними – кожна 4-5 проба води не відповідає нормативам, тут кількість нестандартних проб води за хімічними та мікробіологічними показниками становила 4-5 та 5-6 відповідно. Для попередження ризику здоров'ю профілактичним заходом на селі має бути інформування населення про можливу небезпеку ґрунтової питної води та надання пропозицій щодо індивідуальних шляхів поліпшення якості питної води в сільській місцевості.

Забруднення питної води з децентралізованих джерел нітратами, які мають природне та антропогенне походження, у кількостях вищих за ГДК реєструється у багатьох селах західноукраїнських областей. На прикладі Тернопільської області показано, що кратність перевищення ГДК нітратів у воді становить від 1,1 до 7,3 рази. Виконана оцінка ризику розвитку неканцерогенних ефектів за розрахунком коефіцієнту небезпеки (HQ) засвідчила, що при максимальних добових дозах нітратів у питній воді (7 ГДК) він становив  $HQ > 6$ , що відповідає високому рівню небезпеки (HQ від 5 до 10) та може призвести до ризику розвитку несприятливих ефектів у більшій частині дорослого населення. Для дітей ризик небезпеки за цих умов ще набагато більший. Звідси вирішення проблеми нітратів у питній воді потребує впровадження дієвих заходів по їх мінімізації у воді (централізовані та децентралізовані заходи).

У дисертації [8] на основі санітарно-гігієнічного узагальнення результатів багаторічного моніторингу показників якості питної води, оцінки рівня маркерних нозологічних одиниць, аналізу формування неканцерогенних ризиків серед сільського населення Дніпропетровської області здійснено теоретичне обґрунтування та запропоновані

практичні заходи розв'язання наукової проблеми питного водозабезпечення (з централізованих і децентралізованих систем), досліджено його зміни під впливом природних і соціально-побутових чинників та розроблено комплексну систему профілактичних заходів для збереження здоров'я та покращення якості життя сільських мешканців.

Встановлено, що сучасні системи водозабезпечення сільських населених пунктів характеризуються значним різноманіттям, що пов'язано, в тому числі з неоднаковим ступенем соціально-економічного розвитку різних районів (таксонів) Дніпропетровської області. Показано, що існуючі системи не можуть повністю задовольнити попит сільського населення у якісній питній воді. Так, централізованим питним водопостачанням охоплено лише 39 % сільського населення області, а 10 % сільських мешканців вимушені споживати привізну питну воду. У 52,4% населених пунктів Новомосковського, Софіївського, Широківського, Томаківського, Апостолівського та інших сільських районів подача водопровідної питної води здійснюється за графіком, у низці населених пунктів Верхньодніпровського, Дніпропетровського, Криворізького, Нікопольського районів постійно спостерігаються суттєві перебої у подачі води.

Показано, що питна вода, яка використовується сільським населенням, має незбалансовані показники фізіологічної якості, що знижує її споживчі властивості та обмежує індивідуальне водоспоживання. Для питної води систем централізованого і децентралізованого водопостачання в окремих сільських таксонах області є характерним підвищений вміст показників сольового складу (за сухим залишком) з переважно високою кальцієво-магнієвою жорсткістю, спостерігаються регулярні випадки перевищення оптимального вмісту Ca та Mg у воді систем децентралізованого водопостачання (1,1 – 1,5 ГДК), та солей загальної жорсткості (від 16,93 до 17,91) ммоль/дм<sup>3</sup>. За вмістом важких металів у питній воді визначено, що техногенне забруднення систем водопостачання на території сільських таксонів (Zn, Cu, Ag, Pb, Cd, Hg) знаходилось в межах ГДК за 2008 – 2014 роки. Виняток становить вміст Fe і Mn, концентрації яких залишалися стабільно високими: Fe (1,05 – 4,5 ГДК) у воді централізованих та (1,95 – 2,15 ГДК) децентралізованих систем водопостачання; Mn від (1,6 – 1,8 ГДК) до (23,2 – 41,4 ГДК) у системах централізованого водопостачання.

Виявлено, що забруднення систем питного водопостачання азотовмісними органічними сполуками на території Дніпропетровської області не має тенденції до збільшення в динаміці за 2008 – 2014 роки. Так, за семирічний період спостережень в усіх сільських таксонах зафіксовано поступове зниження вмісту азоту аміаку, нітритів та нітратів відповідно на: 70,9 %, 58,1 %, 38,2 % (централізоване водопостачання) та 58,3 %, 17,8 %, 24,2 % (децентралізоване водопостачання) ( $p < 0,001$ ). Лише у трьох сільських районах концентрації нітратів у воді окремих свердловин і колодязів сягали межі ГДК: від (24,05 – 48,5 мг/дм<sup>3</sup>) до (41,89 – 50,2 мг/дм<sup>3</sup>). Дослідження осередків забруднення підземних вод аміачними сполуками (за азотом) на території області підтверджують, що вони локальні та не чисельні: у трьох сільських районах їх вміст систематично перевищував гігієнічний норматив (1,4 – 2,2 ГДК); у воді централізованих систем водопостачання з підземних джерел виявлено перевищення вмісту азоту аміаку: від (1,1–1,98 ГДК) до (2,6–5,2 ГДК).

Показано, що актуальним альтернативним джерелом доброякісної питної води у сільській місцевості можуть бути місцеві пункти доочищення, оснащені високотехнологічним обладнанням. За результатами лабораторних досліджень (на прикладі двох виробників) доведено, що якість похідної питної води може бути покращена не тільки за органолептичними властивостями, а й за сольовим складом, рівнем азотовмісних сполук та інших речовин. Зокрема, рівень сумарної кількості природних солей (сухого залишку) може бути знижений (від початкового) до 16,0 %, марганцю – до 46,0 %, азоту аміаку – до 54,5 %, нітратів – до 53,3 %; заліза на (67,0 – 99,9) %, міді на (68,0 – 76,0) %, цинку на (55,0 – 86,0) %, сульфатів на (19,5–67,2) %, алюмінію на (20,0 – 69,3) %, хлоридів на (65,0–84,0) %, фтору на (18,4 – 88,5) % ( $p < 0,001$ ). Отримані результати доводять необхідність впровадження практики індивідуального вибору технологічних схем для систем доочищення на основі попереднього аналізу показників якості води з місцевих джерел водопостачання.

Встановлено високий рівень захворюваності на інфекційні та паразитарні хвороби і хвороби сечостатевої системи серед дитячого та дорослого населення сільських таксонів Дніпропетровської області. Частота інфекційних і паразитарних хвороб у сільських таксонах на 10-20% (доросле населення) та на 10-30% перевищує середньорайонний рівень (дитяче населення) ( $p < 0,001$ ). Захворюваність дорослого населення на хвороби сечостатевої системи в цілому та окремі її нозологічні форми на 5-20% та дитячого населення – на 9-20% вища за середньорайонні показники ( $p < 0,001$ ). Рівень розповсюдженості каменів нирок і сечоводів серед дорослого населення носить стабільний характер з тенденцією до підвищення показників у середньому на 5,4 % у окремих сільських таксонах та збільшився з 48,7 до 62,3 випадків на 10 000 населення. Показники наочності свідчать про вищі за середньорайонний рівень розповсюдженості інфекційних і паразитарних хвороб серед дітей віком до 14 років, що мешкають на території 2 таксону (41,3 %), 4 таксону (2,5 %), 5 таксону (17,4 %) ( $p < 0,001$ ).

Доведено, що склад питної води, яка споживається сільським населенням, залишається одним з базових чинників формування громадського здоров'я за умов малої експозиції впливу окремих показників сольового та хімічного складу. Найбільш чутливими до дії цих показників виявилися когорти дитячого населення. За результатами кореляційного аналізу виявлені маркерні нозологічні одиниці: хвороби крові і органів кровотоку; системи органів травлення; шкіри і підшкірної клітковини; системи органів кровообігу; інфекційні і паразитарні хвороби, які мали середньої сили вірогідний зв'язок із показниками жорсткості ( $r = 0,31-0,43$ ,  $p < 0,001$ ), вмістом магнію ( $r = 0,35-0,38$ ,  $p < 0,001$ ), цинку ( $r = 0,30-0,31$ ,  $p < 0,001$ ), хлоридів ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,001$ ), кальцію ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,001$ ), міді ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,001$ ), рН ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,001$ ) у воді децентралізованих систем. У воді централізованих систем захворюваність хворобами сечостатевої системи корелювала з вмістом кальцію ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,001$ ); цинку ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,001$ ); міді ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,001$ ); марганцю ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,001$ ); рН ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,001$ ).

В умовах великої кількості детермінуючих чинників підтверджено ефективність та доцільність застосування прогностичної оцінки, заснованої на сучасній теорії ризиків для здоров'я населення. На прикладі Дніпропетровської області показано, що при спорадичних випадках перевищення у воді гігієнічних нормативів заліза від 2 до 4 ГДК, марганцю від 1,2 до 2,7 ГДК, азоту аміаку від 1,1 до 1,7 ГДК, нітратів від 1,08 до 2 ГДК ризик розвитку неканцерогенних ефектів за показником індексу небезпеки ( $HI < 1$ ) є прийнятним, що свідчить про відсутність шкідливого впливу на здоров'я сільських мешканців.

За даними проведеного соціологічного дослідження (анкетування) визначено, що до теперішнього часу значна кількість (44 %) сільських мешканців не вбачає небезпеки для здоров'я при вживанні питної води з місцевих централізованих і децентралізованих систем водопостачання. На теперішній час 56 % респондентів споживають, або ж готові споживати питну воду з альтернативних джерел – доочищену питну воду (24 %), або після побутових водоочищувачів (32 %). Разом з тим, навіть за готовності користуватись системами додаткового очищення сільські мешканці не обізнані у головних критеріях оцінки ефективності водоочищуючих пристроїв. У анкетах виявлена закономірність, що більшість опитаних сільських мешканців, на відміну від міських, не змогли визначитись із відповідями на запропоновані питання, відмітивши майже всі можливі варіанти.

На підставі результатів проведених досліджень рекомендовано та науково обґрунтовано комплексну систему профілактичних заходів на національному і регіональному рівнях та перелік закладів, координація діяльності яких дозволить в порівняно короткі терміни істотно поліпшити умови водокористування сільського населення та знизити захворюваність мешканців сільських населених пунктів, обумовлену водним фактором.

У дисертаційній роботі [9] встановлено наступне.

Під час вивчення якості питної води із джерел децентралізованого водопостачання (ДДВ) встановлено, що в Рівненській області з 2004 до 2017 роки кількість джерел децентралізованого водопостачання зменшилась на 942 одиниць, зокрема колодязів – із 1347 до 383 або на 72 %. Зменшення переважно відбулося завдяки припиненню експлуатації колодязів громадського користування.

Показник невідповідності питної води із ДДВ за санітарно-хімічними показниками за досліджуваний період збільшився у 2,3 рази – з 14,5 % проб у 2004 р. до 34,1 % проб у 2017 р. Встановлено, що особливо небезпечним є забруднення води нітратами, які можуть спричинити водно-нітратну метгемоглобінемію. Вище середньо-обласного цей показник був у Володимирецькому, Гоцанському, Здолбунівському, Корецькому, Костопільському та Радивилівському районах.

Під час систематизації й аналізу даних проведених досліджень питної води із ДДВ за мікробіологічними показниками по районах Рівненської області встановлено, що середньо-обласний показник невідповідності за вищевказаний період зріс на 5,3 % і становив у 2017 р. 31,1 %. Вище середньо-обласного відсоток невідповідності питної води із джерел децентралізованого водопостачання за мікробіологічними показниками був у Володимирецькому, Гоцанському, Здолбунівському, Костопільському, Острозькому, Сарненському районах і в м. Рівне.

Шляхами вирішення питання забезпечення населення питною водою належної якості за показниками епідемічної та санітарно-хімічної безпеки [10, 11], регламентованими ДСанПіН 2.2.4-171-10 [7], залишаються:

- продовження поетапного покращення санітарно-технічного стану сільських водогонів та розвиток централізованого водопостачання і водовідведення в населених пунктах, де воно відсутнє чи обмежене;

- розробка та затвердження місцевих програм з інвентаризації, утримання та експлуатації джерел децентралізованого водопостачання з визначенням щорічних обсягів робіт щодо їх очищення та дезінфекції з подальшим лабораторним контролем, що передбачено ДСанПіН 2.2.4.171-10, з метою недопущення епідемічних ускладнень з водним фактором передачі;

- створення комунальних або приватних підприємств в селищних, сільських радах та об'єднаних територіальних громадах, де вони відсутні, щодо забезпечення населення централізованим водопостачанням;

- завершення проведення ліквідаційного тампонажу незадіяних та безгосподарських артезіанських свердловин, у містах та районах області, що створює загрозу забруднення водоносних горизонтів;

- здійснення подальшого ремонту, заміни зношених водопровідних та каналізаційних мереж, які перебувають на балансі підприємств різних форм власності, що займаються забезпеченням населення централізованим водопостачанням, забезпечення об'єктів водопостачання технічним та матеріальним ресурсом для проведення планово-попереджувальних ремонтів;

- встановлення станцій вилучення заліза з питної води;

- повне охоплення лабораторним контролем води шахтних колодязів приватного сектору, яка використовується для питних потреб та приготування їжі дітям до 3 років з метою попередження водно-нітратної метгемоглобінемії;

- здійснення заходів щодо охорони відкритих водойм та лабораторного контролю якості води в місцях відпочинку населення;

- дотримання правового режиму зон санітарної охорони джерел водопостачання;

- проведення своєчасних та регулярних робіт з профілактичної дезінфекції та промивки водопровідних мереж, а також резервуарів питної води та водонапірних веж.

### **Висновок**

Вищезазначене свідчить про гостру необхідність докорінної зміни стратегії і тактики водопостачання сільського населення: від констатації фактів до прийняття негайних заходів поліпшення якості води.

### **Література**

1. WHO, UNICEF. Progress on household drinking water, sanitation and hygiene 2000-2020: five years into the SDGs. Geneva: World Health Organization and the United Nations Children's Fund. 2021.

2. Burden of disease from inadequate water, sanitation and hygiene for selected adverse health outcomes: an updated analysis with a focus on low- and middle-income countries.

A. Pruss-Ustun et al. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2019. V. 222. P. 765-777.

3. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. C.J.L. Murray et al. *Lancet*. 2020. V. 396. P. 1223-1249.

4. Закон України "Про Загальнодержавну програму "Питна вода України на 2006 - 2020 роки" № 2455 - IV від 03. 03. 2005. *Урядовий кур'єр*. 13. 04. 2005. № 68.

5. «Національна доповідь про якість питної води та стан питного водопостачання в Україні у 2021 році». 2022. 326 с. Режим доступу: <https://www.minregion.gov.ua/wp-content/uploads/2022/12/naczionalna-dopovid-pro-yakist-pytnoyi-vody-ta-stan-pytного-vodopostachannya-v-ukrayini-u-2021-roczni.pdf>

6. Про затвердження Державних санітарних норм та правил "Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною" 2.2.4-171-10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12 травня 2010 року N 400. Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 1 липня 2010 р. за N 452/17747. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0452-10#Text>

7. Лотоцька О.В. Гігієнічні проблеми охорони поверхневих і підземних вод від антропогенного забруднення та їх використання в питному водопостачанні в західному регіоні України. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.01 – Гігієна та професійна патологія (22 Охорона здоров'я). Державна установа «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», Київ, 2018.

8. Григоренко Л.В. Еколого-гігієнічна оцінка впливу питної води з централізованих, децентралізованих джерел водопостачання та доочищеної питної води на здоров'я сільського населення Дніпропетровської області. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.01 – гігієна та професійна патологія. ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», Київ, 2019.

9. Гуцук І. В. Наукове обґрунтування концептуальних засад розвитку системи охорони громадського здоров'я України (гігієнічні аспекти). Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.01. – «Гігієна та професійна патологія» Державна установа "Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України", Київ, 2020.

10. Прокопов В.О. Питна вода України: медико-екологічні та санітарно-гігієнічні аспекти. К.: ВСВ «Медицина», 2016. 400 с.

11. Водозабезпечення України підземними водами та здоров'я населення Г.І. Рудько, О.В. Нецьків/ В кн. Медико-гідрогеохімічні чинники геологічного середовища України. За ред. Г.І. Рудька. Київ – Чернівці: Букрек. 2015. С. 169-356.

## References

1. WHO, UNICEF. Progress on household drinking water, sanitation and hygiene 2000-2020: five years into the SDGs. Geneva: World Health Organization and the United Nations Children's Fund. 2021.

2. Burden of disease from inadequate water, sanitation and hygiene for selected adverse health outcomes: an updated analysis with a focus on low- and middle-income countries. A. Pruss-Ustun et al. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2019. V. 222. P. 765-777.

3. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. C.J.L. Murray et al. *Lancet*. 2020. V. 396. P. 1223-1249.

4. Law of Ukraine "On the Nationwide Program "Drinking Water of Ukraine for 2006-2020" No. 2455 - IV dated 03.03.2005. Government Courier. 13. 04. 2005. No. 68.

5. "National report on the quality of drinking water and the state of drinking water supply in Ukraine in 2021." 2022. 326 p. Access mode: <https://www.minregion.gov.ua/wp-content/uploads/2022/12/naczionalna-dopovid-pro-yakist-pytnoyi-vody-ta-stan-pytного-vodopostachannya-v-ukrayini-u-2021-roczni.pdf>

6. On the approval of State sanitary norms and rules "Hygienic requirements for drinking water intended for human consumption" 2.2.4-171–10. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated May 12, 2010 No. 400. Registered in the Ministry of Justice of Ukraine on July 1, 2010 under No. 452/17747. Access mode: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0452-10#Text>

7. Lototska O.V. Hygienic problems of surface and underground water protection from anthropogenic pollution and their use in drinking water supply in the western region of Ukraine. Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.02.01 - Hygiene and occupational pathology (22 Health care). State institution "Institute of Public Health named after OHM. Marzeeva, National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, 2018.

8. Hryhorenko L.V. Ecological and hygienic assessment of the impact of drinking water from centralized and decentralized sources of water supply and purified drinking water on the health of the rural population of Dnipropetrovsk region. Dissertation for obtaining the scientific degree of doctor of medical sciences on the specialty 14.02.01 - hygiene and occupational pathology. State University "Institute of Public Health named after OHM. Marzeeva, National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, 2019.

9. Hushchuk I. V. Scientific substantiation of the conceptual foundations of the development of the public health system of Ukraine (hygienic aspects). Dissertation for obtaining the scientific degree of doctor of medical sciences by specialty 02.14.01. - "Hygiene and occupational pathology" State institution "Institute of Public Health named after O. M. Marzeeva National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, 2020.

10. Prokopov V.O. Drinking water of Ukraine: medical-ecological and sanitary-hygienic aspects. K.: VSV "Medicine", 2016. 400 p.

11. Water supply of Ukraine with groundwater and public health. G.I. Rudko, O.V. Netskiy/ In the book Medical-hydrogeochemical factors of the geological environment of Ukraine. Under the editorship G.I. Rudka Kyiv - Chernivtsi: Bukrek. 2015. P. 169-356.

**Внесок авторів.** Автори зазначають про рівний внесок у написання роботи

**Фінансування.** Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

**Висновок комісії по біоетиці.** Не потрібен

**Заява про доступність даних.** Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 03.02.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування



**ПАСІЧНИК ВАЛЕРІЙ ЯКОВИЧ  
ДО 80-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ**

В цьому році виконується 80 років з дня народження В. Я. Пасечника, якій більшу частину свого життя віддав хороні здоров'я моряків.

Пасічник Валерій Якович народився 16 лютого 1944 року на Вінничині в місті Козятин. В 1961 році закінчив середню школу і поступив в Одеське медичне училище республіканського значення N 3. Після закінчення був відібраний керівництвом Водздраввідділу для роботи на морських судах ЧМП. Але через 2 місяці був призваний на військову службу в Червонознаменний Балтійський флот, де прослужив 4 роки фельдшером військово-морського госпітала м. Свіноустьє (Польща). За цей період була відкрита віза і після демобілізації при поверненні в м. Одесу був прийнятий на роботу на морських судах ЧМП («Україна», «Абхазія», «Шота Руставелі»). Через 2 роки роботи фельдшером поступив в Одеський медичний інститут ім. М. І. Пирогова. Після закінчення інституту відпрацював 3 роки в Великомихайлівській центральній районній лікарні лікарем отоларингологом, займав посаду заступника головного лікаря ЦРБ по сітці. Повернувшись в Одесу був знову прийнятий на роботу в ЧМП на посаду судового лікаря.

Працював на таких судах, як «Абхазія», «Шота Руставелі», «Іван Франко», «Казахстан», «Кнут Есперсен», «Ізвестія», «Капітан Фоменко», «Бремен Сенатор», «Максим Горький».



Повернувшись до берегової роботи зареєстрував медичний центр «Вівамед» для проведення медичного огляду моряків, який очолював на протязі 15 років.

В даний період працює в лікувально-оздоровчому комплексі «Біла Акація» (м. Одеса) зав. відділом міжрейсової

реабілітації і профвідбору моряків.

Має вищу атестаційну категорію по оторіноларингології та по організації охорони здоров'я.

Віце-президент Всеукраїнської Асоціації Морської медицини, член Міжнародного морського інституту Великобританії (українська філія).

*Редакційна колегія журналу "Вісник морської медицини" щиро втають Валеія Яковича з ювелеє, бажають йому міцного здоров'я , благополуччя, творчого натхнення та реалізації найсмівіших ідей.*



## СЛАВНИЙ ЮВІЛЕЙ ПРОФЕСОРА СТОЯНОВА ОЛЕКСАНДРА МИКОЛАЙОВИЧА

*Життя я вимірюю кількістю друзів...*

У січні 2024 року чудовий ювілей відзначив Олександр Миколайович професор Стоянов! У своєму скромному віці але сповнений творчих сил, людських ідей і готовий підкорювати нові професійно-творчі висоти!

Про епіграф. Їх [друзів] апіорі не повинно бути багато, але Господь мене трохи в цьому плані задовольнив. І сьогодні чудова нагода висловити все найщиріше і, звичайно ж, об'єктивно конкретне на адресу одного зі своїх друзів!

Пам'ять, звичайно ж, намагається прислужливо згадати чіткий час знайомства з Олександром Миколайовичем, щоб хоч якось пом'якшити первинні симптоми маразматичного старечого недоумства нез'ясованого генезу. Найімовірніше, саме 2008 рік і став відправною точкою нашого знайомства, оскільки раніше я хаотично намагався бути корисним кафедрі, країні, деяким людям у своєму оточенні та навіть три роки корисно відпрацював у нейрофізіологічній лабораторії Італії. Зате наші 16 років, та з коефіцієнтом  $\chi^3$ , за складність спільної роботи, відповідальність за те, що намітили і виконали, зрештою, і скритність + непомітність виконаного, коштують вкрай дорого і дозволили один одному розкрити в собі свої найкращі якості, не применшуючи переваги кожного!

Зберігаючи критичне ставлення до себе та до оточуючих, а також можливість аналізу вхідної інформації, дозволю собі констатувати наявність у мого Дорогого Друга виняткову рідкісну якість системного професійного мислення, чіткий аналіз та контроль того, що відбувається «по периметру» його сьогоднішньої зони відповідальності, яка, слід зазначити, має постійну тенденцію до розширення! Олександр Миколайович сповнений ідей у будь-який час доби, його вища медична та багато інших супутніх варіантів освіти дозволяють йому виокремлювати найважливішу та критичну точку зору та/або слабку ланку в перспективному науковому проєкті та миттєво розробити перспективний план щодо усунення недоліків, реалізації своєї ідеї та подальшої дивергенції. своєї наукової думки після досягнення певної проміжної мети.

Його високу нервову діяльність, дозволю собі помітити, характеризують надзвичайно мала інертність, мінімальний латентний період прийняття рішень та висока рухливість, істотно, разом із адекватною реактивністю. Максимальний потік аферентної інформації, який можуть дозволити собі проаналізувати його нервові центри, не піддається оцифровці,

чому я неодноразово був свідком. Вихідна від нього еферентна імпульсація вражає частотою та амплітудою, а, якщо по-людськи, то дуже тішить високою продуктивністю, щирістю, людяністю та обов'язковими високонауковими перспективами подальшої роботи!

Дозволю собі відзначити рідкісний набір професійних здобутків Олександра Миколайовича! Професор Стоянов – переможець Всеукраїнського конкурсу «Винахід – 2005». Професор О.М. Стоянов нагороджений Срібною Медаллю та дипломом II ступеня ВДНГ України, Дипломом «Європейської якості» Європейської науково-промислової Палати, 2001 р. та 2002 р. – Дипломами Міжнародної Виставки-Форуму «Світ високих технологій Ні Теш». Наш видатний ювіляр – триразовий лауреат конкурсу ім. академіка М.Б. Маньковського, яке проводить Товариство неврологів, психіатрів та наркологів України (2003, 2004, 2006 р.р.). Указом Президента України у 2022 році йому було надано почесне звання «Заслужений винахідник України».

Олександр Миколайович – учень видатного вченого-невролога, нашого Вчителя – професора Юрія Львовича Курако, з яким йому пощастило оформити заявки та отримати авторські свідоцтва на 45 винаходів. Він розробив та безпосередньо впровадив у медичну практику понад 155 рацпропозицій, які внесено до Реєстру Нововведень МОЗ України (у тому числі 15 нововведень), каталог освітніх інновацій у ВНЗ МОН України, каталог інновацій Південного регіону НАН України та висвітлено у 14 інформаційних листах МОЗ. Професор О.М. Стоянов – автор понад 500 наукових праць, з яких 22 навчальні посібники та 6 монографій.

Професор Олександр Миколайович Стоянов – друг у другому поколінні та частий гість на кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології нашого Університету. Багато наукових і пізнавальних заходів, які ми проводили раніше в очному режимі проходили з його безпосереднім участю, де він щедро ділився своїм багаторічним клінічним досвідом із зацікавленими студентами.

У такий знаменний день бажаю своєму другові, нашому колезі і, безумовно, вже Вчителю не одного покоління лікарів-неврологів здоров'я, благополуччя, можливості лікувати людей та творити у мирній обстановці, нових професійних та творчих успіхів!

Бажаю дорогому Ювіляру нових успіхів на науковій ниві, творчих здобутків, натхнення та світлого мирного майбутнього!

*З повагою,*

*Завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету, Заслужений діяч науки та техніки, професор*

*Руслан Вастьянов*

Silja Bühler<sup>1</sup>, Philip Busch, Philip Wittkamp, Katharina Alpers, Achim Dörre, Anita Plenge-Bönig, Janine Fornaçon, Christian Schäfers, Anne Reichstein, Birgit Grassl, Elisabeth Hewelt, Martin Dirksen-Fischer, Scarlett Kleine-Kampmann. **A SARS-COV-2 OMICRON OUTBREAK AMONG CREW MEMBERS ON A CRUISE SHIP IN GERMANY IN EARLY 2022. ABSTRACT Background:** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) outbreaks on cruise ships have rarely been investigated. In early 2022, we were informed about a SARS-CoV-2 outbreak on a cruise ship calling Port of Hamburg after 10 infections among crew members were detected. We conducted an outbreak investigation in collaboration between ship owners, the ship physician and Hamburg's Institute for Hygiene and Environment, to identify risk factors and to achieve containment. **The aim** was to identify risk factors for SARS-CoV-2 infection and SARS-CoV-2 variants in a cohort of 165 crew members. **Materials and methods:** For this purpose, we collected data on age, sex, nationality, boarding-time, cabin use (single/shared), work place, and vaccination status of the study participants. Cases were defined as individuals who tested SARS-CoV-2 positive at least once in daily screenings during the outbreak period (10 days) by polymerase chain reaction or antigen test. We investigated risk factors for infection by descriptive, univariable and multivariable analysis. We performed whole genome sequencing to identify SARS-CoV-2 variants. **Results:** We verified 103 SARS-CoV-2 positive cases (attack rate [AR] 62.4%); 39/41 sequenced samples were BA.2.3 Omicron subtype, one BA.1 and one BA.1.1. Among boosted crew members, AR was 38% vs. 65% among those vaccinated once or twice. Among those who stayed < 30 days on board, AR was 31% vs. 72% among those staying on board longer. Among Europeans, the AR was 53% vs. 71% in non-European. Adjusting for age and sex, cases were more likely to have received no booster vaccine (odds ratio [OR]: 2.66, 95% confidence interval [CI]: 0.99–7.13), to have spent more time on board (≥ 30 days, OR: 6.36, 95% CI: 2.81–14.40 vs. < 30 days) and to have a non-European nationality (OR: 2.14, 95% CI: 1.08–4.27). The outbreak stopped shortly after offboard isolation of cases. **Conclusions:** This investigation confirms the importance of a booster vaccine against COVID-19. Longer stays onboard could facilitate social mixing. Further studies could investigate the impact of social, cultural/behavioural patterns and public health access on the infection risk. Physical distancing together with screening and isolation can contain SARS-CoV-2 outbreaks on cruise ships. (*Int Marit Health* 2023; 74, 4: 235–242)

**Key words:** crew, cruise ship, Omicron, outbreak, SARS-CoV-2

Margarita S. Huerte, Christian Lubaton, Michael Tongson, Monique Mendoza, Raniv Rojo, Eric David B. Ornos. **TRENDS IN THE MEDICAL REPATRIATION OF FILIPINO SEAFARERS: A TEN-YEAR STUDY OF A PHILIPPINE MARITIME SHIPPING COMPANY (OSM MARITIME). ABSTRACT Background:** Seafarers, confronted with unique health challenges, occasionally necessitate medical repatriation. This study examines the trends in medical repatriation cases among Filipino seafarers employed by OSM Maritime shipping company over a 10-year period from 2013 to 2022. **Materials and methods:** Medical records of OSM Maritime seafarers were reviewed, obtaining causes for and dates of medical repatriation. International Classification of Diseases (ICD-11) was utilised to classify repatriation cases. Proportion of repatriation cases were calculated and their annual trends were analysed. **Results:** Our findings reveal that the majority of repatriation cases are attributed to injury/trauma (19.91%), musculoskeletal (18.40%), gastrointestinal (16.56%), cardiovascular (8.77%), infectious (6.82%), and genitourinary conditions (5.30%). Significantly, the study identifies a declining trend in the proportion of cardiovascular, gastrointestinal, and genitourinary conditions in annual repatriation cases, particularly in ischaemic heart conditions, cholelithiasis, cholecystitis, and urinary calculus. **Conclusions:** These results emphasize the critical need for multisectoral collaboration to enhance seafarers' health and well-being. Prioritizing comprehensive care programmes, ensuring safe working conditions, and exploring holistic healthcare initiatives are essential steps to enhance seafarers' occupational health. (*Int Marit Health* 2023; 74, 4: 243–252)

**Key words:** medical repatriation rates, Filipino seafarers, maritime industry, holistic care programme, occupational health

Krzysztof Korzeniewski, Natalia Kulawiak, Marta Grubman-Nowak.

**CHARACTERISTICS OF POLISH TRAVELLERS: SIX-MONTH EXPERIENCE FROM THE UNIVERSITY CENTRE OF MARITIME AND TROPICAL MEDICINE IN GDYNIA. ABSTRACT**

**Background:** The number of international travels has grown substantially over the last decade, both globally and in Poland. Thousands of Poles travel to tropical or subtropical countries in Asia, Africa or South America each year. The aim of this paper was to discuss the characteristics of Polish travellers seeking pre-travel consultation at the largest diagnostic and treatment travel medicine clinic in Poland. **Materials and methods:** This retrospective study was based on the analysis of medical records of 1291 patients seeking pre-travel advice at the University Centre of Maritime and Tropical Medicine in Gdynia, Poland, between 1 July and 31 December 2022. The study comprised the analysis of the following patient variables: age, sex, travel details (purpose and length of travel, continents and countries to be visited, activities planned). The study also aimed to evaluate the range of prevention measures which were recommended/administered (preventive vaccinations, chemoprophylaxis). In addition, it assessed the health status of the patients presenting at the travel medicine clinic. **Results:** Patients who sought pre-travel advice were mostly people aged 18–35 years old (50.1%), travelling for tourism (72.2%), for a maximum period of 4 weeks (85.0%), travelling in December (24.3%) or in November (22.2%). Most of the Polish travellers consulted at the clinic travelled to Asia (56.2%), mainly to Thailand (27.3%), Vietnam (10.8%) or India (8.7%). Most travellers were planning a beach holiday (56.4%). As regards extreme activities, scuba diving was the most popular among the patients involved in the study (22.5%). The most frequently administered immunoprophylaxis were vaccines against typhoid fever (76.3%) and hepatitis A (56.2%). Other commonly recommended/prescribed prevention measures included: probiotics (75.9%), repellents (73.6%), antimalarial drugs (60.9%), and anti-diarrheal antibiotics (51.9%). The analysis of patient interviews demonstrated that 42.4% of Polish travellers consulted at the clinic complained of no medical problems while 36.0% were taking chronic medications, mainly for allergies (17.1%) or thyroid disorders (12.2%). **Conclusions:** A growing number of people from Poland travel to destinations where the risk of infectious disease exposure or transmission is high. Providing a patient with appropriate advice during a pre-travel consultation will help protect the traveller against travel-associated risks at their intended destinations. (*Int Marit Health* 2023; 74, 4: 253–258)

**Key words:** Polish travellers, international travel, risk assessment, prophylaxis

Nam Bao Nguyen, Ha Hai Nguyen Thi, Hong Le Thi, Son Truong Nguyen, Tam Van Nguyen. Vietnam National Institute of Maritime Medicine (VINIMAM), Haiphong, Vietnam

**RESULTS OF ACUTE CEREBRAL INFARCTION TREATMENT WITH HYPERBARIC OXYGEN THERAPY, 2020–2022. ABSTRACT**

**Background:** Cerebral stroke is the third leading cause of death after cardiovascular disease, cancer and the leading cause of disability for patients. Hyperbaric oxygen is a non-drug treatment that has the potential to improve brain function for patients with ischaemic stroke. The objective of this study was to evaluate the results of treatment of acute cerebral infarction with hyperbaric oxygen therapy (HBOT). **Materials and methods:** This was a case-control study. One hundred ninety-five patients diagnosed with cerebral infarction, with signs of onset within 24 hours, were treated at the Centre for Underwater Medicine and Hyperbaric Oxygen of Vietnam National Institute of Maritime Medicine during the period from January 2020 to December 2022. Study group included 100 patients with acute cerebral infarction treated with a combination of HBOT and medication and reference group included 95 patients treated by medication only (antiplatelets drugs, statins, control of associated risks factors) **Results:** After 7 days of treatment with hyperbaric oxygen (HBO), symptoms such as headache, dizziness, nausea, sensory disturbances, and Glasgow score of the study group improved better than that of the reference group ( $p < 0.01$ ). Movement recovery in the study group was better than the reference group: the percentage of patients with mild and moderate paralysis in the study group increased higher than that of the reference group (86.0% and 68.4%), the degree of complete

paralysis of the study group decreased more than that of the reference group (14.0% and 31.6%). The degree of independence in daily activities in the study group was better than the reference group. In the study group, the percentage of patients with complete independence in daily life increased from 27.0% to 84.0%. In the reference group, the rate of patients who were independent in their daily activities increased from 37.9% to 51.6%. The average number of treatment days of the study group was  $10.32 \pm 2.41$  days and in the reference group  $14.51 \pm 3.24$  days. Conclusions: Hyperbaric oxygen therapy is a non-drug treatment with many good effects in the treatment of cerebral infarction, especially acute cerebral infarction. HBOT reduces and improves functional symptoms, improves mobility, and reduces treatment time for patients. (*Int Marit Health* 2023; 74, 4: 265–271)

**Key words:** acute cerebral infarction, hyperbaric oxygen therapy (HBOT), VINIMAM regimen

Krzysztof Korzeniewski , Mariia Shkilna, Wanesa Richert, Stepan Zaporozhan, Mariana Huk, Oksana Shevchuk, Mykhailo Korda. **INTESTINAL PARASITE INFECTIONS AMONG INTERNAL WAR REFUGEES AND INHABITANTS OF THE TERNOPIL REGION, WESTERN UKRAINE ABSTRACT** (*Int Marit Health* 2023; 74, 4: 272–277)

**Key words:** intestinal parasites, internal war refugees, antimicrobial drugs, Ukraine

### Letters to Editor

“COVID-19 on board a cruise ship: medical management” — correspondence Amnuay Kleebayoon, Viroj Wiwanitkit, Joseph Ayo Babalola

Responses to the correspondence on “COVID-19 on board a cruise ship: medical management” Laurent Beust, David Lucas, Richard Pougnet , Brice Loddé

### MAGAZINE

Table of contents

Editorial

Klaus Seidenstücker..... 281

News Seafarers’ Charity — new film issued

Nebojša Nikolić ..... 281

### Particulars New

Secretary General at IMO

Klaus Seidenstücker..... 282

New Medical Director at the German Maritime Medical Service

Klaus Seidenstücker..... 282

President of the German Seafarer Mission re-elected

Klaus Seidenstücker..... 282

Reports

Towards harmonisation of data collection: a methodology for TMAS collaboration — project report

Luca Tomasi.....283

## Авторський покажчик до журналу «Вісник морської медицини» за 2023 рік

- Авраменко А. О.- 1 (92); 2 (67); 4 (56; 74)  
 Алексеева О.С. – 1(100)  
 Андреева Т.О. – 2(20)  
 Анчев А. С. – 1 (46); 4(11)  
 Аркатов А.В. – 3(148)  
 Асеева Ю. О. – 4(146)  
 Бабієнко В. В.- 1 (142; 190); 2 (27; 99); 3 (165; 257); 4 (42; 132)  
 Бабич М.С. – 2(13)  
 Бадюк Н. С. – 2(170); 4(126)  
 Бажора Ю. – 4 (85)  
 Балецький В. С.- 4 (80)  
 Баликов В.В. – 3(11)  
 Бачинська О.В. – 3(264)  
 Белобров Є.П. – 1 (25); 2(34)  
 Бендяк О. В. 3(70)  
 Бербек В.Л. – 2(135)  
 Беседа Я. В -4 (3)  
 Біляков А. М. – 3(31)  
 Бічевська Р. Г. – 2(61); 4(61)  
 Бикова Н. А. – 4( 61)  
 Бойко М.А. – 2(105)  
 Болотникова Т. Г. – 4 (56; 74)  
 Большой Д.В. – 2 (34); 3(170)  
 Бомбушкар І.С. – 3(78)  
 Бондар В. М. - 4 (67)  
 Брикульська М.В. -1 (58)  
 Вадзюк С.Н. – 3(113)  
 Валькевич Д. В. – 2(99); 3(165)  
 Ватан М.М. -1(142)  
 Вастьянов Р.С. – 1 (25; 162); 2(13; 20)  
 Волощук Д.А. – 2(135)  
 Вороненко В.В. – 3(11)  
 Врублевська С.В. – 1(86)  
 Габорец О.А. – 1(46)  
 Гайдучок І.Г. – 3(175)  
 Галій-Луцька В. В. - 4 (94)  
 Ганган Ю. С. – 4(146)  
 Гаркавенко К.В. – 1(100)  
 Герасименко О.А. 3(264)  
 Герасименко Т. В.- 3(264)  
 Гичка С. Г. – 2 (61); 3(31)  
 Глухих О.П. – 1(16); 2(3)  
 Гоженко А. І. – 3(78; 170); 4 (15; 126)  
 Гоженко О. А. – 1 (177; 184); 2(124; 170; 175; 189); 4 (126)  
 Гойдик В.С. – 2(34)  
 Головатюк - Юзефпольська І. Л. – 3(24)  
 Головина О.В. -3(94)  
 Головка С. В. – 4(141; 165)  
 Голубятников М. І. – 1 (25); 3(264)  
 Гончаренко О. В. – 3(134)  
 Горошков О.В. – 1 (190); 2(13)  
 Григор'єв Є. О. -1 (70)  
 Грицай В. С. – 4(141)  
 Грицик В.П. – 1(86)  
 Громадченко А.О. – 2(135)  
 Грузевський О.А. – 2(182)  
 Гудзь В. - 4(85)  
 Гудима А.А. – 3(228)  
 Гуменюк А. В. 4 (15)  
 Гуменюк Р. В. - 4 (15)  
 Гур'єв С. О. – 1 (81); 3(51)  
 Гусейнова Л. – 4(85)  
 Гуцулюк В.Г. -1 (177)  
 Дерменжи О.В. – 1(92)  
 Дехтярь Ю.Н. – 2(170)  
 Дживак Т.В. – 3(113)  
 Дінь Тхі Суан Ні - 4 (27)  
 Демидчик Р. Я.- 3(107); 4 (50)  
 Добровольська О.О. – 1(76)  
 Дефорж Г.В. – 1(46)  
 Дехтярь Ю.М. – 1 (3); 2(182)  
 Димо В. М. – 4(56)  
 Добровольська О. О. – 2(46)  
 Драга Т.М. -1 (86)  
 Дубінець Т. І -4(56)  
 Дехтярь Ю. М.- 3 (11); 4(126)  
 Євсеева О.А. – 3 (99)  
 Єрмоленко Т.О. – 2(46)  
 Єфременкова Л.Н. – 1 (86)  
 Заградська О.Л. – 3(134)  
 Заін А. І. – 2(170)  
 Замріборщ М.С. – 2(34)  
 Заяць Л. М. – 2(135)  
 Іванова Я. І. – 3(134; 156)  
 Івченко Н.А. -3(134)  
 Ігнат'єв О. М. – 1 (25; 76); 2(46); 4 (35)  
 Ільїна - Стогнієнко В. Ю.- 2(27); 4( 42)  
 Калашніков В. Й. – 2(20)  
 Качурова І.М. – 1 (86)  
 Кашенко О.А. – 2(135); 3(156)  
 Квасницька О. В. – 2 (27; 189); 4( 42)  
 Кірічек О. В. – 3(134)  
 Кириченко А, Г. – 2(195)  
 Клименко Я. М. – 4(165)  
 Ковалевська Л.А. -1 (86)  
 Ковтун Г. І. - 4 (21)  
 Козуб Т. О. - 4(152)  
 Колов Г. Б. – 2(77)

Комлевої О.М. – 1(190)  
 Кроленко Р.М. – 1(92)  
 Комісаренко І. М. – 1(136)  
 Костромін П. С. -1 (76)  
 Котюжинська С. Г. – 4 (35)  
 Кравченко Л.С. – 2(110); 3(156)  
 Купрій В. О. – 2(110)  
 Куртова М.М. – 2(182)  
 Курило В.О. – 1(113)  
 Лазуренко В. В. – 2(84)  
 Лапшин Д. Є. - 4 (3)  
 Лісовий В.М. – 3(148)  
 Лебедюк М.М. -1 (25)  
 Легеза К. – 2(195)  
 Лоскутова І. В. – 4(61)  
 Ляшенко С.Л. – 2(135)  
 Магденко Г. К. – 4 (56; 74)  
 Майданюк В. П. - 1 (3); 3(11); 4 (3)  
 Макарова Г.В. – 1(92)  
 Макоїд В.С. -1(131)  
 Максименко В.В. -3(134)  
 Максютів О. О. – 1(16); 2(3)  
 Малімоненко М.О. – 2(110)  
 Маньковський Г.Б. – 2(105)  
 Марічерда В. Г. – 4(61)  
 Мацегора Н. А. – 4 (35)  
 Мащенко С.С. – 2(20)  
 Михайличенко Б. В. – 2(61) ; 3(31)  
 Мікрюкова Н.Г. – 1(46)  
 Міщенко В. В.- 3(24)  
 Міщенко В.П.- 3(24)  
 Мерліч С.В. – 1(3)  
 Мозгова В. – 4(85)  
 Мокієнко А. В. – 1 (190); 2(27; 99); 3 (165;  
 257); 4(42;:32)  
 Мороз О. – 2(195)  
 Москаленко Т. Я. – 4(61)  
 Насібуллін Б. А. – 2(170); 4(126)  
 Нікітін О. Д. – 1 (125; 136); 4(141)  
 Нікітюк П.В. – 1(76)  
 Нікогосян Л. Р. – 1(3)  
 Носенко О. М. – 2(89); 3 (107); 4 (27, 50)  
 Огоренко В.В. – 1(197)  
 Олексій П.В. – 1 (157); 2 (146); 3(175)  
 Опаріна Т.П. – 2(46)  
 Оперчук Н.І. – 1(46)  
 Павленко К.В. – 2(170)  
 Павленко с.В. – 2(170)  
 Павліш І. В. – 2(117)  
 Панасенко Н. – 4(169)  
 Панасовський М.Л. – 3(148)  
 Панюта – 1 (25; 76); 2(46)  
 Панченко О. Є. – 4 (3)  
 Печиборщ В. П.- 1(3); 3 (11); 4 (3)  
 Печиборщ О. В. – 1 (3); 3(11); 4(3)  
 Петренко Р.В. – 2(117)  
 Пискливець Т.І. – 3(180)  
 Пихтєєва О.Г. – 2 (34); 3(170)  
 Плетенецька А. О. – 1 (38); 2(56)  
 Плехов В.А. – 1(113)  
 Погорєцька Я. О. – 4(90)  
 Подольська Л.В. – 2(50)  
 Покітко О. В.- 4 (15)  
 Присяжна С.І. -1 (46)  
 Прутіян Т. Л. – 1 (76); 2(46)  
 Рангаєва Г.О. -2 (34)  
 Регеда М. С. – 1(157); 2(146); 3 (175); 4(94)  
 Резніков Г. Д. – 1 (125); 4(141)  
 Рожко П.Д. -3(11)  
 Рожнова А. М. –2 (13; 27); 4(42)  
 Русалкіна Л.Г. -1 (70)  
 Руських О.О. -1 (16); 2 (3); 3(70)  
 Савицький І. В. - 1 (171; 177); 2(164);  
 3(216); 4 (116)  
 Самчук П. О. – 4(165)  
 Сафонов Р.А. – 2(84); 3(245)  
 Семененко О.М. – 2(105)  
 Семчишин Ю. Р. – 3(148)  
 Сервецький С.К. – 3(264)  
 Сеславська Є.Л. – 1(197)  
 Сірман В. М. – 3 (170); 4(126)  
 Сивий С.М. – 1(86)  
 Скобенко Є. О. – 1 (81); 2 (110); 3(51)  
 Слободян Ж. Г. – 1 (171); 2(164)  
 Слободянюк Є. М. – 4 (141)  
 Смоляков С.М. -1 (92)  
 Совірда О.С. – 3(264)  
 Сольвар З. Л.- 4(90)  
 Сон – 2(20)  
 Степанов Г.Ф. – 1(150)  
 Сторчак Г. В. -3(94); 4(152)  
 Стоянов О. М. – 2(20; 135)  
 Страховецька Ю.В. – 3(94)  
 Страховецький В. С. -3(94); 4(152)  
 Талалаєв К. О. – 1(3; 25); 2(135)  
 Танасієнко П. В. -1 81); 2 (77); 3(51)  
 Тещук В. Й. – 1 (16); 2 (3); 3(70)  
 Тещук Н. В. -1 (16); 2 (3); 3 (70)  
 Тірон О. І. – 1 (162); 2(150); 3 (196); 4(107)  
 Тодуров І. М. – 3(11)  
 Трач Н.І. – 3(228)  
 Уварова О. Б. – 2(170)  
 Унгурян Л.М. – 3(156)  
 Усиченко К. – 1 (107); 4(85)  
 Федоренко Т.В. – 3(264)  
 Ханча Ф.О. – 2 (89); 3(120)  
 Ханюкова І. – 2(195)  
 Чеботарьова С. О. – 3(156)  
 Черненко О.В. – 2(175)  
 Чернишова К. С. – 4 (67)

Чулак Л. Д. – 3(190)  
Чулак О.Л. – 1(184)  
Чулак Ю. Л. – 1 (184); 3(190)  
Шанигін А В. -2 927); 4 ( 42)  
Шафран Л. М. -3 (170)  
Шеверя С. М. – 4(80)  
Шевчук Г.Ю. – 2(182)  
Шевчук О. М. -1 (58)  
Шеметов о.В. – 2(117)  
Шнайдер С. А. –2 (124); 3 (216); 4(116)  
Шпота О. Є – 4 (35)  
Шулик М. Б. 4 (11)  
Шульгай А.Г. -3(180)  
Шустерман Т.Й. – 1(197)  
Щедров А. О. – 3(94); 4(152)  
Юр'єва Л.М. – 2(50)  
Якименко О. О. – 4 (67)  
Якимець В. В. – 1 (3); 4 (3)  
Якимець В. М. – 1 (3); 4 (3)  
Avramenko A. A. – 3(65)  
Babienko V. V. - 3(37)  
Dermenzhi E. V. - 3(65)  
Golubiatnikov N.I. – 3(236)  
Ignatiev A.M. – 3(236)  
Khubetova I.V. – 3(142)  
Korolenko R. N. - 3(65)  
Knasnytska O. B. -3 (37)  
Lisovoy V.M. – 3(85)  
Makarova G.V. - 3(65)  
Panyuta O.I. – 3(236)  
Pletenetska A.B. – 3(129)  
Semchyshyn R.Y. – 3(85)  
Smolyakov S. N. – 3(65)  
Talalayev K.O. - 3(236)  
Usychenko K.M. - 3(60)  
Vastyanov R.S. – 3(236)  
Vatan M.M. - 3 (37)  
Zvyagina L.A. -3(142)

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ  
«ВІСНИК МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ»**

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам:

1. Стаття надсилається до редакції в одному примірники, що підписаний усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу. Відомості про авторів додаються на окремому аркуші.

2. Основні рубрики (розділи) журналу: „Організація медико-профілактичної служби”, „Гігієна, санітарія та професійні хвороби”, „Клінічна практика та профілактична медицина”, „Медичні та екологічні проблеми приморських регіонів”, „Нові медичні технології”, „Експериментально-теоретичні питання біології та медицини”, «Історія медицини», „Лекції”, „Огляди літератури”, „Інформація, хроніка, ювілеї.” Мова журналу - українська, російська, англійська.

3. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (-ів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) ORCID (спів-) авторів;
- е) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- ж) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- з) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- й) формулювання цілей статті або постановка завдання (обов'язково!);
- к) виклад основного матеріалу дослідження з повним аналізом отриманих наукових результатів;
- л) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- м) література;
- н) три резюме-російською, українською та англійською мовами обсягом до 800 друкованих знаків за такою схемою: ініціали та прізвище автора (-ів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 сторінок, оглядів-10-12 сторінок. Загальний обсяг не містить перелік літератури, резюме, ключові слова, відомості про авторів. У відомостях про авторів обов'язково навести е-пошту.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші, ширина полів лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого-1 см. Статті треба друкувати на комп'ютері, шрифт Times New Roman, кегль -14, півтора інтервалу. До матеріалів слід додати диск/дискету.

7. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках-більш ранні публікації. Як правило, оригінальні роботи містять не більше 10 джерел, огляди – не більше 25. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з порядком згадки. На кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

8. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

ЗМІСТ	CONTENT
<b>НОВИНИ МІЖНАРОДНОЇ АСОЦІАЦІЇ МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ (ІМНА)</b>	<b>IMHA's NEWS</b>
<b>ПРО ПІДСУМКИ РОБОТИ XVI МІЖНАРОДНОГО СИМПОЗИУМУ З МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ .....3</b>	<b>16 INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MARITIME HEALTH- A MARITIME HEALTH ODYSSEY IN ATHENS .....3</b>
<b>МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ</b>	<b>EMERGENCY MEDICINE</b>
<p>Майданюк В. П., Тодуров І. М. Печиборщ В. П., Якимець В. М. Волянський П. Б., Вороненко В. В. Власенко О. М., Якимець В. В. Печиборщ О. В., Бабій В. П. Поспелов О. М. <b>НАСЛІДКИ ТЕРОРУ В УКРАЇНІ ТА МЕДИЧНИЙ ЗАХИСТ .....7</b></p>	<p>Maydanyuk V. P., Todurov I. M. Pechiborshch V. P., Yakymets V. M. Volyanskyi P. B., Voronenko V. V. Vlasenko O. M., Yakymets V. V. Pechiborshch O. V., Babiy V. P. Pospelov O. M. <b>CONSEQUENCES OF TERROR IN UKRAINE AND MEDICAL PROTECTION.....7</b></p>
<p>Савицький І. В., Гавриченко Д. Г. Гончарова Л. В., Дімова А. А. Комлевой О. М., Федоренко Т. В. <b>ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПЕРОКСИДНИХ МЕХАНІЗМІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ СТРЕСІ ЗА УМОВ ГІПОФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ .....19</b></p>	<p>Savytskyi I. V., Gavrichenko D. G. Goncharova L. V., Dimova A. A. Komlevoi O. M., Fedorenko T. V. <b>PEROXIDE MECHANISMS PATHOGENETIC ROLE IN CHRONIC STRESS IN CONDITIONS OF THYROID GLAND HYPOFUNCTION ..... 19</b></p>
<b>COVID-19</b>	<b>COVID-19</b>
<p>Манасова Г. С., Стасій Я. А. Ситнікова В. А.. <b>ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ГІСТОПАТОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ «ПОСТКОВІДНИХ» ПЛАЦЕНТ ТА ПЛАЦЕНТ ЗДОРОВИХ ЖІНОК З ФІЗІОЛОГІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ВАГІТНОСТІ ..... 27</b></p>	<p>Manasova G. S., Stasii Ya. A. Sytnikova V. A.. <b>COMPARATIVE ANALYSIS OF THE HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF “POST-COVID” PLACENTAS AND PLACENTAS OF HEALTHY WOMEN WITH A PHYSIOLOGICAL COURSE OF PREGNANCY .....27</b></p>
<p>Абдуллаєва І. В., Валецький Ю. М. Калинчук С. В. <b>ОСОБЛИВОСТІ СЕСТРИНСЬКОГО АМБУЛАТОРНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМИ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВО-СУДИННУ ПАТОЛОГІЮ З УРАХУВАННЯМ НАСЛІДКІВ ПАНДЕМІЇ КОВІД-19 ТА СТАНУ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ В УМОВАХ ВІЙНИ..... 37</b></p>	<p>Abdullaeva I. V., Valetskyi Yu. M. Kalinchuk S. V. <b>FEATURES OF NURSING OUTPATIENT OBSERVATION OF PATIENTS WITH CHRONIC CARDIOVASCULAR PATHOLOGY TAKING INTO ACCOUNT THE CONSEQUENCES OF THE PANDEMIC COVID-19 AND THE STATE OF CHRONIC STRESS IN THE CONDITIONS OF WAR..... 37</b></p>

Бойко П. К., Степан Б. Т. Дмитроца О. Р., Апончук Л. С. <b>ПОКАЗНИКИ БІОМАРКЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ</b> .....	44
--	----

Boiko P. K., Stepan B. T. Dmytrotso O. R. Aponchuk L. S. <b>INDICATORS OF BIOMARKERS IN PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME</b> .....	44
---	----

**ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-  
ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СЛУЖБИ**

**ORGANIZATION OF MEDICAL AND  
PROPHYLACTIC SERVICE**

Плетенецька А. О., Литвак С. О. <b>ВСТАНОВЛЕННЯ ДАВНОСТІ ЗРОЩЕННЯ ПЕРЕЛОМІВ ПЛОСКИХ КІСТОК ЧЕРЕПА</b> .....	55
---	----

Pletenetska A. O., Lytvak S. O. <b>ESTABLISHING THE AGE OF FUSION OF FRACTURES OF FLAT BONES OF THE SKULL. ANALYSIS OF FORENSIC MEDICAL EXAMINATIONS OF TRAUMATIC BRAIN INJURY</b> .....	55
--	----

Біляков А. М., Плетенецька А. О. Варуха К. М., Артеменко О. І. Ковалевська Є. В., Хміль І. Ю. <b>ВПЛИВ СУБКЛІНІЧНИХ РІВНІВ АЛКОГОЛЬНОГО СП'ЯНИННЯ НА ШВИДКІСТЬ РЕАКЦІЇ ЛЮДИНИ</b> .....	62
---	----

Biliakov A. M., Pletenetska A. O. Varukha K. M., Artemenko O. I. Kovalevska E. V., Khmil I. Y. <b>THE INFLUENCE OF SUBCLINICAL DEGREES OF ALCOHOL INTOXICATION ON THE SPEED OF A PERSON'S REACTION</b> .....	62
---	----

Анчев А. С. <b>КЛІНІЧНИЙ АУДИТ</b> .....	66
---	----

Anchev A. S. <b>CLINICAL AUDIT</b> .....	66
---	----

**КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА**

**CLINICAL MEDICINE**

Носенко О. М., Ханча Ф. О. <b>ДИНАМІКА РІВНЯ ЦИТОКІНІВ І С- РЕАКТИВНОГО БІЛКА В СИРОВАТЦІ КРОВІ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ, ІНДУКОВАНОЇ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ЖІНОК ПОХИЛОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ</b> .....	73
---	----

Nosenko O. M., Khancha F. O. <b>DYNAMICS OF SERUM CYTOKINE AND C-REACTIVE PROTEIN LEVELS DURING PREGNANCY INDUCED IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS IN WOMEN OF ADVANCED REPRODUCTIVE AGE</b> .....	73
---	----

Танасієнко П. В., Засипка К. В. <b>ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ</b> .....	83
--	----

Tanasienko P. V. <sup>1</sup> , Zasyпка K. V. <sup>2</sup> . <b>CHARACTERISTICS OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH POLYTRAUMA</b> .....	83
--	----

Авраменко А. О., Смоляков С. М. Дерменжі О. В., Короленко Р. М. Макарова Г. В. <b>ВИПАДОК СИМПТОМУ «ЯЩИКА, ЩО ЗАХЛОПУЄТЬСЯ» ПРИ РАКУ ШЛУНКА НА ФОНІ ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ</b> .89	89
---	----

Avramenko A. A., Smolyakov S. N. Dermenzhi E. V., Korolenko R. N. Makarova G. V. <b>A CASE OF “SLAMMING BOX” SYMPTOM IN STOMACH CANCER DURING THE USE OF PROTON PUMP INHIBITORS</b> .....	89
--	----

<p>Стецишин Р. В., Головка С. В.  <b>АНАЛІЗ НЕВДАЧ ТА УСКЛАДНЕНЬ  ПРИ ЛІКУВАННІ КАМЕНІВ  СЕЧОВОДІВ ЗА ДОПОМОГОЮ  КОНТАКТНОЇ  УРЕТЕРОЛІТОТРИПСІЇ</b> .....97</p>	<p>Stetsyshyn R. V., Holovko S. V.  <b>ANALYSIS OF FAILURES AND  COMPLICATIONS IN THE  TREATMENT OF URETERAL STONES  WITH THE HELP OF CONTACT  URETEROLITHOTRYPHY</b> .....97</p>
<p>Огоренко В. В., Шорніков А. В.  Баклашкін В. М.  <b>ОСОБЛИВОСТІ ОСОБИСТОСТІ У  ДОРΟΣЛИХ З АДІКТИВНОЮ  ПОВЕДІНКОЮ</b> .....106</p>	<p>Ogorenko V. V., Shornikov A. V.  Baklashkin V. M.  <b>PERSONALITY CHARACTERISTICS IN  ADULTS WITH ADDICTIVE  BEHAVIOR</b> .....106</p>
<p>Авраменко А. О., Димо В. М.  Магденко Г. К.  <b>ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ  ХРОНІЧНОГО ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗУ У  ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА  ДЕМОДЕКОЗ</b> .....113</p>	<p>Avramenko A. A., Dymo V. N.  Magdenko A. K.  <b>FEATURES OF THE DEVELOPMENT  OF CHRONIC HELICOBACTERIOSIS  IN PATIENTS SUFFERING WITH  DEMODECOSIS</b> .....113</p>
<p>Кокашинський В. О.  <b>СТАТЕВІ АСПЕКТИ ПОРУШЕНЬ  ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У  ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТРИВОЖНО-  ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ.</b> 117</p>	<p>Kokashynskiy V. O.  <b>GENDER ASPECTS OF EATING  DISORDERS IN PATIENTS WITH  ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS</b>  ..... 117</p>
<p>Задорожна О. Б., Рожковська Н. М.  Задорожний В. А., Ситнікова В. О.  Тарновська Г. В., Мартиновська О. В.  <b>ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ  ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО  КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ ІЗ  ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНІВ</b> .....125</p>	<p>Zadorozhna O., Rozhkovska N.  Zadorozhny V., Sytnikova V.  Tarnovska G, Martynovska O.  <b>FEATURES OF THE FETOPLACENTAL  COMPLEX IN PREGNANT WOMEN  WITH PULMONARY TUBERCULOSIS</b>  .....125</p>
<p>Павличко Юрій  <b>АРТРОСКОПІЧНЕ ЛІКУВАННЯ  РОЗРИВІВ РОТАТОРНОЇ МАНЖЕТИ  ПЛЕЧА</b> .....131</p>	<p>Pavlychko Yurii  <b>ARTHROSCOPIC TREATMENT  ROTATOR CUFF TEARS</b>  .....131</p>

#### НОВІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

#### NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

<p>Волобуєв О. Є.  <b>ВИКОРИСТАННЯ ТРОПОНІНОВОГО  ТЕСТУ ДЛЯ СУДОВО-МЕДИЧНОГО  ОБГРУНТУВАННЯ МЕХАНІЧНИЙ  АСФІКСІЇ</b>  ..... 136</p>	<p>Volobuiev O.  <b>INFLUENCE OF PUTRID CHANGES IN  A CORPSE ON THE USE OF TROPONIN  TEST FOR FORENSIC MEDICAL  SUBSTANTIATION OF ASPHYCTIC  CONDITION IN MECHANICAL  ASPHYXIA</b> .....136</p>
---	---

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-  
ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ  
ТА МЕДИЦИНИ**

Слободян Ж. Г., Савицький І. В.  
**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ  
ОБГРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ  
ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ШЕМІЇ  
КОМОРИДНОЇ З ТРИВОЖНО-  
ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ПРИ  
ПРОФІЛАКТИЧНОМУ ВВЕДЕННІ  
РЕСВЕРАТРОЛУ ТА МЕЛАТОНІНУ**  
.....141

Апшельханс О. Л., Матюшенко П. М.  
**ЗМІНИ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ У  
ЩУРІВ В ТЕСТІ «ВІДКРИТЕ ПОЛЕ»  
ПРИ ХРОНІЧНОМУ  
НЕПЕРЕДБАЧУВАНОМУ СТРЕСІ  
ПРИ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ  
МОНОАМІНЕРГІЧНИХ  
НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ**  
.....148

Люлько С. В., Савицький І. В.  
**ВИВЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО  
СТАНУ ЕНДОТЕЛІУ ТА ЙОГО  
ЗАЛУЧЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗ  
ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ  
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ** .....155

Нетюхайло Л. Г., Остапенко І. О.  
**ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ НА ВМІСТ  
ОКСИПРОЛІНУ ПРИ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ  
ХІМІЧНОМУ РИНИТІ,  
ВИКЛИКАНОМУ ЛУЖНИМ ОПІКОМ**  
.....160

**ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ**

Ханча Ф. О., Носенко О. М.  
**БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЕРШОГО  
ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНІНГУ У  
ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУК-  
ТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ,  
ІНДУКОВАНОЮ У ПРОГРАМАХ  
ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ  
ТЕХНОЛОГІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ  
ТА ВЛАСНІ ДАНІ).....166**

**EXPERIMENTAL AND TEORETICAL  
ASPECTS OF BIOLOGY AND  
MEDICINE**

Slobodyan Zh. H, Savytskyi I. V.  
**PATHOGENETIC SUBSTANTIATION  
OF PREVENTION OF COMORBID  
CEREBRAL ISCHEMIA WITH  
ANXIETY-DEPRESSIVE POSITIONS  
WITH PROPHYLACTIC  
ADMINISTRATION OF RESVERATROL  
AND MELATONIN**  
.....141

Appelhans O. L., Mathyshenko P. M.  
**CHANGES OF RATS MOTOR  
ACTIVITY IN THE “OPEN FIELD”  
TEST IN CONDITIONS OF CHRONIC  
UNPREDICTABLE STRESS WITH  
MONOAMINERGIC  
NEUROTRASMITTER SYSTEMS  
ACTIVITY MODULATION**  
.....148

Lul'ko S. V., Savytskyi I. V.  
**STUDY OF THE FUNCTIONAL STATE  
OF THE ENDOTHELIUM AND ITS  
INVOLVEMENT IN THE  
PATHOGENESIS OF BENIGN  
PROSTATIC HYPERPLASIA** .....155

etyukhailo L. G., Ostapenko I. O.  
**THE QUERCETIN IMPACT ON  
OXYPROLINE CONTENT IN  
EXPERIMENTAL CHEMICAL RHINITIS  
INDUVED BY ALKALINE BURNS**  
..... 160

**REVIEWS**

Khancha F. O., Nosenko O. M.  
**BIOCHEMICAL INDICATORS OF THE  
FIRST PRENATAL SCREENING IN  
WOMEN OF ADVANCED  
REPRODUCTIVE AGE WITH  
PREGNANCY INDUCED IN ASSISTED  
REPRODUCTIVE TECHNOLOGY  
PROGRAMS (LITERATURE REVIEW  
AND OWN DATA).....166**

Мокієнко А. В., Лотоцька О. В.  
**ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА БІОЦИДНОЇ ДІЇ  
СОНЯЧНОЇ ДЕЗИНФЕКЦІЇ**  
.....176

Полясний В. О., Сулаєва О. М.  
Машуков А. О., Ковалевська Л. А.  
Браїловська В. В., Браїловський Б. Ю.  
**ПРОГНОЗУВАННЯ НАСЛІДКІВ  
МЕЛАНОМИ ШКІРИ**.....184

Валькевич Д. В., Бабієнко В. В.  
Мокієнко А. В.  
**ХАРАКТЕРИСТИКА ПИТНОГО  
ВОДОПОСТАЧАННЯ СІЛЬСЬКИХ  
НАСЕЛЕНИХ ПУНКТИВ** ..... 191

Mokienko A. V., Lototska O. V.  
**HYGIENIC ASSESSMENT OF  
BIOCIDAL EFFECT SOLAR  
DISINFECTION** .....176

Polyasny V. O., Sulaeva O. M., A. O.  
Mashukov, Kovalevska L. A., Brailovska V.  
V., Brailovsky B. Yu.  
**CONSEQUENCES OF SKIN  
MELANOMA: PROGNOSIS** .....184

Valkevich D. V., Babienko V. V.  
Mokienko A. V.  
**CHARACTERISTICS OF DRINKING  
WATER SUPPLY IN RURAL  
POPULATIONS** ..... 191

**ЮВІЛЕЇ**

.....200

**JUBILEES**

.....200

**СКОРОЧНЕНИЙ ЗМІСТ СТАТЕЙ, ЩО  
НАДРУКОВАНІ В ЖУРНАЛІ  
«INTERNATIONAL MARITIME  
HEALTH» - 2023.- Vol. 74. – N 4**

.....204

**ABSTRACTS FROM  
«INTERNATIONAL  
MARITIME HEALTH» JORNAL**

.....204

**ІНФОРМАЦІЯ**

.....207

**INFORMATION**

.....207