

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

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

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ**

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University*

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

**SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL**

**1** <sup>(11)</sup>  
**2022**

**Головний редактор**

Марія Марущак, Україна

**Відповідальний секретар**

Людмила Мазур, Україна

**Редакційна колегія:**

Акімова Віоріка, Україна

Бургес-Пінто Елізабет, Канада

Воронцова Лоліта, Україна

Господарський Ігор, Україна

Деміхова Надія, Україна

Криницька Інна, Україна

Куц Оксана, Україна

Лаповець Любов, Україна

Лихацький Петро, Україна

Мавлянова Зілола, Узбекистан

Мартинюк Лілія, Україна

Папаіонаїдоу Параскеві, Греція

Хара Марія, Україна

Чіхладзе Рамаз, Грузія

Шідловський Олександр, Україна

Ястремська Світлана, Україна

**Editor-in-Chief**

Mariya Marushchak, Ukraine

**Managing Editor**

Lyudmyla Mazur, Ukraine

**Editorial Board:**

Akimova Viorika, Ukraine

Burgess-Pinto Elizabeth, Canada

Vorontsova Lolita, Ukraine

Hospodarskyi Ihor, Ukraine

Demikhova Nadiya, Ukraine

Krynytska Inna, Ukraine

Kushch Oksana, Ukraine

Lapovets Lyubov, Ukraine

Lykhatskyi Petro, Ukraine

Mavlyanova Zilola, Uzbekistan

Martyniuk Liliya, Ukraine

Papaioannidou Paraskevi, Greece

Khara Mariya, Ukraine

Chikhladze Ramaz, Georgia

Shidlovskyi Oleksandr, Ukraine

Yastremska Svitlana, Ukraine

DOI:10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1

# Вісник медичних і біологічних досліджень

Науково-практичний журнал

## Bulletin of Medical and Biological Research

Scientific-practical Journal

Виходить щоквартально  
Published 4 times per year

Заснований у вересні 2019 р.  
Founded in September 2019

Свідоцтво про державну  
реєстрацію: серія КВ № 23992-13832Р  
від 11.05.2019 р.

Certificate of state registration:  
series KB No. 23992-13832P of May 11, 2019

Передплатний індекс: 76108  
Subscription index: 76108

Рекомендовано до видання вченою радою  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України  
(протокол № 4 від 29 березня 2022 р.)

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

**АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:**

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

**EDITORIAL OFFICE ADDRESS:**

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

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

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

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

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

Підп. до друку 30.03.2022. Формат 60x84/8. Друк офсет.  
Гарнітура Arimo. Ум. друк. арк. 15,81. Обл.-вид. арк. 15,75.  
Тираж 600 пр. Зам. № 70.

**Видавець і виготовлювач**

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

Україна, 46001, Тернопіль, майдан Волі, 1

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 7242 від 02.02.2021 р.

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

## Зміст

## Contents

## Оригінальні дослідження

- Васюта В. А., Жданова В. М., Каджая М. В. СТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ ТА ЕТІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОКОРУХОВИХ ПОРУШЕНЬ У НЕЙРОХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ 6
- Гнатюк М. С., Монастирська Н. Я., Гданська Н. М., Татарчук Л. В., Ясіновський О. Б. МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ В УМОВАХ ПОСТРЕЗЕКЦІЙНОЇ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ 11
- Гнатюк М. С., Нестерук С. О., Татарчук Л. В., Монастирська Н. Я. МОРФОМЕТРИЧНІ АСПЕКТИ ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ВІКОВОЇ СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ СТІНОК АРТЕРІЙ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ 17
- Двуліт М. М., Криницька І. Я. ХАРАКТЕРИСТИКА ЯКОСТІ СНУ, СТРЕСУ ТА ТРИВОГИ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19 У МЕДИЧНИХ СЕСТЕР ТЕРАПЕВТИЧНИХ ВІДДІЛЕНЬ ТА МЕДИЧНИХ СЕСТЕР, ЯКІ ПРАЦЮЮТЬ У ВІДДІЛЕННЯХ, ДЕ НАДАЄТЬСЯ ДОПОМОГА ПАЦІЄНТАМ ІЗ КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ COVID-19 21
- Денефіль О. В., Мединський М. І. ВПЛИВ СТРЕСУ НА ПЕРЕБІГ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЩУРІВ ІЗ РІЗНОЮ РУХОВОЮ АКТИВНІСТЮ 28
- Денефіль О. В., Чарнош С. М. РОЗВИТОК ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ РІЗНИХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МОДЕЛЯХ ГІПОТИРЕОЗУ В СТАТЕВО-НЕЗРІЛИХ ЩУРІВ 34
- Загрічук О. М., Палій І. Р., Довгалюк А. І., Крамар С. Б., Лавренчук Г. Й. ЦИТОГЕНЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОББУРОВИХ КЛІТИН ІЗ ПУПОВИНИ ЩУРІВ, КУЛЬТИВОВАНИХ IN VITRO 39
- Каськів М. В., Мялюк О. П. ЦИТОГЕНЕТИЧНИЙ МОНИТОРИНГ ЯК МЕТОД ІНТЕГРАЛЬНОЇ ОЦІНКИ УРБАНІЗОВАНИХ ТЕРИТОРІЙ МІСТА РІВНЕ, АНАЛІЗ СТАНУ ПРОБЛЕМИ 45
- Ковальчук Т. А. ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В ДІТЕЙ ІЗ СИНКОПЕ ВНАСЛІДОК ОРТОСТАТИЧНОЇ ГІПОТЕНЗІЇ 50

## Original research

- Vasyuta V. A., Zhdanova V. M., Kadzhaia M. V. STRUCTURAL ANALYSIS AND ETIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF OCULOMOTOR DISORDERS IN NEUROSURGICAL PATIENTS
- Hnatiuk M. S., Monastyrskaya N. Ya., Hdanska N. M., Tatarchuk L. V., Yasinovskiy O. B. MORPHOMETRIC ASSESSMENT REMODELING FEATURES OF VENTRICULAR ARTERY AT POSTRESECTION PORTAL HYPERTENSION
- Hnatiuk M. S., Nesteruk S. O., Tatarchuk L. V., Monastyrskaya N. Ya. MORPHOMETRIC ASPECTS OF STUDYING THE FEATURES OF AGE STRUCTURAL RECONSTRUCTION OF THE WALLS OF THE PROSTATE ARTERIES
- Dvulit M. M., Krynytska I. Ya. CHARACTERISTICS OF THE SLEEP QUALITY, STRESS AND ANXIETY DURING THE COVID-19 PANDEMIC IN NURSES OF THERAPEUTIC DEPARTMENTS AND NURSES WORKING IN DEPARTMENTS PROVIDED HELP TO PATIENTS WITH CORONAVIRUS DISEASE COVID-19
- Denefil O. V., Medynskiy M. I. EFFECT OF STRESS ON THE DEVELOPMENT OF LIPID PEROXIDE OXIDATION IN RATS WITH DIFFERENT MOTOR ACTIVITY
- Denefil O. V., Charnosh S. M. DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IN DIFFERENT EXPERIMENTAL MODELS OF HYPOTHYROIDISM IN IMMATURE RATS
- Zahrychuk O. M., Palii I. R., Dovhalyuk A. I., Kramar S. B., Lavrenchuk H. Y. CYTOGENETIC RESEARCH OF MESENCHYMAL STEM CELLS FROM RAT UMBILICAL CORD IN CULTIVATED IN VITRO
- Kaskiv M. V., Mialiuk O. P. CYTOGENETIC MONITORING AS A METHOD OF INTEGRATED ASSESSMENT OF URBANIZED TERRITORIES OF RIVNE CITY, ANALYSIS OF THE STATE OF THE PROBLEM
- Kovalchuk T. A. HEART RATE VARIABILITY INDICES IN CHILDREN WITH SYNCOPE DUE TO ORTHOSTATIC HYPOTENSION

- Лихацький П. Г., Фіра В. Д., Фіра Л. С., Бойко Л. А.* РОЗВИТОК ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ ЗА УМОВ НІТРИТНО-ТЮТЮНОВОГО ТОКСИКОЗУ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ КАРБОЛАЙНУ 57  
*Lykhatskyi P. H., Fira V. D., Fira L. S., Boyko L. A.* DEVELOPMENT OF ENDOGENIC INTOXICATION IN RATS UNDER NITRITE TOBACCO TOXICOSIS AFTER CARBOLINE APPLICATION
- Маньковський Д. С.* ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНІ УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ (ОБҐРУНТУВАННЯ ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВИХ ЗВ'ЯЗКІВ) 64  
*Mankovskyi D. S.* HYPOXIC-ISCHEMIC BRAIN INJURIES IN CARDIOSURGICAL PATIENTS (RATIONALE OF CAUSAL CONNECTIONS)
- Марущак М. І., Куць У. С., Мохір М. О., Гашинська О. С.* РОЛЬ РІВНЯ СИТУАТИВНОЇ ТА ОСОБИСТІСНОЇ ТРИВОЖНОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ В УМОВАХ СТРЕСУ 70  
*Marushchak M. I., Kuts U. S., Mokhir M. O., Hashynska O. S.* THE ROLE OF SITUATION AND PERSONAL ANXIETY LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE DIABETES MELLITUS UNDER STRESS
- Малюк О. П., Сабедишин Р. О., Демянчук М. Р., Штримайтіс О. В., Садовник О. В.* БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ ВІД АНОВУЛЯТОРНОГО БЕЗПЛІДДЯ В ПЕРІОД ЛІКУВАННЯ КСЕНІКАЛОМ 75  
*Maliuk O. P., Sabadyshyn R. O., Demianchuk M. R., Shtrimaitis O. V., Sadovnyk O. V.* BIOCHEMICAL INDICES OF BLOOD IN WOMEN SUFFERING FROM ANOVULATORY INFERTILITY DURING XENICAL TREATMENT
- Ніколова Н. С., Данилів С. І.* АНАЛІЗ ЖИРНОЇ ОЛІЇ NIGELLA SATIVA L. ВИРОБНИЦТВА УКРАЇНИ ТА БОЛГАРІЇ 80  
*Nikolova N. S., Danyliv S. I.* ANALYSIS OF FATTY OIL NIGELLA SATIVA L. PRODUCED IN UKRAINE AND BULGARIA
- Пенчева Р. С., Данилів С. І.* МІКРОСКОПІЧНИЙ АНАЛІЗ ТРАВ'ЯНИХ ЧАЇВ ПРОТИ ГРИПУ ТА ЗАСТУДИ 84  
*Pencheva R. S., Danyliv S. I.* MICROSCOPIC ANALYSIS OF HERBAL TEAS FOR FLU AND COLD
- Синенко М. Ю., Марущак М. І., Чорномидз А. В.* ВИМОГИ ДО РІВНЯ ПІДГОТОВКИ ДОКТОРІВ ФІЛОСОФІЇ ІЗ МЕДСЕСТРИНСТВА: РЕЗУЛЬТАТИ АНКЕТУВАННЯ СТЕЙКХОЛДЕРІВ 89  
*Syenko M. Yu., Marushchak M. I., Chornomydz A. V.* REQUIREMENTS FOR THE LEVEL OF DOCTORS OF PHILOSOPHY TRAINING IN NURSING: RESULTS OF STAKEHOLDER SURVEY
- Смаглій З. В.* ВПЛИВ МЕХАНІЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ШКІРИ НА ПРОЯВИ ЕНДОТОКСИКОЗУ ТА ІМУННИХ РЕАКЦІЙ ЗА УМОВ СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ, УСКЛАДНЕНОЇ ГОСТРОЮ КРОВОВТРАТОЮ, ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ PRP-ТЕРАПІЇ 95  
*Smahlii Z. V.* THE EFFECT OF MECHANICAL SKIN DAMAGE ON MANIFESTATIONS OF ENDOTOXICOSIS AND IMMUNE RESPONSE UNDER THE INFLUENCE OF SKELETAL TRAUMA COMPLICATED BY ACUTE BLOOD LOSS AND PRP-THERAPY EFFECTIVENESS
- Хміль Досвальд А. С., Маланчук Л. М.* ГІСТЕРОСКОПІЧНО-МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ В ПРОТОКОЛАХ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ 103  
*Khmil Doswald A. S., Malanchuk L. M.* HYSTEROSCOPIC AND MORPHOLOGICAL EVALUATION OF ENDOMETRIUM IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN WITH COMORBID POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME AND CHRONIC ENDOMETRITIS IN THE PROTOCOLS OF IN VITRO FERTILIZATION
- Щурко М. М., Лаповець Л. Є., Бойків Н. Д.* ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЛЕПТИНУ В ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ 110  
*Shchurko M. M., Lapovets L. Ye., Boikiv N. D.* DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LEPTIN IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE ON THE BASIS OF METABOLIC SYNDROME
- Юрик Я. І.* МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ У ПОСТКОМПРЕСІЙНОМУ ПЕРІОДІ СИНДРОМУ ТРИВАЛОГО СТИСНЕННЯ 114  
*Yuryk Ya. I.* MORPHOLOGICAL FEATURES OF HEART REMODELING IN THE POSTCOMPRESSION PERIOD OF CRUSH SYNDROME

*Масловський В. Ю.* ГЕНДЕРНО-ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ТА МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФАРКТОМ МІОКАРДА БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ ST-СЕГМЕНТА 118

*Maslovskiy V. I.* GENDER-AGE FEATURES AND POSSIBILITIES OF PREDICTING THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT ELEVATION OF ST-SEGMENT

#### Огляди

#### Reviews

*Гринзовський А. М., Луцак О. О., Калашченко С. І., Дюдїна І. О., Черненко Л. М.* ОПАНУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ПРАКТИЧНИХ НАВИЧОК НАДАННЯ ЕКСТРЕНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ЗА УМОВ РЕАГУВАННЯ ПРИ НС В СИСТЕМІ ПІДГОТОВКИ ЛІКАРІВ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ – СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ В КОНТЕКСТІ ФОРМУВАННЯ ФАХОВИХ КОМПЕТЕНТНОСТЕЙ НА ДОДИПЛОМНОМУ ТА ПІСЛЯДИПЛОМНОМУ РІВНІ 122

*Hrynzovskyi A. M., Lutsak O. O., Kalashchenko S. I., Diudina I. O., Chernenko L. M.* MASTERING THE TECHNOLOGY AND PRACTICAL SKILLS OF EMERGENCY MEDICAL CARE IN RESPONSE TO EMERGENCIES IN THE SYSTEM OF TRAINING GENERAL PRACTITIONERS – FAMILY MEDICINE IN THE CONTEXT OF THE FORMATION OF PROFESSIONAL COMPETENCIES AT THE UNDERGRADUATE AND POSTGRADUATE LEVEL

*Наумова У. О., Дїдух В. Д., Наумова Л. В., Мілевська-Вовчук Л. С.* ФІЛОСОФСЬКІ ЗАСАДИ АНТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ 127

*Naumova U. O., Didukh V. D., Naumova L. V., Milevska-Vovchuk L. S.* PHILOSOPHICAL PRINCIPLES OF ANCIENT MEDICINE

*Бойчук А. В., Берегуляк С. О., Берегуляк О. О., Якимчук Ю. Б.* СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ SARS-COV-2 НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ 131

*Boychuk A. V., Berehulyak S. O., Berehulyak O. O., Yakumchuk Y. B.* STATISTICAL ANALYSIS OF THE SARS-COV-2 EFFECT ON THE GESTATION AND CHILDBIRTH COURSE

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ORIGINAL RESEARCH

УДК 616.833.13-02:616.8-089  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12965

В. А. Васюта, В. М. Жданова, М. В. Каджая

ДУ «Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

### СТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ ТА ЕТІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОКОРУХОВИХ ПОРУШЕНЬ У НЕЙРОХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ

**Структурний аналіз та етіологічна характеристика окорухових порушень у нейрохірургічних хворих**

В. А. Васюта, В. М. Жданова, М. В. Каджая

ДУ «Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

**Резюме.** Окорухові порушення (ОРП) – складна між-дисциплінарна проблема, що може виникати при цілому ряді офтальмологічних, неврологічних, нейрохірургічних та ендокринних захворюваннях. Ушкодження окорухової системи може відбуватися на різному рівні – починаючи з екстраокулярних м'язів, нервів та закінчуючи ядрами, між'ядерними зв'язками та кірковими центрами.

**Мета дослідження** – виявити етіологічні чинники окорухових порушень та створити діагностичний алгоритм.

**Матеріали і методи.** Проведено обстеження 400 хворих з ОРП різної етіології, які зверталися в Інститут нейрохірургії.

**Результати.** Причиною ОРП у пацієнтів із нейрохірургічною патологією є судинні ураження у 39 %, новоутворення головного мозку (35 %), тяжка ЧМТ – 18 % та запальні захворювання (4 %). Серед осіб із судинними розладами превалювали аневризми різних відділів внутрішньої сонної артерії. Розроблено алгоритм ведення пацієнтів з ОРП та диплопією.

**Висновки.** Необхідне настороження офтальмологів, вчасна діагностика та скерування до лікарів суміжних профілів.

**Ключові слова:** окорухові порушення; косоокість; диплопія; нейрохірургічні захворювання.

#### ВСТУП

Окорухові порушення (ОРП) – складна між-дисциплінарна проблема, що може виникати при цілому ряді офтальмологічних, неврологічних, нейрохірургічних та ендокринних захворюваннях. Усі ОРП поділяють на неврогенні та міогенні. Неврогенні офтальмопатії характеризуються ураженням III, IV, VI пар черепно-мозкових нервів, можливе як

**Structural analysis and etiological characteristics of oculomotor disorders in neurosurgical patients**

V. A. Vasyuta, V. M. Zhdanova, M. V. Kadzhaia

A. Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

e-mail: vasyuta.v@ukr.net

**Summary.** Oculomotor disorders (OMD) are complex multidisciplinary problem that can occur in a number of ophthalmological, neurosurgical and endocrine diseases. Damage to the oculomotor system can occur at various levels, from the extraocular muscles, nerves, to the nucleus, internuclear ligaments, and cortical centers.

**The aim of the study** – to identify the etiological factors of oculomotor disorders and create a diagnostic algorithm.

**Materials and Methods.** A survey of 400 patients with OMD of various etiologies who applied to the Neurosurgery Institute was conducted.

**Results.** The causes of OMD in patients with neurosurgery pathology are vascular lesion in 39 %, brain tumor (35 %), severe traumatic brain injury – 18 % and inflammatory diseases (4 %). Aneurysms of various sections of internal carotid artery dominate among patients with vascular disorders. The algorithm for patients treatment with OMD and diplopia has been developed.

**Conclusions.** It is necessary to be alert for ophthalmologists, timely diagnostics and referral to doctors of related profiles.

**Key words:** oculomotor disorders; strabismus; diplopia; neurosurgical diseases.

ізольоване ушкодження одного нерва, так і поєднаний вплив на кілька нервів. Міогенні офтальмопатії виникають унаслідок первинного неврогенного ураження зовнішніх м'язів ока (при травмах ока, запальних процесах в орбіті, ендокринній та аутоімунній патології [2, 3].

Важливим проявом ОРП є косоокість та диплопія. Співдружня косоокість не супроводжується

паралічем очорухових м'язів та диплопією. Паралітична косоокість виникає внаслідок ушкодження III, IV та VI черепних нервів або певних м'язів, які іннервуються цими нервами. Присутня бінокулярна диплопія. Паралітична косоокість може також супроводжуватися запамороченням, нудотою, порушенням орієнтації у просторі, косметичними дефектами (збіжна чи розбіжна косоокість, відсутність рухомості очних яблук, опущення повік, розширення зіниці) [4].

Ушкодження очорухової системи може відбуватися на різному рівні – починаючи з екстраокулярних м'язів, нервів та закінчуючи ядрами, між'ядерними зв'язками та кірковими центрами.

Очорухові нерви можуть залучатися у патологічний процес як одночасно, так і ізольовано. Одночасне ушкодження більш характерне для патології кавернозного синуса (новоутворення головного мозку, аневризми судин, каротидно-кавернозне співвустя), де дані нерви розташовані щільно один до одного. В деяких випадках може розвиватися повна офтальмоплегія, яка проявляється повним птозом, мідріазом та відсутністю рухів очних яблук у всі сторони [6, 8].

Через щільні анатомічні зв'язки очорухової системи зі структурами ЦНС, очорухові порушення можуть бути проявами нейрохірургічних захворювань (новоутворення головного мозку, мозкові аневризми, черепно-мозкова травма). Маючи офтальмологічні симптоми (косоокість, двоїння), пацієнти звертаються спочатку до офтальмологів, що потребує настороження колег та своєчасне скерування на консультацію до фахівців суміжних спеціальностей [10].

**Метою дослідження** було виявити етіологічні чинники очорухових порушень та створити діагностичний алгоритм для пацієнтів з ОРП.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено обстеження 400 хворих з ОРП різної етіології, які зверталися у відділ нейроофтальмології ДУ «Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМНУ» в 2009–2019 рр. Жінок було 202 та 198 чоловіків. Середній вік – 45 років. Пацієнти зверталися зі скаргами на двоїння, косоокість, опущення повік, різний розмір зіниць, нечіткість зору. Всім хворим проводилося поглиблене нейроофтальмологічне обстеження, яке включало візометрію, офтальмос-

копію, біомікроскопію, комп'ютерну периметрію. Кут косоокості вимірювали за методом Гіршберга та шкалою Медокса, рухомість очного яблука – на периметрі за методом С. С. Головіна. Комплекс нейровізуалізувальних обстежень включав комп'ютерну томографію (КТ), КТ-ангіографію, магнітно-резонансну томографію (МРТ), МР-ангіографію, селективну церебральну ангіографію. Також застосовували функціональні методи діагностики: ультразвукову доплерографію судин голови та шиї, електроенцефалографію за показаннями.

#### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Усі хворі мали ОРП різного ступеня вираження. Ушкодження III пари проявлялося птозом, обмеженням рухомості очного яблука вгору, всередину, вниз, мідріазом. Ушкодження відповідного нерва (VI пара) проявляється обмеженням рухомості очного яблука назовні, блокового (IV пара) – обмеженням рухомості всередину та вниз. ОРП у 78 % випадків супроводжувалася паралітичною косоокістю та бінокулярною диплопією. У 58 % хворих ОРП, диплопія та анізокорія виникали раптово, що є прогностично більш небезпечним.

Структурний аналіз етіологічних чинників виникнення ОРП представлено у таблиці 1.

Судинні ураження були найбільш чисельною групою захворювань, які призводили до ОРП (39 %). Складність цієї патології полягає часто в ургентних станах, особливо у випадках розривів аневризми мозкових судин, що потребує швидкої діагностики та лікування [4, 5]. Тому ми вирішили провести детальний структурний аналіз даної групи пацієнтів.

У 34 % хворих з ОРП виявлялися новоутворення головного мозку. Найбільш часто були новоутворення, які анатомічно близько розташовувалися біля кавернозного синуса – менінгеоми малого крила основної кістки, мосто-мозочкового кута та хіазми. Рідше зустрічалися пухлини ретроорбітальної локалізації та зорових нервів. У таких випадках через компресію зорових нервів розвивалась також компресійна оптична нейропатія з наступним розвитком атрофії зорових нервів.

Тяжка ЧМТ із переломами кісток основи черепа, краніоорбітальна травма викликають ОРП через механічний травматичний вплив та розвиток гематом у ділянках розташування очорухових нервів [7]. 18 % (72 хворих) із тяжкою ЧМТ мали ОРП.

**Таблиця 1.** Структурний аналіз етіологічних чинників виникнення очорухових порушень

Захворювання	Кількість хворих (n=400)	%
Судинні ураження	156	39
Об'ємні утворення головного мозку	140	35
Тяжка ЧМТ	72	18
Запальні ураження	28	7
Інші судинні ураження	4	1

Запальна причина ОРП була у 7 % пацієнтів. За даними літератури, герпес HSV ½ (вірус простого герпесу – типи 1, 2), CMV (цитомегаловірус), EBV (вірус Епштейна – Барр), VZV (вірус варицела зостер), HHV-6 (вірус герпесу тип 6), HHV7 (вірус герпесу, тип 7), HHV8 (вірус герпесу, тип 8) можуть розповсюджуватися через трійчастий, відвідний, окооруховий та лицьовий нерви, викликаючи окоорухові порушення різного вираження [1, 2, 9]. Основними скаргами є диплопія (94,3 %), збіжна косоокість (65,7 %), розбіжна косоокість (22,95 %), птоз (17,1 %) [1]. При підозрі на вірусний генез ОРП проводиться дослідження венозної крові методом ПЦР на наявність ДНК-вірусів.

Найбільш варіабельною групою захворювань, що призводять до ОРП, є судинні ураження. Структурний аналіз судинних уражень представлено у таблиці 2.

Серед пацієнтів із судинними розладами переважали аневризми різних відділів внутрішньої сонної артерії (ВСА) (75 % аневризми супракліноїдного відділу ВСА, 22 % – аневризми інфракліноїдного відділу ВСА (найчастіше каротидно-кавернозне співвустя). Аневризми супракліноїдного відділу часто супроводжується ураженням III пари черепно-мозкових нервів. Так як волокна, що іннервують сфінктер зіниці, знаходяться поверхнево, парез III призводить до мідріазу, що є диференційно діагностичним критерієм тяжкості ураження окоорухового нерва [12].

Аневризми інфракліноїдного відділу ВСА клінічно проявляються синдромом кавернозного синуса. Так як в ділянці кавернозного синуса III, IV, VI пари черепно-мозкових нервів розташовані поруч, то всі три нерви ушкоджуються одночасно. При значно збільшених розмірах аневризми відбувається її розрив та утворюється співвустя між сонною артерією та кавернозним синусом. Симптоматика каротидно-кавернозного співвустя специфічна: екзофтальм, застійна ін'єкція, хемоз кон'юнктиви, пульсуючий, синхронний із пульсом шум у голові; парези III, IV, VI пар черепних нервів. На очному дні може бути повнокров'я, звитість вен та звуження артерій; рідше – набряк дисків зорових нервів, як наслідок порушення венозного відтоку з очниці та крововиливи за ходом судин [5].

Патологію у вертебробазиллярному басейні виявлено в 37 % хворих із судинними ураженнями. Дані зміни не супроводжувалися гострими порушеннями мозкового кровообігу і більшість пацієнтів мала дисциркуляторну енцефалопатію, або в анамнезі

перенесли транзиторні ішемічні напади та гостре порушення мозкового кровообігу. ОРП у такій групі хворих, як правило, мають підгострий перебіг, епізоди погіршення та покращання, диплопія виявлялась у 68 % хворих.

Окрему групу хворих з ОРП становили пацієнти з між'ядерною офтальмоплегією. Дану групу хворих ми розглядали окремо (42 пацієнти), так як ОРП у даних випадках пов'язана з окооруховими ядрами. Виникає при ушкодженні медіального поздовжнього пучка, який знаходиться у стовбурі мозку. Останній з'єднує ядра III та VI пар черепно-мозкових нервів, забезпечує співдружній горизонтальний та вертикальний погляд. Симптоматика ушкодження включала в себе: слабкість аддукції (зведення), різностояння очних яблук (коса девіація), порушення співдружнього погляду (горизонтального та вертикального). Основними причинами стали: розсіяний склероз, інфаркт та пухлини стовбура мозку, стовбуровий енцефаліт, менінгіт, метаболічні енцефалопатії, системний червоний вовчак, ЧМТ, мальформація Арнольда – Кіарі, аневризми судин, офтальмоплегічна мігрень, тромбоз кавернозного синуса.

ОРП часто супроводжуються диплопією. Монокулярна диплопія частіше є проявом офтальмологічної патології (астигматизм, зміни роگیвки, катаракта, іридодіаліз, розриви сітківки та макулярний набряк). Бінокулярна – у більшості випадків є проявом захворювань ЦНС (судинні, запальні захворювання ЦНС, новоутворення головного мозку).

Враховуючи те, що саме до офтальмолога спочатку звертаються хворі з косоокістю та диплопією, ми розробили діагностичний алгоритм ведення пацієнтів із диплопією та ОРП для лікарів-офтальмологів.

Кожен випадок диплопії потребує настороження лікаря, хоча не завжди її викликає серйозна патологія. Етіологічні чинники варіабельні! Від неправильно підібраних окулярів до геморагічного інсульту чи пухлини головного мозку. Важливо встановити чи справді це диплопія.

Пацієнту варто задати такі питання: чи бачите Ви два окремих зображення? Якщо так, то як зображення орієнтовані одне відносно одного: вертикально, по діагоналі чи горизонталі? Чи минає диплопія, якщо одне око заплющити? Завжди перевіряємо обидва ока.

Якщо диплопія проходить, коли заплющене будь-яке око, вона є бінокулярною. Якщо диплопія зберігається навіть тоді, коли одне око прикрите, вона є монокулярною.

Таблиця 2. Структурний аналіз судинних уражень

Захворювання	Кількість хворих (n=156)	%
Патологія у басейні внутрішньої сонної артерії	104	66,7
Патологія у вертебробазиллярному басейні	50	32
Інші судинні ураження	2	1,3

Чи посилюється диплопія, коли Ви дивитесь у різні боки? Диплопія, яка різниться за вираженням при поглядах у різні сторони, збільшує ймовірність паралічу або іншого ураження ококорухових м'язів. Якщо пацієнт помічає диплопію, яка значно збільшується при погляді вгору, необхідно виключити травматичне ушкодження м'яза. Між'ядерна офтальмоплегія може викликати диплопію при поглядах убік і може бути наслідком демієлінізуючої хвороби в молодших пацієнтів або ішемії у пацієнтів старшого віку.

Гостра постійна диплопія з додатковими неврологічними симптомами повинна вважатися невідкладним станом, поки не буде доведено протилежне. Раптовий початок диплопії збільшує ймовірність того, що центральна нервова система отримала ушкодження через травму чи ішемію. Наявність будь-яких додаткових ознак чи симптомів, особливо ураження зіниці та дисфункції численних черепних нервів, повинна стати тривожним червоним прапорцем.

Офтальмологи також повинні задавати загальні запитання пацієнту про наявність: головного болю, м'язової слабкості, асиметрії обличчя (опущення кутів ока, рота, крил носа з одного боку), порушень мови та рівноваги, відчуття сплутаності, розгубленості, наявності болю в оці.

Існують два найгірші сценарії причин диплопії:

1) диплопія з анізокорією. Варто негайно проводити МРТ або КТ головного мозку, щоб

виключити новоутворення головного мозку або аневризму.

2) диплопія із залученням декількох черепних нервів. Уражені черепні нерви допомагають виділити ушкоджену частину мозку. Ізольований парез черепного нерва частіше зумовлений ішемічною етіологією, наприклад цукровим діабетом або гіпертонічною хворобою. Але при втягненні декількох черепних нервів, причиною, набагато більш ймовірно, є стан, що загрожує життю: пухлина або геморагічний інсульт. Патологія, що залучає кавернозний синус, має схильність ушкоджувати кілька черепних нервів через їх близькість до синусу.

### ВИСНОВКИ

1. Причиною ОРП у пацієнтів із нейрохірургічною патологією є судинні ураження у 39 %, новоутворення головного мозку (35 %), тяжка ЧМТ – 18 % та запальні захворювання (4 %).

2. Враховуючи очні скарги, пацієнти часто звертаються спочатку до офтальмологів, що потребує настороження лікаря стосовно об'ємних, судинних утворень головного мозку та направлення на консультацію до спеціалістів суміжних профілів (неврологів, нейрохірургів), а також проведення нейровізуалізуючих досліджень.

3. Створений алгоритм дозволяє швидко прийняти рішення щодо подальшої тактики ведення даної категорії хворих.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Нарушения функции глазодвигательных (III и VI) черепных нервов, ассоциированные с активной герпес-вирусной инфекцией / И. Г. Васильева, В. Н. Жданова, Н. Г. Чопик [и др.] // Офтальмологічний журнал . – 2019. – № 1. – С. 9–17.

2. Жданова В. Н. Глазодвигательные нарушения у нейрохирургических больных / В. Н. Жданова // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2014. – № 2 (35). – С. 3–9.

3. Задояний Л. В. Аналіз результатів обстеження та лікування хворих з ококоруховими порушеннями / Л. В. Задояний, В. М. Жданова // Український неврологічний журнал. – 2010. – № 2 (15). – С. 72–77.

4. Никифоров А. С. Нейроофтальмологія : руководство / А. С. Никифоров, М. Р. Гусева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 624 с.

5. Chaudhry I. A. Carotid cavernous fistula: ophthalmological implication / I. A. Chaudhry, Elkhamry, W. AL-Rashed // Middle East Afr. J. Ophthalmol. – 2009. – No. 16 (20). – P. 57–63. DOI: 10.4103/0974-9233.53862.

6. Chen H. The aetiologies of unilateral oculomotor nerve palsy: a clinical analysis on 121 patients / H. Chen, X. Wang, Yao Shan // Somatosensory and Motor Research. – 2019. – Vol. 36. – No. 2. – P. 102–108.

7. Cui V. Isolated oculomotor nerve palsy resulting from acute traumatic tentorial subdural hematoma / V. Cui, T. Kouliev // Open Access Emergency Medicine. – 2016. – Vol. 8. – P. 97–101.

8. Das S. Total ophthalmoplegia – a series of case reports / S. Das // Delhi Journal of Ophthalmology. – 2020. – Vol. 30. – P. 67–71.

9. El-Habashi N. An ocular infection model using suckling hamsters inoculated with equine herpesvirus 9 (EHV-9): kinetics of the virus and time-course pathogenesis of EHV-9 induced encephalitis via the eye / N. El-Habashi // Vet. Pathol. – 2013. – Vol. 50. – No. 1. – P. 56–64.

10. Richards B. W. Causes and prognosis in 4,278 cases of paralysis of the oculomotor, trochlear, and abducens cranial nerves / B. W. Richards, F. R. Jones, B. R. Younge // Am. J. Ophthalmol. – 1992. – Vol. 113 (5). – P. 489–496.

11. Ocular manifestations and the clinical course of carotid cavernous sinus fistulas in Asian patients / A. Tan, S. Farooqui, X. Li, Y. L. Tan // Orbit. – 2014. – Vol. 33 (1). – P. 45–51.

12. Oculomotor nerve palsy in patient with a ruptured middle cerebral artery aneurysm / S. Yokosato, Y. Kikkawa, R. Takeda, H. Kurita // J. Med. Invest. – 2017. – Vol. 64 (1,2). – P. 165–167. DOI: 10.2152/jmi.64.165.PMID:28373616.

REFERENCES

1. Vasileva IG, Zhdanova VN, Chopic NG, Makarova TA, Halanta ES, Tsubko OI. [Disfunction of the oculomotor (III and VI) cranial nerves associated with active herpesvirus infection]. *Oftalmol Zh.* 2019;1: 9-17. Russian.
2. Zhdanova VN. [Oculomotor disorders in neurosurgical patients]. *Neyrokhir i neyrolog Kazakhstan.* 2014;2(35): 3-9. Russian.
3. Zhadoyanni LV. [Analysis of results diagnostics and treatment patients with oculomotor disorders]. *Ukr nevroloh zhurn.* 2010;2(15): 72-7. Ukrainian.
4. Nikiforov AS, Guseva MR. *Neuroophthalmology: a guide.* [Нейроофтальмологія : руководство] Moscow: GEOTAR-Media; 2008. Russian.
5. Chaudhry IA, Elkhamry SM, AL-Rashed W. Carotid cavernous fistula: ophthalmological implication. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009;16(20): 57-63. DOI: 10.4103/0974-9233.53862
6. Chen H, Wang X, Yao Shan. The aetiologies of unilateral oculomotor nerve palsy: a clinical analysis on 121 patients. *Somatosensory and Motor Research.* 2019;36(2): 102-8.
7. Cui V, Kouliev T. Isolated oculomotor nerve palsy resulting from acute traumatic tentorial subdural hematoma *Open Access Emergency Medicine.* 2016;8: 97-101.
8. Das S. Total ophthalmoplegia – a series of case reports. *Delhi Journal of Ophthalmology.* 2020;30: 67-71.
9. El-Habashi N. An ocular infection model using suckling hamsters inoculated with equineherpesvirus 9 (EHV-9): kinetics of the virus and time-course pathogenesis of EHV-9 induced encephalitis via the eye. *Vet Pathol.* 2013;50(1): 56-64.
10. Richards BW, Jones FR, Younge BR. Causes and prognosis in 4,278 cases of paralysis of the oculomotor, trochlear, and abducens cranial nerves. *Am J Ophthalmol.* 1992;113(5): 489-896.
11. Tan A, Farooqui S, Li X, Tan YL. Ocular manifestations and the clinical course of carotid cavernous sinus fistulas in Asian patients. *Orbit* 2014;33(1): 45-51.
12. Yokosato S, Kikkava Y, Takeda R, Kurita H. Oculomotor nerve palsy in patient with a ruptured middle cerebral artery aneurism. *J Med Invest.* 2017;64 (1,2): 165-7. DOI: 10.2152/jmi.64.165.PMID:28373616

УДК [616.36-089.87-06:616-091]-092.9  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12815

М. С. Гнатюк, Н. Я. Монастирська, Н. М. Гданська, Л. В. Татарчук, О. Б. Ясіновський  
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

## МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ В УМОВАХ ПОСТРЕЗЕКЦІЙНОЇ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

**Морфометрична оцінка особливостей ремоделювання артерій шлуночків серця в умовах пострезекційної портальної гіпертензії**

М. С. Гнатюк, Н. Я. Монастирська, Н. М. Гданська, Л. В. Татарчук, О. Б. Ясіновський

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

**Резюме.** Структурно-функціональна перебудова артеріального русла камер серця може бути зумовлена різними змінами гемодинаміки у великому і малому колах кровообігу та системі ворітної печінкової вени, до якої найчастіше призводить портальна гіпертензія, яка може виникати при видаленні великих об'ємів печінки. Ангіоархітектоніка інтраорганного русла серцевого м'яза при портальній гіпертензії повністю не досліджена.

**Мета дослідження** – морфометрично вивчити особливості ремоделювання артерій шлуночків серця в умовах пострезекційної портальної гіпертензії.

**Матеріали і методи.** Морфологічно досліджені артерії шлуночків серця 94 білих щурів, яких поділили на 3 групи: перша нараховувала 15 тварин, друга – 63 щури зі змодельованою пострезекційною портальною гіпертензією, третя – 16 тварин із поєднанням пострезекційної портальної гіпертензії та поліорганної недостатності. Евтаназію щурів здійснювали кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу. Зі шлуночків серця виготовляли гістологічні мікропрепарати, на яких визначали зовнішній та внутрішній діаметри артерій лівого та правого шлуночків дрібного калібру, товщину медії та адвентиційної оболонки, індекси Вогенворта та Керногана, висоту ендотеліоцитів, діаметр їх ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення у досліджуваних клітинах, відносний об'єм ушкоджених ендотеліоцитів. Кількісні показники обробляли статистично.

**Результати.** Встановлено, що пострезекційна портальна гіпертензія призводить до структурної перебудови артерій дрібного калібру шлуночків серця, яка характеризується потовщенням стінки досліджуваних судин, звуженням їх просвіту, вираженими змінами індексів Вогенворта та Керногана, погіршенням кровопостачання, порушенням ядерно-цитоплазматичних відношень в ендотеліоцитах. Відносний об'єм ушкоджених ендотеліоцитів в умовах пострезекційної портальної гіпертензії у лівому шлуночку дорівнював  $(19,20 \pm 0,30) \%$ , у правому –  $(15,30 \pm 0,27) \%$ , при

©М. С. Гнатюк та ін., 2022

**Morphometric assessment remodeling features of ventricular artery at postresection portal hypertension**

M. S. Hnatiuk, N. Ya. Monastyrskaya, N. M. Hdanska, L. V. Tatarchuk, O. B. Yasinovskiy

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: hnatiuk@tdmu.edu.ua

**Summary.** Structural and functional reconstruction of arterial bed of heart chambers may be due to various changes in hemodynamics in the great and small circles and the portal hepatic vein system, which is most often caused by portal hypertension, which can occur at removing large volumes of liver. Angioarchitectonics of the intraorganic channel of heart muscle in portal hypertension has not been fully studied.

**The aim of the study** – morphometrically study the features of remodeling of the arteries of ventricles of heart in conditions of postresection portal hypertension.

**Materials and Methods.** Ventricular arteries of the heart of 94 white rats, divided into 3 groups were morphologically examined. Group 1 consisted of 15 animals, group 2 – 63 rats with simulated postresection portal hypertension, group 3 – 16 animals with a combination of postresection portal hypertension and multiorgan failure. Euthanasia of rats was performed by bloodletting under thiopental anesthesia. Histological micronutrients were made of the ventricles of heart, which determined the outer and inner diameters of the arteries of left and right ventricles of small caliber, the thickness of media and adventitial membrane, Wagenworth and Kernogan indices, endothelial cell height, diameter of their nuclei, nuclear-cytoplasmic relation, relative volume of damaged endothelial cells. Quantitative indicators were processed statistically.

**Results.** Postresection portal hypertension leads to structural reconstruction of small ventricular arteries, which is characterized by thickening of the wall of studied vessels, narrowing of their lumen, marked changes in Wagenworth and Kernogan indices, deterioration of blood supply, nuclear-cytoplasmic relation disorders in endotheliocytes. The relative volume of damaged endothelial cells in conditions of postresection portal hypertension in the left ventricle was  $(19.20 \pm 0.30) \%$ , in the right –  $(15.30 \pm 0.27) \%$ , in case of multiple organ failure, respectively –  $(34.5 \pm 0.4) \%$  and  $(24.30 \pm 0.36) \%$ .

виникненні поліорганної недостатності відповідно – (34,5±0,4) % та (24,30±0,36) %.

**Висновки.** Пострезекційна портальна гіпертензія призводить до вираженого ремоделювання артерій дрібного калібру лівого та правого шлуночків серця, яке характеризується потовщенням їх стінки, звуженням просвіту, зміною індексів Керногана та Вогенворта, ушкодженням ендотеліоцитів, ендотеліальною дисфункцією, порушенням їх кровопостачання та трофіки, дистрофією, некробіозом клітин і тканин, осередками клітинної інфільтрації та склерозу. Виявлені структурні зміни домінували у лівому шлуночку та при поєднанні пострезекційної портальної гіпертензії із поліорганною недостатністю.

**Ключові слова:** шлуночки серця; артерії; пострезекційна портальна гіпертензія; морфометрія.

## ВСТУП

Серцево-судинна патологія є найбільш розповсюдженою, має тенденцію до зростання, найчастіше призводить до смертності та інвалідності населення у молодому працездатному віці й є важливою медичною та соціальною проблемою [1, 2]. Відомо також, що структурно-функціональна перебудова артерій відділів серця може бути зумовлена різними змінами гемодинаміки у великому і малому колах кровообігу та системі ворітної печінкової вени. В останній до вказаних змін найчастіше призводить портальна гіпертензія, яка нерідко виникає при видаленні великих об'ємів печінки [3–5]. Пострезекційна портальна гіпертензія призводить до виражених змін гемодинаміки у системі ворітної печінкової вени, а також венах великого кола кровообігу, що ускладнюється погіршенням венозного дренажу від органів та посиленням роботи серцевого м'яза, яка змінює морфологію артерій [6–8]. Необхідно зазначити, що структура артерій шлуночків серця при пострезекційній портальній гіпертензії досліджена недостатньо.

**Метою дослідження** було морфометрично вивчити особливості ремоделювання артерій шлуночків серця в умовах пострезекційної портальної гіпертензії.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

За допомогою комплексу морфологічних методів досліджено артерії лівого та правого шлуночків 94 лабораторних статевозрілих білих щурів-самців, яких поділили на 3 групи: перша нараховувала 15 експериментальних тварин, друга – 63 щури зі змодельованою пострезекційною портальною гіпертензією [9], третя – 16 експериментальних тварин із поєднанням пострезекційної портальної гіпертензії та поліорганної недостатності, при якій виявляли гепатаргію, ентеральну, ниркову та серцеву недо-

**Conclusions.** Postresection portal hypertension leads to severe remodeling of the small arteries of left and right ventricles, which is characterized by thickening of their wall, narrowing of lumen, changes in the Kernogan and Wagenworth indices, damage to endothelial cells, endothelial trophic dysfunction and dystrophy and necrobiosis cellulae, tissues, foci of cellular infiltration and sclerosis. The revealed structural changes dominated in the left ventricle and in the combination of postresection portal hypertension with multiorgan failure.

**Key words:** ventricles; arteries; postresection portal hypertension; morphometry.

статності. Евтаназію лабораторних статевозрілих білих щурів-самців здійснювали кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу. Зі шлуночків серця вирізали шматочки, які після відповідного проведення через спирт зростаючої концентрації поміщали у парафін. Мікротомні зрізи після депарафінізації фарбували гематоксиліном та еозином, за ван-Гізон, Маллорі, Вейгертом, Массону, толуїдиновим синім [10]. Морфометрично на гістологічних мікропрепаратах визначали зовнішній (ЗД) та внутрішній (ВД) діаметри артерій лівого (ЛШ) та правого (ПШ) шлуночків дрібного (зовнішній діаметр 26–50 мкм) калібру, товщину медії (ТМ) та адвентиційної оболонки (ТА), індекс Вогенворта – ІВ (відношення площі судини до площі просвіту), індекс Керногана – ІК (відношення площі просвіту судини до її площі), висоту ендотеліоцитів (ВЕ), діаметр їх (ДЯЕ) ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення у досліджуваних клітинах (ЯЦВЕ), відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів (ВОПЕ) [2, 11].

Морфометричні дослідження артерій шлуночків серця здійснювали, використовуючи систему візуального аналізу гістологічних препаратів. Зображення з гістологічних препаратів на монітор комп'ютера виводили з мікроскопа MICROmed SEO SCAN та за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Морфометричні дослідження проводили за допомогою програм ВідеоТест-5.0, КАРА Image Base та Microsoft Excel на персональному комп'ютері. Обробка морфометричних параметрів проведено у відділі системних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Різницю між порівнювальними морфометричними показниками визначали за критеріями Манна – Уїтні та Стьюдента [11, 12].

Усі маніпуляції та евтаназію щурів проводили з дотриманням основних принципів роботи з експериментальними тваринами відповідно до положен-

ня Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджених та наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом із біоетики (Київ, 2001), а також Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006) [13].

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що у щурів через місяць після резекції лівої та правої бокових часток (58,1 % її паренхіми) печінки при розтині очеревинної порожнини спостерігалось розширення ворітної печінкової вени, повнокров'я і розширення брижових вен та видимого венозного русла тонкої та товстої кишок, стравоходу, шлунка, асцит, спленомегалія. Описане вище свідчило про наявність пострезекційної портальної гіпертензії [6, 8].

Отримані дані досліджуваних артеріальних судин у результаті морфометричних вимірів представлені у таблиці 1. Результати аналізу кількісних морфологічних показників артеріального русла лівого та правого шлуночків серця показали, що в умовах пострезекційної портальної гіпертензії більшість показаних морфометричних параметрів виражено змінювалася. Так, зовнішній діаметр артерій дрібного калібру лівого шлуночка при цьому виявився збільшеним на 4,7 % ( $p < 0,05$ ),

правого – на 3,8 % ( $p < 0,05$ ), при поєднанні пострезекційної портальної гіпертензії із поліорганною недостатністю вони відповідно змінилися – на 5,2 та 4,0 % ( $p < 0,05$ ).

Товщина медії та адвентиційної оболонки артерій дрібного калібру в змодельованих експериментальних умовах також значно збільшувалися. При тривалій пострезекційній портальній гіпертензії товщина медії досліджуваних судин лівого шлуночка з вираженою статистично достовірною різницею ( $p < 0,001$ ) збільшилася на 16,4 %, при розвитку поліорганної недостатності – на 20,5 %, а товщина адвентиції – відповідно на 66,6 та 70,2 % ( $p < 0,001$ ).

У даних експериментальних умовах індекс Вогенворта артерій дрібного калібру лівого шлуночка зростав, а індекс Керногана зменшувався. Так, в умовах пострезекційної портальної гіпертензії індекс Вогенворта зріс у 1,5 раза, при виникненні поліорганної недостатності – у 1,58 раза ( $p < 0,001$ ), а індекс Керногана відповідно зменшився на 13,5 та 15,9 % ( $p < 0,001$ ).

Внутрішній діаметр (просвіт) артерій дрібного калібру лівого шлуночка у змодельованих експериментальних умовах зменшувався. Так, в умовах пострезекційної портальної гіпертензії внутрішній діаметр досліджуваних судин статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) знизився на 14,2 %, при розвитку поліорганної недостатності – на 16,4 %. Необхідно зазначити, що звуження просвіту

**Таблиця 1.** Морфометрична характеристика артерій дрібного калібру шлуночків серця експериментальних тварин ( $M \pm m$ )

Показник	Група спостереження		
	перша	третя	четверта
ДЗЛШ, мкм	36,20±0,48	37,90±0,45*	37,90±0,45*
ДВЛШ, мкм	23,20±0,21	19,90±0,21***	19,40±0,18***
ТМЛШ, мкм	7,30±0,12	8,50±0,12***	8,80±0,12***
ТАЛШ, мкм	5,70±0,04	9,50±0,12***	9,70±0,12***
ІВЛШ, %	243,5±4,8	362,7±2,1***	385,60±2,7***
ІКЛШ, %	41,1±0,3	27,6±0,3***	25,90±0,24***
ВЕЛШ, мкм	6,20±0,12	6,54±0,12*	6,62±0,09**
ДЯЛШ, мкм	3,10±0,06	3,52±0,04**	3,70±0,03***
ЯЦВЛШ	0,250±0,003	0,290±0,003*	0,310±0,003***
ВОУЕЛШ, %	2,10±0,03	19,20±0,30***	34,5±0,4***
ДЗПШ, мкм	36,40±0,48	37,80±0,45*	37,86±0,42*
ДВПШ, мкм	23,30±0,21	20,45±0,21***	19,90±0,18***
ТМПШ, мкм	7,30±0,12	8,10±0,12***	8,40±0,09***
ТАПШ, мкм	5,80±0,04	9,25±0,12***	9,56±0,12***
ІВПШ, %	242,1±5,1	341,6±2,1***	361,9±2,7***
ІКПШ, %	41,0±0,3	29,2±0,3***	27,62±0,12***
ВЕПШ, мкм	6,30±0,12	6,56±0,09*	6,62±0,09*
ДЯПШ, мкм	3,15±0,05	3,47±0,04**	3,58±0,03***
ЯЦВПШ	0,250±0,003	0,280±0,003**	0,294±0,003***
ВОУЕПШ, %	2,05±0,02	15,30±0,27***	24,30±0,36***

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

артерій, виражене зростання їх індексу Вогенворта, зниження індексу Керногана свідчили про зменшення пропускної здатності артерій дрібного калібру лівого шлуночка та погіршення його кровопостачання [2,11].

Змодельовані експериментальні умови призводили також до структурної перебудови ендотеліоцитів артерій дрібного калібру лівого шлуночка, що підтверджувалося змінами їх морфометричних параметрів. Так, висота ендотеліоцитів досліджуваних судин при пострезекційній портальній гіпертензії збільшилася з  $(6,20 \pm 0,12)$  мкм до  $(6,54 \pm 0,12)$  мкм. Між наведеними кількісними морфологічними показниками виявлено статистично достовірну ( $p < 0,05$ ) різницю й останній морфометричний параметр перевищував попередній на 5,5 %, а при виникненні поліорганної недостатності – на 6,8 % ( $p < 0,01$ ). Діаметр ядер досліджуваних клітин при цьому відповідно змінився на 13,5 та 19,3 % ( $p < 0,001$ ).

Нерівномірні зміни просторових характеристик ядра та цитоплазми ендотеліоцитів артерій дрібного калібру лівого шлуночка у змодельованих експериментальних умовах призводили до порушень відношень між морфометричними параметрами вказаних структур, що адекватно відображали ядерно-цитоплазматичні параметри в названих клітинах. Так, вказаний морфометричний показник у досліджуваних судинах при пострезекційній портальній гіпертензії зі статистично достовірною різницею зріс на 16,0 %, а при поєднанні портальної гіпертензії з поліорганною недостатністю – на 24,0 % ( $p < 0,001$ ). Виявлені зміни свідчили про порушення клітинного структурного гомеостазу [2, 11]. Відносні об'єми ушкоджених ендотеліоцитів у другій групі спостережень виявилися збільшеними у 1,5 раза, а у третій – у 16,4 раза ( $p < 0,001$ ).

Наведені та проаналізовані досліджувані морфометричні параметри свідчать, що пострезекційна портальна гіпертензія призводить до значного ремоделювання (структурної перебудови) артерій дрібного калібру лівого шлуночка, яке більш виражене при поєднанні портальної гіпертензії із поліорганною недостатністю.

Проведені дослідження, отримані результати та їхній аналіз свідчать, що ступінь ремоделювання досліджуваних судин у правому шлуночку був менш вираженим порівняно з лівим шлуночком. Так, внутрішній діаметр артерій дрібного калібру правого шлуночка в умовах пострезекційної портальної гіпертензії зменшився на 12,2 %, при виникненні поліорганної недостатності – на 14,6 %, індекс Керногана відповідно змінився на 11,8 та 13,4 % ( $p < 0,001$ ), а індекс Вогенворта зріс у 1,4 та 1,5 раза ( $p < 0,001$ ). Ядерно-цитоплазматичні відношення в ендотеліоцитах артерій дрібного калібру правого шлуночка в умовах пострезек-

ційної портальної гіпертензії виявилися збільшеними на 12,0 %, при поєднанні пострезекційної портальної гіпертензії із поліорганною недостатністю – на 17,6 % ( $p < 0,001$ ), а відносний об'єм ушкоджених ендотеліоцитів відповідно – у 7,4 та 11,8 раза ( $p < 0,001$ ).

Відомо, що ендотеліоцити судин продукують різні біологічно активні речовини, необхідні для регуляції життєво важливих процесів організму. Вони здійснюють бар'єрну, продукційну, гемостатичну, метаболічну, транспортну, репаративну функції, синтезують оксид азоту (NO), ендотелін, ангіотензин-П, тромбоксан, простагландин H1 [14]. Виражені структурні зміни артерій дрібного калібру шлуночків серця через місяць після резекції 58,1 % паренхіми печінки свідчили про їхню особливу функціональну активність при перерозподілі кровотоку в умовах пострезекційної портальної гіпертензії. Потовщення стінки вказаних судин та звуження їх просвіту проходило за рахунок збільшення товщини медії, адвентиційної оболонки, а також посилення тону, гіперплазії та гіпертрофії гладком'язових клітин. Виражена звивистість внутрішньої еластичної мембрани досліджуваних артерій свідчила про їх посилений тонус [2]. Ушкодження значної кількості ендотеліоцитів призводило до їхньої дисфункції, блокади NO-синтази, зменшення синтезу NO, активації процесів його деградації, збільшення синтезу вазоконстрикторів: ендотеліну, ангіотензину-П, тромбоксану, простагландину H1, що посилювало спазм, звуження судин та суттєво погіршувало кровопостачання органа й ускладнювало гіпоксією [14]. Описані структурні зміни артерій дрібного калібру лівого та правого шлуночків серця суттєво впливали на регуляцію кровотоку в умовах пострезекційної портальної гіпертензії та забезпечували у даних патологічних умовах оптимальне кровопостачання органа. Відомо також, що артерії дрібного калібру в неушкоджених органах несуть основне навантаження у регуляції кровообігу та першими й у найбільшому ступені ушкоджуються при патології [2, 11].

Гістологічно в лівому і правому шлуночках серця при пострезекційній портальній гіпертензії спостерігалися виражені судинні розлади, повнокров'я, розширення переважно венозних судин, перивазальні набряки та набряки строми, осередки дистрофічно, некробіотично, апоптично змінених ендотеліоцитів, кардіоміоцитів, вогнищеві інфільтрати та розростання сполучної тканини. Відмічався також набряк ендотеліоцитів, їх дистрофія, некробіоз, десквамація та проліферація. Останнє свідчило про наявність гіпоксії. Домінували виявлені процеси у лівому шлуночку та при поєднанні пострезекційної портальної гіпертензії з поліорганною недостатністю.

**ВИСНОВКИ**

Пострезекційна портальна гіпертензія призводить до вираженого ремоделювання артерій дрібного калібру лівого та правого шлуночків серця, яке характеризується потовщенням їх стінки, звуженням просвіту, зміною індексів Керногана та Вогенворта, ушкодженням ендотеліоцитів, ендотеліальною дисфункцією, порушенням їх кровопостачання та трофіки, дистрофією, некробіозом клітин і тканин, осередками клітинної інфільтрації та склерозу. Виявлені структурні зміни домінували у лівому шлуночку та при поєднанні пострезекційної портальної гіпертензії із поліорганною недостатністю.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Амосова К. М. Кардіоміопатії: сучасний погляд на питання класифікації, етіології, діагностики та диференціальної діагностики / К. М. Амосова // *Серце і судини*. – 2016. – № 2. – С. 7–18.
2. Гнатюк М. С. Кількісна морфологічна оцінка структурної перебудови артерій передсердь при артеріальній гіпертензії в малому колі кровообігу / М. С. Гнатюк, О. Б. Слабий, Л. В. Татарчук // *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. – 2015. – № 2. – С. 46–49.
3. Вишневський В. А. Сегментарне резекції, отдаленные результаты при злокачественных опухолях печени / В. А. Вишневский, М. Г. Ефанов, И. В. Казаков // *Укр. журнал хірургії*. – 2012. – № 1 (16). – С. 5–15.
4. Reddy S. S. From Child – Pugh to model for end-stage liver disease: deciding who needs a liver transplantation / S. S. Reddy // *Med. Clin. Noth. Am.* – 2016. – Vol. 100, No. 3. – P. 449–464.
5. Bosch J. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models / J. Bosch, Y. Iwakiri // *Hepatology International*. – 2017. – Vol. 12, No. 1. – P. 1–10. DOI: 10.1007/s12072-017-9827-9
6. Albert J. G. Portale Hypertension: Varizen / J. G. Albert, J. Vermehren // *Der Gastroenterologe*. – 2016. – Vol. 11, No. 1. – P. 21–27.
7. Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension / Y. Iwakiri // *Clin. Liver Dis.* – 2014. – Vol. 18 (2). – P. 281–291.

8. Дзигал О. Ф. Формування полісиндромної недостатності хворих на цироз печінки з портальною гіпертензією / О. Ф. Дзигал // *Вісник наукових досліджень*. – 2017. – № 2. – С. 88–92. DOI: 10.11603/2415-8798.2017.2.7844.
9. Гнатюк М. С. Порушення всмоктувальної функції тонкої кишки при пострезекційній портальній гіпертензії / М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук // *Вісник наукових досліджень*. – 2018. – № 2. – С. 115–120.
10. Багрий М. М. Методики морфологічних досліджень / М. М. Багрий, В. А. Діброва, О. Г. Попадинець, І. М. Гришук. – Вінниця : Нова книга, 2016. – 238 с.
11. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
12. Гржибовский А. И. Сравнение количественных данных двух парных выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А. И. Гржибовский, О. В. Иванов, М. А. Горбатова // *Наука и здравоохранение*. – 2016. – Т. 3. – С. 5–25.
13. Запорожан В. М. Біоетика і біобезпека / В. М. Запорожан, М. Л. Аряєв. – К. : Здоров'я, 2013. – 456 с.
14. Аксьонов Є. В. Ендотеліальна дисфункція та шляхи її профілактики при проведенні рентгенендоваскулярних процедур по реканалізації коронарних артерій / Є. В. Аксьонов // *Український журнал медицини, біології та спорту*. – 2019. – № 5 (21). – С. 105–108.

**REFERENCES**

1. Amosova KM. [Cardiomyopathy: a modern view on the classification, etiology, diagnosis and differential diagnosis]. *Sertse i sudyny*. 2016;2: 7-18. Ukrainian.
2. Hnatiuk MS, Slabyi OB, Tatarchuk LV. [Quantitative morphological assessment of structural rearrangement of atrial arteries in hypertension in the small circle of blood circulation]. *Zdobutky klinichnoi ta eksperymentalnoi medytsyny*. 2015;2: 46-9. Ukrainian.
3. Vyshnevskiy VA, Efanov MH, Kazakov YV. [Segmental resection, long-term results in malignant liver tumors]. *Ukr. zhurnal khirurhii*. 2012;1(16): 5–15. Russian.
4. Reddy SS. From Child – Pugh to model for end-stage liver disease: deciding who needs a liver transplantation. *Med Clin Noth Am*. 2016;100(3): 449-64.

5. Bosch J, Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. *Hepatology International*. 2017;12(1): 1-10. DOI: 10.1007/s12072-017-9827-9
6. Albert JG, Vermehren J. Portale hypertension: Varizen. *Der Gastroenterologe*. 2016;11(1): 21-7.
7. Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin. Liver Dis*. 2014;18(2): 281-91.
8. Dzyhal OF. [Formation of polysyndromic insufficiency in patients with cirrhosis of the liver with portal hypertension]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2017;2: 88-92. DOI: 10.11603/2415-8798.2017.2.7844. Ukrainian.
9. Hnatiuk MS, Tatarchuk LV. [Impaired absorption function of the small intestine in postresection portal

hypertension]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2018;2: 115-20. Ukrainian.

10. Bagriy MM, Dibrova VA, Popadynets OG, Grishchuk IM. Methods of morphological research [Методики морфологічних досліджень]. Vinnytsia: Nova knyha; 2016. Ukrainian.

11. Avtandilov GG. Fundamentals of quantitative pathological anatomy [Основы количественной патологической анатомии]. Moscow: Meditsina; 2002. Russian.

12. Grzhibovsky AI, Ivanov OV, Gorbatova MA.

[Comparison of quantitative data of two pair samples using the software Statistica and SPSS: parametric and nonparametric criteria]. *Nauka i Zdravooh*. 2016;3: 5-25. Russian.

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

14. Aksonov EV. [Endothelial dysfunction and ways of its prevention during X-ray endovascular procedures for recanalization of coronary arteries]. *Ukr zhurn med, boil i sport*. 2019;5(21): 105-8. Ukrainian.

УДК 616.145.19-092-02.616-001.17  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12966

М. С. Гнатюк, С. О. Нестерук, Л. В. Татарчук, Н. Я. Монастирська

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

## МОРФОМЕТРИЧНІ АСПЕКТИ ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ВІКОВОЇ СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ СТІНОК АРТЕРІЙ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

**Морфометричні аспекти вивчення особливостей вікової структурної перебудови стінок артерій передміхурової залози**

М. С. Гнатюк, С. О. Нестерук, Л. В. Татарчук, Н. Я. Монастирська

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

**Резюме.** Вікові структурні зміни органного артеріального русла на сьогодні є предметом дослідження для морфологів та клініцистів. Разом з тим, вікові особливості ремоделювання артерій передміхурової залози залишаються маловивченими.

**Мета дослідження** – морфометрично вивчити особливості вікової структурної перебудови стінки артерій передміхурової залози.

**Матеріали і методи.** Морфометрично досліджено структурну вікову перебудову стінки артерій передміхурової залози 45 білих щурів, яких поділили на 2 групи: перша нараховувала 15 тварин віком 6 місяців, друга – 30 щурів віком 24 місяці. Евтаназію тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу. З передміхурової залози виготовляли гістологічні мікропрепарати, які забарвлювали гематоксиліном та еозином, за ван-Гізона, Маллорі, Массоном і на яких морфометрично визначали зовнішній та внутрішній діаметри, товщини інтими, медії, адвенції, інтимо-медіальний, інтимо-адвенційний, адвенційно-медіальний індекси артерій дрібного та середнього калібрів, відносні об'єми ушкоджених ендотеліоцитів. Кількісні морфологічні показники обробляли статистично.

**Результати.** Встановлено вікову структурну перебудову артеріальних стінок передміхурової залози, яка характеризується збільшенням товщини медії, адвенції, атрофією інтими, порушенням відношень між їхніми морфометричними параметрами, зростанням кількості ушкоджених ендотеліоцитів. Виявлені структурні зміни домінували в артеріях дрібного калібру, яким належить основна роль у забезпеченні кровопостачання досліджуваного органа. Зростання відносного об'єму ушкоджених ендотеліоцитів в артеріальному руслі передміхурової залози у лабораторних білих щурів-самців проходили в основному за рахунок апоптично змінених ендотеліоцитів, кількість яких з віком збільшується.

**Висновки.** З віком виникають морфологічні зміни у стінках артерій передміхурової залози лабораторних статевозрілих білих щурів-самців, які характеризуються їх потовщенням, звуженням просвіту, атрофіч-

©М. С. Гнатюк та ін., 2022

**Morphometric aspects of studying the features of age structural reconstruction of the walls of the prostate arteries**

M. S. Hnatiuk, S. O. Nesteruk, L. V. Tatarchuk, N. Ja. Monastyrskya

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: hnatiuk@tdmu.edu.ua

**Summary.** Age structural changes in the organ artery to date are the subject of study for morphologists and clinicians. At the same time, the age features of remodeling of the prostate arteries remain poorly understood.

**The aim of the study** – morphometric study of the features of age structural reconstruction of the prostate artery wall.

**Materials and Methods.** Morphometrically studied the structural age reconstruction of the prostate artery wall of 45 white rats, which were divided into 2 groups. Group 1 consisted of 15 animals aged 6 months, group 2 – 30 rats aged 24 months. Euthanasia of animals was performed by bloodletting under conditions of thiopental anesthesia. Histological micropreparations were made from the prostate gland, which morphometrically determined the outer and inner diameters, intima thicknesses, media, adventitia, intimo-medial, intimo-adventitia, adventitial-medial indices of arteries of small and medium calibers, relative volumes of damaged endothelial cells. Quantitative morphological parameters were processed statistically.

**Results.** The age structural reorganization of the arterial walls of the prostate gland, which was characterized by an increase in the thickness of the media, adventitia, atrophy of the intima, violation of the relationship between their morphometric parameters, increasing the number of damaged endothelial cells. The detected structural changes dominated in the arteries of small caliber of the studied organ, which play a major role in ensuring blood supply to the studied organ. The increase in the relative volume of damaged endothelial cells in the arterial bed of the prostate in laboratory white male rats was mainly due to apoptotically altered endothelial cells, the number of which increases with age.

**Conclusions.** With age, morphological changes in the walls of the prostate arteries of laboratory adult white male rats are characterized by their thickening, narrowing of the lumen, atrophic processes in the intima, increasing thickness of the media and adventitia, disruption of relations between them, increasing the relative volume of damaged endote-

ними процесами в інтимі, зростанням товщини медії та адвентиції, порушенням відношень між ними, зростанням відносного об'єму ушкоджених ендотеліоцитів. Вираження вікової структурної перебудови стінок артеріального русла передміхурової залози домінує в артеріях дрібного калібру.

**Ключові слова:** передміхурова залоза; артерії; морфометрія.

### ВСТУП

Передміхурова залоза – важливий м'язово-залозистий орган репродуктивної системи чоловіків. Секрет, який виділяє даний орган, підтримує життєдіяльність сперматозоїдів. Структурою та функцією передміхурової залози на сьогодні цікавляться дослідники [1–3]. Відомо, що у чоловіків старших 50 років розвивається доброякісна гіперплазія передміхурової залози, що супроводжується розростанням залозистого епітелію, який оточує сечовипускальний канал і призводить до порушення сечовипускання.

Згідно з даними досліджень останніх десятиліть, значну роль у гіперплазії передміхурової залози відіграє співвідношення у її структурі епітелію та стромы, а також продукція факторів росту, які регулюють це відношення. Важлива роль у розвитку вказаної патології відводиться судинному фактору – віковим структурним змінам артеріального, венозного та гемомікроциркуляторного русел передміхурової залози [3, 4].

**Метою дослідження** було морфометрично вивчити особливості вікової структурної перебудови стінки артерій передміхурової залози.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

За допомогою кількісних морфологічних методів досліджено особливості структурної вікової перебудови стінки артерій передміхурової залози 45 статевозрілих білих щурів-самців лінії Вістар, яких поділили на 2 групи: перша група нараховувала 15 експериментальних тварин віком 6 місяців, друга – 30 білих щурів віком 24 місяці. Евтаназію експериментальних тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу. З передміхурової залози вирізали шматочки, які фіксували у 10 % нейтральному розчині формаліну, проводили через етилові спирти зростаючої концентрації та поміщали у парафінові блоки. Мікротомні зрізи товщиною 5–6 мкм після депарафінізації забарвлювали гематоксиліном та еозмином, за ван-Гізон, Маллорі, Вейгертом, Массоном, толудіновим синім, проводили імпрегнацію азотнокислим сріблом [5].

При морфометрії артерій середнього (зовнішній діаметр – 51–125 мкм) та дрібного (зовнішній діаметр 26–50 мкм калібрів) визначали зовнішній (ЗД) та внутрішній (ДВ) діаметри досліджуваних

*liocytes. The severity of age-related structural changes in the walls of the arterial bed of the prostate dominates in the arteries of small caliber.*

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

судин, товщини інтими (ТІ), медії (ТМ), адвентиції (ТА), інтимо-медіальний (ІМІ), інтимо-адвентиційний (ІАІ), адвентиційно-медіальний (АМІ) індекси, відносні об'єми ушкоджених ендотеліоцитів (ВОПЕ) [6]. Кількісні морфологічні показники обробляли статистично. Обробку отриманих морфометричних параметрів здійснено у відділі системних статистичних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України у програмному пакеті STATISTIKA (Stat. Soft. Inc. USA). Різницю між порівнювальними морфометричними параметрами визначали за критеріями Стьюдента та Манна – Уїтні [6, 7]. Необхідно вказати, що проведені експериментальні дослідження та евтаназію білих щурів-самців виконували з дотриманням загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) [8].

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Кількісні морфологічні показники артерій середнього та дрібного калібрів передміхурової залози експериментальних тварин показані у таблиці. Результати аналізу даних, вказаних у таблиці, показали, що з віком складові судинної стінки досліджуваних артерій змінювалися. Так, зовнішній діаметр артерій середнього калібру передміхурової залози у тварин старшої вікової групи збільшився всього на 0,4 % ( $p < 0,05$ ). Внутрішній діаметр вказаних судин при цьому зменшився з ( $50,90 \pm 0,54$ ) мкм до ( $48,80 \pm 0,51$ ) мкм. Наведені морфометричні параметри статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялися між собою й остання кількісна морфологічна величина виявилася меншою за попередню на 4,1 %, а товщина інтими – на 3,5 % ( $p < 0,05$ ). Товщина медії артерій середнього калібру передміхурової залози при цьому статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) зросла на 4,4 %, товщина адвентиції – на 9,2 % ( $p < 0,01$ ).

Нерівномірні, диспропорційні зміни кількісних морфологічних показників інтими, медії, адвентиції призводили до змін інтимо-медіального, інтимо-адвентиційного та адвентиційно-медіального індексів. Так, інтимо-медіальний індекс в артеріях середнього калібру передміхурової залози у білих щурів стар-

шої вікової групи статистично достовірно ( $p < 0,01$ ) зменшився на 7,5 %, інтимо-адвентиційний – на 8,2 % ( $p < 0,001$ ), адвентиційно-медіальний зріс на 4,4 % ( $p < 0,01$ ).

Структури артерій дрібного калібру передміхурової залози з віком змінювалися у більшому ступені порівняно з попередніми судинами. Так, зовнішній діаметр вказаних судин при цьому збільшився на 2,9 % ( $p < 0,05$ ), товщина медії – на 29,2 % ( $p < 0,001$ ), адвентиції – на 31,2 % ( $p < 0,001$ ). Збільшення товщини медії досліджуваних судин зумовлено проліферацією гладких м'язових клітин та збільшенням стромальних структур, адвентиції – розростанням строми. Внутрішній діаметр (просвіт) артерій дрібного калібру передміхурової залози з віком виявився статистично достовірно ( $p < 0,01$ ) зменшеним на 9,4 %, товщина інтими – на 5,4 % ( $p < 0,001$ ). Виражено зміненими при цьому виявилися відношення між просторовими параметрами компонентів артеріальної стінки, що адекватно відображали інтимо-медіальний, інтимо-адвентиційний та адвентиційно-медіальний індекси. Так, інтимо-медіальний індекс артерій дрібного калібру передміхурової залози у 24-місячних тварин з вираженою статистично достовірною різницею ( $p < 0,001$ ) зменшився з  $(0,970 \pm 0,006)$  до  $(0,708 \pm 0,004)$ , тобто на 27 %, а інтимо-адвентиційний – на 25,3 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з аналогічними контрольними морфометричними параметрами. Адвентиційно-медіальний індекс у даних умовах експерименту зростав, а відносний

об'єм ушкоджених ендотеліоцитів у досліджуваних судинах з віком збільшився у 1,8 раза ( $p < 0,001$ ).

Відомо, що ендотеліоцити сьогодні розглядають як ендокринний орган і його структурно-функціональні зміни тісно пов'язані з віковими, ендогенними та екзогенними факторами. Ушкодження ендотеліоцитів призводить до порушення чисельних регуляторних механізмів та фенотипових змін, які визначаються як ендотеліальна дисфункція. Ушкодження значної кількості ендотеліоцитів порушує гомеостаз, впливає на ремоделювання судинної стінки й може призводити та посилювати гіпоксію [9, 10].

Вираженіша вікова структурна перебудова артерій дрібного калібру, порівняно з більшими судинами, пояснюється тим, що артерії дрібного калібру відіграють основну роль у регуляції кровотоку та повноцінному забезпеченні кровопостачання органа. Деякі автори стверджують, що вказані артерії в нормальних фізіологічних умовах більш навантажені, порівняно з аналогічними судинами більших розмірів і вони першими реагують на різні фізіологічні зміни, зміни гемодинаміки та ушкодження органів і систем [3, 9].

Зменшення товщини інтими в артеріях передміхурової залози експериментальних 24-місячних білих щурів свідчить про наявність вікових атрофічних процесів, які при цьому виникають в органах та системах [9].

Зростання відносного об'єму ушкоджених ендотеліоцитів в артеріальному руслі передміхурової

**Таблиця.** Морфометричні параметри артерій передміхурової залози (M $\pm$ m)

Показник	Група спостереження	
	перша	друга
Артерії середнього калібру		
ЗД, мкм	98,5 $\pm$ 1,2	98,90 $\pm$ 1,5
ВД, мкм	50,90 $\pm$ 0,54	48,80 $\pm$ 0,51*
ТІ, мкм	6,84 $\pm$ 0,06	6,60 $\pm$ 0,05*
ТМ, мкм	21,35 $\pm$ 0,33	22,30 $\pm$ 0,33*
ТА, мкм	19,41 $\pm$ 0,24	21,20 $\pm$ 0,18**
ІМІ	0,320 $\pm$ 0,002	0,296 $\pm$ 0,002**
ІАІ	0,52 $\pm$ 0,002	0,323 $\pm$ 0,002***
АМІ	0,910 $\pm$ 0,006	0,950 $\pm$ 0,004**
ВОПЕ, %	1,92 $\pm$ 0,02	3,10 $\pm$ 0,03***
Артерії дрібного калібру		
ЗД, мкм	43,44 $\pm$ 0,42	44,70 $\pm$ 0,39*
ВД, мкм	24,20 $\pm$ 0,24	21,90 $\pm$ 0,18**
ТІ, мкм	6,30 $\pm$ 0,04	5,95 $\pm$ 0,03***
ТМ, мкм	6,50 $\pm$ 0,05	8,40 $\pm$ 0,06***
ТА, мкм	6,44 $\pm$ 0,03	8,45 $\pm$ 0,03***
ІМІ	0,970 $\pm$ 0,006	0,708 $\pm$ 0,004***
ІАІ	0,943 $\pm$ 0,005	0,704 $\pm$ 0,004***
АМІ	0,990 $\pm$ 0,006	1,005 $\pm$ 0,003*
ВОПЕ, %	2,10 $\pm$ 0,05	3,90 $\pm$ 0,03***

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

залози у лабораторних білих щурів-самців лабораторних статевозрілих білих щурів-самців, що з віком активується апоптоз і збільшується кількість апоптично змінених клітин [11,12].

### ВИСНОВКИ

З віком виникають морфологічні зміни у стінках артерій передміхурової залози лабораторних стате-

возрілих білих щурів-самців, які характеризуються їх потовщенням, звуженням просвіту, атрофічними процесами в інтимі, зростанням товщини медії та адвенції, порушенням відношень між ними, зростанням відносного об'єму ушкоджених ендотеліоцитів. Вираження вікової структурної перебудови стінок артеріального русла передміхурової залози домінує в артеріях дрібного калібру.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Устенко Р. Л. Стереометрические особенности строения простаты человека и сложности ее номенклатуры / Р. Л. Устенко, О. А. Шерстюк, А. В. Пилучин // Галицький лікарський вісник. – 2015. – Т. 22, № 3. – С. 111–114.
2. Структурна організація передміхурової залози / В. І. Шепітько, О. В. Вільхова, Ю. Р. Согуйко, Р. Р. Согуйко // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Т. 2(125), № 4. – С. 59–62.
3. Шерстюк О. А. особенности экстра- и интра-органного кровеносного русла простаты человека / О. А. Шерстюк, Я. А. Тарасенко, А. А. Тихонова // Актуальні питання медичної науки та практики: ДЗ ЗМАПО МОЗ України, 2015. – №2 (82) – С. 269–273.
4. Григоренко В. М. Нові підходи до диференційної діагностики раку та доброякісної гіперплазії передміхурової залози / В. М. Григоренко, О. В. Щербань // Радіологічний вісник. – 2014. – № 1(5). – С. 9–15.
5. Методики морфологічних досліджень / М. М. Багрий, В. А. Діброва, О. Г. Попадинець, І. М. Гришук. – Вінниця : Нова книга, 2016. – 240 с.
6. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.

### REFERENCES

1. Ustenko RL, Sherstyuk OA, Pilyugin AV. [Stereometric features of the structure of the human prostate and the complexity of its nomenclature]. *Halytskyi likarskyi visnyk*. 2015;22(3): 111-4. Russian.
2. Shepitko VI, Vilkhova OV, Soguyko JuR, Soguyko RR. [Structural organization of the prostate]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2015;2(125): 59-62. Ukrainian.
3. Sherstyuk OA, Tarasenko JaA, Tikhonova AA. [Features of extra- and intraorganic bloodstream of the human prostate]. *Aktualni pytannia medychnoi nauky ta praktyky: DZ ZMAPO MOZ Ukrainy*. 2015;82(2): 269-73. Russian.
4. Grigorenko VM, Shcherban OV. [New approaches to the differential diagnosis of cancer and benign prostatic hyperplasia]. *Radiolohichnyi visnyk*. 2014;1(5): 9-15. Ukrainian.
5. Bagriy MM, Dibrova VA, Popadynets OG, Grishchuk IM. *Methods of morphological research [Методики морфологічних досліджень]*. Vinnitsia: Nova knyha; 2016. Ukrainian.
6. Avtandilov GG. *Fundamentals of quantitative pathological anatomy [Основы количественной патологической анатомии]*. Moscow: Meditsina; 2002. Russian.
7. Grzhibovsky AI, Ivanov OV, Gorbatova MA. [Compari-

7. Гжибовский А. И. Сравнение количественных данных двух парных выборок с использованием программного обеспечения STATISTIKA и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А. И. Гжибовский, О. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2016. – Т. 3. – С. 5–25.
8. Запорожан В. М. Біоетика і біобезпека / В. М. Запорожан, М. Л. Аряєв. – К. : Здоров'я, 2013. – 456 с.
9. Гнатюк М. С. Особенности структурной перебудови артерій язика при десквамативному глоситі / М. С. Гнатюк, І. В. Боднарчук, Л. В. Татарчук // Вісник наукових досліджень. – 2019. – № 2. – С. 85–89. DOI: 10.11603/2415-8798.2019.2.10022.
10. Rubany G. M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases / G. M. Rubany // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 22 (4). – P. 51–54.
11. Ащеулова Т. В. Апоптоз: сигнальні шляхи та значення при кардіометаболічній патології / Т. В. Ащеулова. – Харків : Харківський національний медуніверситет, 2016. – 114 с.
12. Хламонова Л. І. Морфофункціональні особливості апоптозу, проблеми та перспективи застосування апоптозу у сучасній медицині / Л. І. Хламонова, М. Д. Северилова, Ю. В. Ткаченко // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – № 2(4). – С. 185–192.

- son of quantitative data of two pair samples using the software Statistica and SPSS: parametric and nonparametric criteria]. *Nauka i Zdravooh*. 2016;3: 5-25. Russian. DOI:1034689/SH/2026.18.3001.
8. Zaporozhyan VM, Aryaev ML. *Bioethics and biosafety [Біоетика і біобезпека]*. Kyiv: Zdorovia; 2013. Ukrainian.
9. Hnatjuk MS, Bodnarchuk IV, Tatarchuk LV. [Features of structural reconstruction of arteries of the tongue at desquamative glossitis]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2019;2: 85-9. Ukrainian. DOI: 10.11603/2415-8798.2019.2.10022.
10. Rubany GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;22(4): 51-4.
11. Ashcheulova TV. Apoptosis: signaling pathways and significance in cardiometabolic pathology [Апоптоз: сигнальні шляхи та значення при кардіометаболічній патології]. *Khar'kov*; 2016. Ukrainian.
12. Khlamanova LI, Severilova MD, Tkachenko JuV. [Morphofunctional features of apoptosis. Problems and prospects of apoptosis in modern medicine]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*. 2021;2(4): 185-91. Ukrainian.

УДК [616.8-009.836 + 616.89-008.441]:614.253.52:616.98:578.834.1  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12967

М. М. Двуліт<sup>1</sup>, І. Я. Криницька<sup>2</sup>

Івано-Франківський національний медичний університет<sup>1</sup>  
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України<sup>2</sup>

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЯКОСТІ СНУ, СТРЕСУ ТА ТРИВОГИ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19 У МЕДИЧНИХ СЕСТЕР ТЕРАПЕВТИЧНИХ ВІДДІЛЕНЬ ТА МЕДИЧНИХ СЕСТЕР, ЯКІ ПРАЦЮЮТЬ У ВІДДІЛЕННЯХ, ДЕ НАДАЄТЬСЯ ДОПОМОГА ПАЦІЄНТАМ ІЗ КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ COVID-19

Характеристика якості сну, стресу та тривоги під час пандемії COVID-19 у медичних сестер терапевтичних відділень та медичних сестер, які працюють у відділеннях, де надається допомога пацієнтам із коронавірусною хворобою COVID-19

М. М. Двуліт<sup>1</sup>, І. Я. Криницька<sup>2</sup>

Івано-Франківський національний медичний університет<sup>1</sup>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України<sup>2</sup>

**Резюме.** Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) стала серйозним випробуванням не лише для українського суспільства, а й для усього людства, негативно вплинувши на системи охорони здоров'я багатьох країн та збільшивши ризик виникнення психологічних розладів серед медичного персоналу.

**Мета дослідження** – вивчити частоту і вираженість порушень сну, стресу та тривоги під час пандемії COVID-19 у медичних сестер, які працюють у терапевтичних відділеннях та у відділеннях, де надається допомога пацієнтам із коронавірусною хворобою COVID-19.

**Матеріали і методи.** Усього у дослідженні взяло участь 56 медичних сестер терапевтичного профілю, із них 30 осіб працюють у терапевтичних відділеннях, а 26 – у спеціалізованих відділеннях, де надається допомога пацієнтам із коронавірусною хворобою COVID-19. Для клінічної оцінки вираження інсомнії ми використали анкету суб'єктивного оцінювання сну. Для оцінки стресу і тривоги під час пандемії COVID-19 у медичних сестер використовувався опитувальник SAVE-9 для медичного персоналу. Статистичну обробку даних проводили із використанням стандартних програмних продуктів обробки інформації Statistica.

**Результати.** Порушення сну серед медичних сестер терапевтичного профілю, які працюють у відділеннях, де надається допомога пацієнтам з COVID-19 виявлено у 42,3 % (n=11) опитаних. За структурою порушення сну розподілилися наступним чином: пресомнічні (порушення ініціації сну) спостерігалися у 50,0 % (n=13); інтрасомнічні (порушення підтримки сну) – в 30,8 % (n=4); постсомнічні (порушення пробудження) – у 19,2 % (n=4); денна

Characteristics of the sleep quality, stress and anxiety during the COVID-19 pandemic in nurses of therapeutic departments and nurses working in departments provided help to patients with coronavirus disease COVID-19

М. М. Dvulit<sup>1</sup>, I. Ya. Krynytska<sup>2</sup>

Ivano-Frankivsk National Medical University<sup>1</sup>

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University<sup>2</sup>

e-mail: dvmyroslav@gmail.com

**Summary.** The coronavirus disease (COVID-19) pandemic has become a serious experience not only for Ukrainian society, but for the whole humanity, negatively affecting the healthcare systems of many countries and increasing the risk of psychological disorders among medical staff.

**The aim of the study** – to examine the frequency and severity of sleep disorders, stress and anxiety during the COVID-19 pandemic in nurses working in therapeutic units and in units where patients with COVID-19 coronavirus disease are treated.

**Materials and Methods.** A total of 56 therapeutic nurses took part in the study, of whom 30 worked in therapeutic departments and 26 in specialized departments where care for patients with coronavirus COVID-19 is provided. We used a subjective sleep assessment questionnaire to clinically assess the severity of insomnia. To assess stress and anxiety during the COVID-19 pandemic, nurses used the SAVE-9 questionnaire for medical staff. Statistical data processing was performed using standard "Statistica" information processing software.

**Results.** Sleep disturbances among the nurses of therapeutic profile who work in the departments where care is provided to patients with COVID-19 were found in 42.3 % (n=11) of respondents. According to the structure of sleep disorders were distributed as follows: presomnia (sleep initiation disorders) were observed in 50.0 % (n=13); intrasomnic (sleep support disorders) – in 30.8 % (n=4); postsomnic (awakening disorders) – in 19.2 % (n=4); daytime sleepiness – in 30.8 % (n=8) of respondents. An analysis of the SAVE-9 mean score in thera-

сонливість – у 30,8 % ( $n=8$ ) респондентів. При аналізі середнього бала за шкалою SAVE-9 у медичних сестер терапевтичного профілю, які працюють у відділеннях, де надається допомога пацієнтам з COVID-19, було встановлено, що середній рівень стресу і тривоги в групі дослідження становить ( $14,5 \pm 0,62$ ) бала. Даний результат статистично вірогідно вищий (на 42,2 %), ніж в групі медичних сестер терапевтичних відділень ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Встановлено вірогідно вищий рівень порушень сну, стресу та тривоги у медичних сестер терапевтичного профілю, які працюють у відділеннях, де надається допомога пацієнтам із COVID-19 відносно медичних сестер терапевтичних відділень, що вказує на необхідність розробки і реалізації низки профілактичних заходів для медичних сестер, які залучені до надання допомоги пацієнтам із гострою коронавірусною хворобою для забезпечення їх якісної і ефективної професійної діяльності.

**Ключові слова:** інсомнія; стрес; тривога; медичні сестри; COVID-19.

## ВСТУП

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) стала серйозним випробуванням не лише для українського суспільства, а й для усього людства, негативно вплинувши на системи охорони здоров'я багатьох країн та збільшивши ризик виникнення психологічних розладів серед медичного персоналу [1], який є ключовим ресурсом держави в умовах пандемії [2]. Надмірне психоемоційне навантаження на медичних працівників, які перебувають у місцях спалахів пандемії і мають підвищений ризик інфікування та психологічного травмування під час догляду за інфікованими пацієнтами, має як короткострокові, так і довгострокові наслідки для психічного благополуччя [3].

Якісний сон є важливим компонентом психічного здоров'я людини, необхідним для формування пам'яті, уваги, підтримки активності упродовж дня та навіть забезпечення функціонування імунної системи [4]. В умовах позмінної праці медичних сестер забезпечення нормального сну є проблематичним: нічні зміни супроводжуються вимушеним зміщенням сну на денні години, скороченням його тривалості та зниженням якості, що призводить до зростання втоми та сонливості на роботі [5]. Втома та сонливість можуть знизити продуктивність праці та збільшити ймовірність медичних помилок [6]. Є дані, що інсомнія зумовлює погіршення когнітивних функцій, зокрема викликає порушення уваги, внаслідок чого знижується швидкість прийняття рішень [7].

**Метою дослідження** було вивчити частоту і вираження порушень сну, стресу та тривоги під час пандемії COVID-19 у медичних сестер, які працюють у терапевтичних відділеннях та у відділеннях, де надається допомога пацієнтам із коронавірусною хворобою COVID-19.

*therapeutic nurses working in COVID-19 care units found that the mean stress and anxiety level in the study group was ( $14,5 \pm 0,62$ ) points. This result is statistically significantly higher (by 42.2 %) than in the group of nurses of therapeutic departments ( $p < 0,05$ ).*

**Conclusions.** *Significantly higher levels of sleep, stress, and anxiety disorders were found in therapeutic nurses working in COVID-19 care units than in therapeutic nurses, which indicate the need to develop and implement a number of preventive measures for nurses involved in providing care to patients with acute coronavirus disease to ensure their quality and effective professional activities.*

**Key words:** insomnia; stress; anxiety; nurses; COVID-19.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Усього в дослідженні взяло участь 56 медичних сестер терапевтичного профілю, із них 30 осіб працюють у терапевтичних відділеннях Тернопільської обласної клінічної лікарні (гастроентерології, ендокринології, ревматології, кардіології), а 26 – у спеціалізованих відділеннях, де надається допомога пацієнтам із коронавірусною хворобою COVID-19 (терапевтичне відділення № 1 комунального некомерційного підприємства «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», терапевтичне відділення № 1 комунального некомерційного підприємства «Тернопільська комунальна міська лікарня № 3» та пульмонологічне відділення Тернопільської обласної клінічної лікарні).

За віком учасників дослідження поділили таким чином: 20–29 років – 25,5 %, 30–39 років – 39,0 %, 40–49 років – 18,9 %, 50–59 років – 16,6 %. Середню спеціальну освіту мали 71,4 % респондентів, вищу медичну освіту – 10,9 % медичних сестер, незакінчену вищу освіту – 17,7 % респондентів. На момент проведення анкетування більшість медичних сестер мала кваліфікаційну категорію (88,4 %). Учасники дослідження, які мали вищу кваліфікаційну категорію, склали 40,5 %, першу – 33,0 % і другу – 26,5 %. Середній загальний медичний стаж роботи респондентів склав ( $20 \pm 3,1$ ) року, а в відділенні – ( $14,5 \pm 2,1$ ) року. Соціальний статус визначений в основному заміжними жінками. 68,9 % респондентів заміжні офіційно, 3,3 % проживають у цивільному шлюбі, 14,0 % – не одружені, 13,8 % – розлучені.

Для клінічної оцінки вираження інсомнії ми використали анкету суб'єктивного оцінювання сну [8], представлену в таблиці 1.

Анкета бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну дозволяє оцінити якість сну пацієнтів за 5-бальною шкалою кожного пункту. Значення в

Таблиця 1. Анкета суб'єктивного оцінювання сну

Запитання	Характеристика				
	Миттєвий	Недовгий	Середній	Тривалий	Дуже тривалий
1. Час засинання	5	4	3	2	1
2. Тривалість сну	Дуже довга	Довга	Середня	Коротка	Дуже коротка
3. Кількість нічних пробуджень	Немає	Рідко	Нечасто	Часто	Дуже часто
4. Якість сну	Відмінна	Хороша	Середня	Погана	Дуже погана
5. Кількість сновидінь	Немає	Час від часу	Помірна	Численні	Тривожні
6. Якість ранкового пробудження	Відмінна	Хороша	Середня	Погана	Дуже погана
Загальна кількість балів	5	4	3	2	1

22 і більше балів за цією шкалою – норма, 19–21 бал – погранична межа наявності інсомнії, менше 19 балів – ознака наявності інсомнії.

Для оцінки стресу і тривоги під час пандемії COVID-19 у медичних сестер використовували опитувальник SAVE-9 для медичного персоналу [9]. Статистичну обробку даних проводили із використанням стандартних програмних продуктів обробки інформації Statistica.

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Значення суми балів за анкету суб'єктивної оцінки сну, що відповідає наявності порушень сну серед медичних сестер терапевтичного профілю, які працюють у відділеннях, де надається допомога пацієнтам із COVID-19, виявлено у 42,3 % (n=11) респондентів (рис. 1). Щодо групи медичних сестер терапевтичних відділень, то даний показник становив 30,0 % (n=9). При цьому граничні розлади сну серед медичних сестер терапевтичного профілю, які працюють у відділеннях, де надається допомога пацієнтам із COVID-19, спостерігалися у 69,2 %

(n=18) респондентів проти 46,7 % (n=14) опитаних медичних сестер, які працюють у терапевтичних відділеннях.

За структурою порушення сну серед медичних сестер терапевтичного профілю, які працюють у відділеннях, де надається допомога пацієнтам з COVID-19, поділили таким чином: пресомнічні (порушення ініціації сну) спостерігалися у 50,0 % (n=13) респондентів; інтрасомнічні (порушення підтримки сну) – у 30,8 % (n=4) респондентів; постсомнічні (порушення пробудження) – у 19,2 % (n=4) респондентів; денна сонливість – у 30,8 % (n=8) респондентів (рис. 2).

У медичних сестер, які працюють у терапевтичних відділеннях, пресомнічні порушення виявлено у 40,0 % (n=12) респондентів; інтрасомнічні – у 23,3 % (n=7) респондентів; постсомнічні – у 36,7 % (n=11) респондентів; денна сонливість – у 16,7 % (n=5) респондентів (рис. 2). Отже, усі параметри сну в медичних сестер терапевтичного профілю, які працюють у відділеннях, де надається допомога пацієнтам із COVID-19, різнилися в бік погіршення,

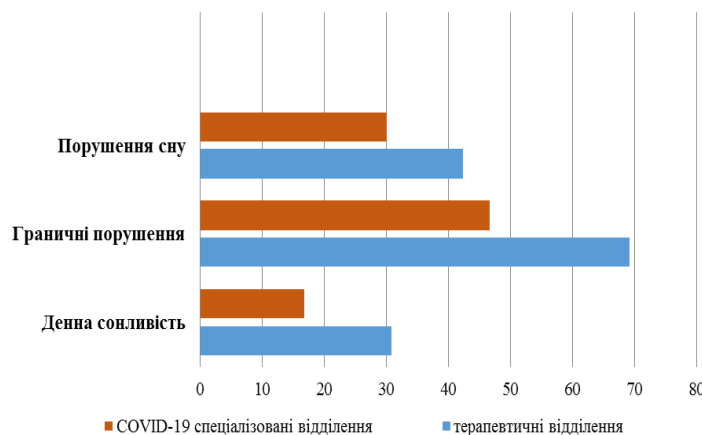


Рис. 1. Порушення сну в медичних сестер терапевтичних відділень та спеціалізованих відділень, де надається допомога пацієнтам із COVID-19 у відсотках.

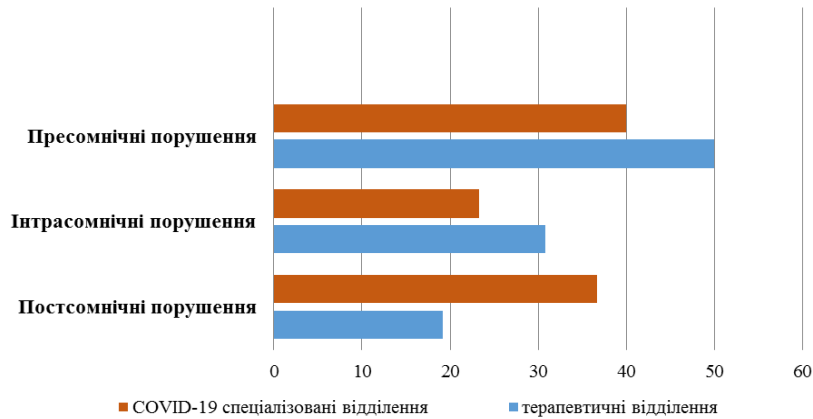


Рис. 2. Структура порушень сну в медичних сестер терапевтичних відділень та спеціалізованих відділень, де надається допомога пацієнтам із COVID-19 у відсотках.

порівняно з групою медичних сестер, які працюють у звичайних терапевтичних відділеннях. Інсомнія часто є одним із проявів тривожно-депресивних розладів. Вона також є одним із головних факторів ризику розвитку посттравматичного стресового розладу [10]. Тому наступним етапом нашого дослідження була оцінка стресу і тривоги у медичних сестер за допомогою шкали SAVE-9, розробники якої стверджують, що величина середнього бала за шкалою  $\geq 22$  може використовуватися як предиктор виникнення тривожних розладів [9]. При цьому E. Mosolova et al. повідомляють про підвищений ризик виникнення тривожної симптоматики у медичних працівників при пороговому значенні середнього бала за шкалою  $\geq 18$  [11], а дослідження J. König et al. виявили появу тривожної симптоматики у медичних працівників при пороговому значенні  $\geq 14$  [12].

При аналізі середнього бала за шкалою SAVE-9 у медичних сестер терапевтичного профілю, які працюють у відділеннях, де надається допомога пацієнтам із COVID-19, було встановлено, що середній рівень стресу і тривоги в групі дослідження становить  $(14,5 \pm 0,62)$  бала. Даний результат статистично вірогідно вищий (на 42,2 %), ніж в групі медичних сестер терапевтичних відділень ( $p < 0,05$ ). Встановлено, що кількість респондентів із середнім балом 18 і більше серед медичних сестер терапевтичного профілю, які працюють у відділеннях, де надається допомога пацієнтам із COVID-19, становила 15,4 % ( $n=4$ ). Щодо групи медичних сестер терапевтичних відділень, то даний показник становив 6,7 % ( $n=2$ ). Щодо порогового значення  $\geq 22$ , то серед медичних сестер терапевтичного профілю, які працюють у відділеннях, де надається допомога пацієнтам з COVID-19, кількість опитаних із середнім балом 22 і більше становила 7,7 % ( $n=2$ ), а серед медичних сестер терапевтичних відділень таких респондентів не виявлено.

Результати наших досліджень співзвучні із даними інших дослідників. Y. Q. Tan Benjamin et al.

провели спеціальне дослідження емоційної сфери співробітників, які надають допомогу пацієнтам із COVID-19 [13]. Респондентів (470 осіб) поділили на 2 групи: «медичний» персонал (лікарі, медсестри) та «немедичний» персонал. У 68 (14,5 %) осіб було виявлено високий рівень тривоги, у 42 (8,9 %) – депресивні симптоми, у 31 (6,6 %) – підвищений рівень стресу та у 36 (7,7 %) – клінічні ознаки, характерні для посттравматичного стресового розладу. В дослідженні Y. Chen et al. було виявлено, що 18,1 % респондентів мали симптоми тривоги, а 29,5 % продемонстрували симптоми депресії. Стать, вік, шлюб, стаж роботи, рід занять, рівень освіти та фінансових доходів не впливали на вираженість тривоги та депресії [14]. Z. Zhu et al. серед 5062 медичних працівників лікарень для тяжких пацієнтів із COVID-19 в Ухані, у 29,8 % виявили ознаки стресу, у 24,1 % – ознаки тривоги, у 13,5 % – ознаки депресії [15].

Аналізуючи відповіді на запитання опитувальника SAVE-9 медичних сестер терапевтичного профілю, які працюють у відділеннях, де надається допомога пацієнтам із COVID-19, отримано наступні результати (табл. 2): 23,1 % респондентів бояться, що спалах вірусної інфекції буде продовжуватися нескінченно; 15,4 % респондентів побоюються, що їх здоров'я погіршиться у зв'язку з пандемією; 19,2 % респондентів переживають, що оточуючі можуть уникати спілкування з ними; аналогічна кількість опитаних зазначає, що звертає більше ніж зазвичай увагу на незначні симптоми свого фізичного самопочуття; 15,4 % респондентів стали більш скептичними по відношенню до своєї роботи, а 7,7 % думають, що уникатимуть лікування хворих із вірусними інфекціями в майбутньому. При цьому 34,6 % опитаних медичних сестер терапевтичного профілю, які працюють у відділеннях, де надається допомога пацієнтам з COVID-19, переживають, що можуть інфікуватися, а 53,8 % респондентів переживають, що члени сім'ї чи друзі можуть інфікуватися

**Таблиця 2.** Оцінка рівня стресу і тривоги у медичних сестер терапевтичних відділень та медичних сестер відділень, де надається допомога пацієнтам із COVID-19

Запитання	Медичні сестри терапевтичних відділень (n=30)	Медичні сестри, які працюють у відділеннях, де надається допомога пацієнтам із COVID-19 (n=26)
1. Чи боїтеся Ви, що спалах вірусної інфекції буде продовжуватися нескінченно?	16,7 % (n=5)	23,1 % (n=6)
2. Чи побоюєтесь Ви, що Ваше здоров'я погіршиться через вірусну інфекцію?	10,0 % (n=3)	15,4 % (n=4)
3. Чи переживаєте Ви, що можете інфікуватися?	23,3 % (n=7)	38,5 % (n=10)
4. Чи звертаєте Ви більше, ніж зазвичай, увагу на незначні симптоми свого фізичного самопочуття?	13,3 % (n=4)	19,2 % (n=5)
5. Чи переживаєте Ви, що оточуючі можуть уникати спілкування з Вами, незважаючи на те, що ризик інфікування був зведений до мінімуму?	6,7 % (n=2)	19,2 % (n=5)
6. Чи стали Ви більш скептичними по відношенню до своєї роботи після отримання теперішнього досвіду?	6,7 % (n=2)	15,4 % (n=4)
7. Після теперішнього досвіду Чи думаєте Ви, що уникатимете лікування хворих з вірусними інфекціями?	- (n=0)	7,7 % (n=2)
8. Чи переживаєте Ви, що члени Вашої сім'ї чи друзі можуть інфікуватися від Вас?	30,0 % (n=9)	53,8 % (n=14)
9. Чи думаєте Ви, що у Ваших колег буде більше роботи, якщо Ви будете відсутні внаслідок можливого карантину, і вони можуть звинувачувати Вас?	33,3 % (n=10)	57,7 % (n=15)
Середній бал	10,2±0,30	14,5±0,62 p<0,05

від них. Варто вказати, що 57,7 % опитаних думають, що у колег буде більше роботи, якщо вони будуть відсутні внаслідок можливого карантину, і колеги можуть звинувачувати їх.

Отже, встановлено вірогідно вищий рівень стресу, тривоги (за шкалою SAVE-9) та порушень сну в медичних сестер терапевтичного профілю, які працюють у відділеннях, де надається допомога пацієнтам із COVID-19, відносно медичних сестер терапевтичних відділень. Учасників опитування попросили обрати найоптимальніші елементи у збереженні психологічного стану або запропонувати свої. Серед обраних елементів були підтримка близьких, підтримка керівництва, підтримка колег, забезпечення засобами індивідуального захисту, оптимізація режимів праці та відпочинку, можливість звернутись на гарячу телефонну лінію за психологічною підтримкою. В

якості власних пропозицій були висунуті наступні: матеріальна винагорода, надання достовірної інформації, здорове харчування, забезпечення «захисту» від пацієнтів, які проявляють агресію.

#### ВИСНОВКИ

Встановлено вірогідно вищий рівень порушень сну, стресу та тривоги у медичних сестер терапевтичного профілю, які працюють у відділеннях, де надається допомога пацієнтам із COVID-19 відносно медичних сестер терапевтичних відділень. Проведене дослідження вказує на необхідність розробки і реалізації низки профілактичних засобів для медичних сестер, що залучені до надання допомоги пацієнтам із гострою коронавірусною хворобою для забезпечення їх якісної й ефективної професійної діяльності.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis / S. Pappa, V. Ntella, T. Giannakas [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2020. – Vol. 88. – P. 901–907.
2. Юр'єва Л. М. Охорона психічного здоров'я медичних працівників в умовах пандемії COVID-19 / Л. М. Юр'єва // *Медичні перспективи.* – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 12–21.
3. Гігієна та охорона праці медичного персоналу в умовах подолання пандемії COVID-19 (перше повідомлення) / О. П. Яворовський, А. В. Шкурба, Ю. М. Скалецький [та ін.] // *Довкілля та здоров'я.* – 2020. – № 3. – С. 10–18.
4. Чабан О.С. Порушення сну: сучасні безпечні та ефективні методи корекції / О. С. Чабан // *Здоров'я України.* – 2021. – № 2 – С. 29.
5. Бобко Н. А. Влияние нарушений сна на эффективность умственной деятельности и функциональное состояние хирургов в условиях суточных дежурств / Н. А. Бобко, С. П. Довгопола // *Український журнал з проблем медицини праці.* 2020. – №16 (4). – С. 293–301.
6. Марущак М. І. Нове у дослідженні розладів сну / М. І. Марущак, Л. М. Мазур // *Вісник медичних і біологічних досліджень.* – 2020. – № 4(6). – С. 158–160.
7. Грушников В. А. Когнитивность как фактор дорожно-транспортных происшествий. Ч. 1. Риски участников дорожного движения / В. А. Грушников // *Автотранспортное предприятие.* – 2016. – № 2. – С. 16–20.
8. Полуэктов М. Г. Оценка распространенности нарушений сна среди больных неврологического стационара / М. Г. Полуэктов, И. М. Русакова, Я. И. Левин // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2009. – № 4. – С. 59–62.
9. Development of the Stress and Anxiety to Viral Epidemics-9 (SAVE-9) Scale for Assessing Work-related Stress and Anxiety in Healthcare Workers in Response to Viral Epidemics / S. Chung, H. J. Kim, M. H. Ahn [et al.] // *J. Korean Med Sci.* – 2021. – Vol. 36 (47). – P. e319.
10. Gehrman P. Predeployment sleep duration and insomnia symptoms as risk factors for new-onset mental health disorders following military deployment / P. Gehrman, A. D. Seelig, I. G. Jacobson [et al.] // *Sleep.* – 2013. – Vol. 36 (7) – P. 1009–1018.
11. Stress and Anxiety among Healthcare Workers Associated with COVID-19 Pandemic in Russia / E. Mosolova, S. Chung, D. Sosin, S. Mosolov // *Psychiatr. Danub.* – 2020. – Vol. 32. – P. 549–556.
12. The German Translation of the Stress and Anxiety to Viral Epidemics-9 (SAVE-9) Scale: Results from Healthcare Workers during the Second Wave of COVID-19 / J. König, S. Chung, V. Ertl [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – Vol. 18. – P. 9377.
13. Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic on Health Care Workers in Singapore / Y.Q. Tan Benjamin, N.W.S. Chew, G.K.H. Lee [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2020. – Vol. 173 (4). – P. 317–320.
14. Prevalence of self-reported depression and anxiety among pediatric medical staff members during the COVID-19 outbreak in Guiyang, China / Y. Chen, H. Zhou, Y. Zhou, F. Zhou // *Psychiatry Res.* – 2020. – Vol. 288. – P. 113005.
15. Zhu Z. COVID-19 in Wuhan: Sociodemographic characteristics and hospital support measures associated with the immediate psychological impact on healthcare workers / Z. Zhu, S. Xu, H. Wang [et al.] // *EClinical Medicine.* – 2020. – Vol. 24. – P. 100443.

## REFERENCES

1. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, Giannakoulis VG, Papoutsis E, Katsaounou P. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2020;88: 901-7.
2. Yuryeva LM. [Mental health care for the COVID-19 pandemic]. *Medychni perspektyvy.* 2020;25(4): 12-21. Ukrainian.
3. Yavorovskyi OP, Shkurba AV, Skaletskyi YUM, Brukhno RP, Kharchuk LV, Buhro VI, Ryhan MM. [Hygiene and labour protection of medical staff under conditions of the pandemic COVID-19 overcoming (first message)]. *Dovkillia ta zdorovia.* 2020;3: 10-18. Ukrainian.
4. Chaban OS. [Sleep disorders: modern safe and effective methods of correction]. *Zdorovia Ukrainy.* 2021;2: 29. Ukrainian.
5. Bobko N. A., Dovgopola S. P. [Effect of sleep disorders on the efficiency of mental activity and the functional state of surgeons in conditions of daily shifts]. *Ukrayins'kyi zhurnal z problem medytsyny pratsi.* 2020;16(4): 293-301. Russian.
6. Marushchak MI, Mazur LM. [New in the study of sleep disorders]. *Visnyk medychnykh i biolohichnykh doslidzhen'.* 2020;4(6): 158-60. Ukrainian.
7. Grushnikov VA. [Cognitiveness as a factor in road traffic accidents. P. 1. Risks for road users]. *Motor transport company.* 2016;2: 16-20. Russian.
8. Poluektov MG, Rusakova IM, Levin YaI. [Evaluation of the prevalence of sleep disorders among patients in a neurological hospital]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii.* 2009; 4; 59-62. Russian.
9. Chung S, Kim HJ, Ahn MH, Yeo S, Lee J, Kim K, Kang S, Suh S, Shin YW. Development of the Stress and Anxiety to Viral Epidemics-9 (SAVE-9) Scale for Assessing Work-related Stress and Anxiety in Healthcare Workers in Response to Viral Epidemics. *J Korean Med Sci.* 2021;36(47): e319.
10. Gehrman P, Seelig AD, Jacobson IG, Boyko EJ, Hooper TI, Gackstetter GD, Ulmer CS, Smith TC. Predeployment Sleep Duration and Insomnia Symptoms as Risk Factors for New-Onset Mental Health Disorders Following Military Deployment. *Sleep.* 2013;36(7): 1009-18.
11. Mosolova E, Chung S, Sosin D, Mosolov S. Stress and Anxiety among Healthcare Workers Associated with COVID-19 Pandemic in Russia. *Psychiatr Danub.* 2020;32: 549-56.
12. König J, Chung S, Ertl V, Doering BK, Comtesse H, Unterhitzberger J, Barke A. The German Translation

of the Stress and Anxiety to Viral Epidemics-9 (SAVE-9) Scale: Results from Healthcare Workers during the Second Wave of COVID-19. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021;18: 9377.

13. TanBYQ, ChewNWS, LeeGKH, JingM, GohY, YeoLLL, Zhang K, Chin HK, Ahmad A, Khan FA, Shanmugam GN, Chan BPL, Sunny S, Chandra B, Ong JJY, Paliwal PR, Wong LYH, Sagayanathan R, Chen JT, Ng AYY, Teoh HL, Ho CS, Ho RC, Sharma VK. Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic on Health Care Workers in Singapore. *Ann Intern Med.* 2020;173(4): 317-20.

14. Chen Y, Zhou H, Zhou Y, Zhou F. Prevalence of self-reported depression and anxiety among pediatric medical staff members during the COVID-19 outbreak in Guiyang, China. *Psychiatry Res.* 2020;288: 113005.

15. Z Zhu, S Xu, H Wang, Z Liu, J Wu, G Li, J Miao, C Zhang, Y Yang, W Sun, S Zhu, Y Fan, Y Chen, J Hu, J Liu, W Wang COVID-19 in Wuhan: Sociodemographic characteristics and hospital support measures associated with the immediate psychological impact on healthcare workers. *EClinicalMedicine.* 2020;24: 100443.

## ВПЛИВ СТРЕСУ НА ПЕРЕБІГ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЩУРІВ ІЗ РІЗНОЮ РУХОВОЮ АКТИВНІСТЮ

Вплив стресу на перебіг пероксидного окиснення ліпідів у щурів із різною руховою активністю

О. В. Денефіль, М. І. Мединський

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

**Резюме.** На сьогодні в Україні й світі особливо гостро постало вивчення проблеми стресу. Перш за все це пов'язано з малорухомим способом життя під час пандемії COVID-19, по-друге, у зв'язку з війною в Україні, в яку залучений весь світ. Обидві причини сприяють розвитку стресу як гострого, так і хронічного, що спричинить у подальшому виникнення захворювань різних органів і систем.

**Мета дослідження** – оцінити розвиток оксидативного стресу в крові щурів-самців із різною руховою активністю при стресі.

**Матеріали і методи.** Досліди виконано на щурах-самцях лінії Вістар масою 150–170 г віком 3,5 місяця. Відбір тварин за руховою активністю здійснювали за допомогою методу «біле відкрите поле». Враховували кількість горизонтально пересічених квадратів і вертикальних стійок. При високих цих показниках тварин відносили до групи високоактивних, при низьких – низькоактивних. Хронічний стрес у щурів викликали з 1,5 до 3-місячного віку, що відповідає віку людини 4–17 років. Протягом цього часу тварин постійно утримували у клітках з обмеженням життєвого простору вдвічі. Забій щурів проводили під тіопентал-натрієвим знеболюванням, забирали кров, де визначали вміст дієнових кон'югатів (ДК), ТБК-активних продуктів (ТБК-ап), окисно-модифікованих протеїнів (ОМП), супероксиддисмутазу (СОД) і каталазну активність (Кат). Усім тваринам робили гістологічне дослідження серця на рівні обох шлуночків у препаратах, забарвлених за Гендєн-гайном. Апоптоз переважав у тварин із високою руховою активністю як у контрольних щурів, так і тварин, які зазнали стресу. Кількість клітин, які зазнали апоптозу, була значно вищою у високоактивних тварин.

**Результати.** У групі контрольних тварин, у високоактивних самців, порівняно з низькоактивними, переважали продукти пероксидного окиснення ліпідів (ДК, ТБК-ап) і ОМП, також супероксиддисмутазна і каталазна активності. У щурів, які зазнали стресу, зріс вміст ДК, ТБК-ап, ОМП, причому більшою мірою у високоактивних щурів. Отримані дані вказують на розвиток оксидативного стресу. В тварин, які зазнали

Effect of stress on the development of lipid peroxide oxidation in rats with different motor activity

O. V. Denefil, M. I. Medynskiy

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: denefil@tdmu.edu.ua

**Summary.** Today in Ukraine and in the world the study of the stress problem has become especially acute. Firstly, it is connected with sedentary lifestyle during the COVID-19 pandemic, and secondly, in connection with the war in Ukraine, in which the whole world is involved. Both causes contribute to the development of stress, which will lead to further diseases of various organs and systems.

**The aim of the study** – to evaluate the development of oxidative stress in the blood of male rats with different motor activity under stress.

**Materials and Methods.** The experiments performed on Wistar male-rats of 150–170 grams, aged 3.5 months. Selection of animals for motor activity carried out using the method of "white open field". The number of horizontally intersected squares and vertical posts taken into account. At high level indicators were referred to were the group of highly active animals, at low – low-active. Chronic stress in rats was from 1.5 to 3 months of age, the animals kept in cages with limited living space twice. Slaughter of rats was performed under thiopental-sodium anesthesia, blood was taken, where the diene conjugates (DC), TBA-active products (TBA-ap), oxidatively modified proteins (OMP), superoxide dismutase (SOD) and catalase activity were determined. All animals underwent histological examination of the heart at the level of both ventricles in Heidenhain-stained preparations. Apoptosis was predominant in animals with high motor activity in both control rats and stressed animals. The number of cells that underwent apoptosis was significantly higher in highly active animals.

**Results.** Products of lipid peroxidation and OMP, SOD and catalase activity were dominated in the group of control animals in highly active males, compared with low-activity. In stressed rats, the DC, TBA-ap, OMP increased, and were more in highly active rats. Antioxidant activity increased in stressed animals. SOD and catalase activity were higher in low-activity rats. The obtained data indicate the development of oxidative stress.

**Conclusion.** The development of stress depends on the motor activity. Stress causes an increase of proteins and lipid peroxidation in rats, which is more in high motor

стресу, зросла антиоксидантна активність. Причому і СОД, і каталазна активності виявилися вищими у низькоактивних самців.

**Висновки.** Розвиток стресу залежить від рухової активності тварини. Хронічний гіподинамічний стрес спричинює зростання пероксидного окиснення протеїнів і ліпідів у щурів-самців, що більше виражено у тварин із високою руховою активністю. Компенсаторно у крові щурів збільшується активність антиоксидантів, більшою мірою таке зростання виявилось серед низькоактивних особин.

**Ключові слова:** пероксидне окиснення протеїнів і ліпідів; антиоксидантна система; стрес; рухова активність.

## ВСТУП

На сьогодні в Україні й світі особливо гостро поставлено вивчення проблеми стресу. Перш за все це пов'язано з малорухомим способом життя під час пандемії COVID-19, по-друге, у зв'язку з війною в Україні, в яку залучений весь світ. Обидві причини сприяють розвитку стресу як гострого, так і хронічного, що може спричинити у подальшому виникнення захворювань різних органів і систем.

При стресі виділяється значна кількість катехоламінів, зростання яких може запустити каскад реакцій, у тому числі вільно радикального окиснення, які зможуть викликати розвиток [1, 2]. При цьому зменшується напруження кисню в органах і тканинах, виникає дефіцит аденозинтрифосфату, іони кальцію накопичуються в клітинах і позаклітинному просторі, що спричинює ушкодження клітин. Також зростає активність фосфорилаз, відбувається роз'єднання процесів окиснення і фосфорилування. При поглибленні, енергодефіциті та накопиченні іонів кальцію настає загибель клітин. При гіпоксії, впливі катехоламінів в організмі зростають процеси пероксидного окиснення ліпідів і протеїнів. Ступінь такого зростання залежить від індивідуальної реактивності організму [3], зокрема початкового рівня метаболізму, ступеня антиоксидантного захисту в тканинах та крові, зокрема антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутаза, каталаза), які сповільнюють швидкість окисних процесів [2, 4, 5], що забезпечує різну резистентність до стресів, холоду, крововтрат, гіпоксії [6], дії різних лікарських засобів. Загальновідомо, що люди мають різну рухову активність. Для визначення серед дрібних лабораторних тварин особин із різною руховою активністю використовують в експерименті тест «відкрите поле» [7]. Тварини у «відкритому полі» знаходяться під впливом стресу, на який вони реагують по-різному, що відображається на їхній руховій активності, стані автономної нервової діяльності [8]. Особливості поведінки у даному тесті дають змогу оцінити рухову, дослідницьку,

activity. The activity of antioxidants, more in low-activity individuals increased compensatory in the blood.

**Key words:** lipid and protein peroxidation; antioxidant system; stress; motor activity.

емоційну реакції, виявити особин із високою і низькою руховою активністю, стійких та нестійких до емоційного стресу тварин, зробити прогноз індивідуальної стійкості до стресу [9].

**Метою дослідження** було оцінити розвиток оксидативного стресу в гомогенаті серця щурів-самців із різною руховою активністю при стресі.

## МЕТОДИ І МАТЕРІАЛИ

Досліди виконано на щурах-самцях лінії Вістар масою 150–170 г віком 3,5 місяця. Тварин поділено на 2 групи – контроль і стрес. Рухову активність визначали за методикою «біле відкрите поле» (кругла арена діаметром 160 см). За однаправленою кількістю пересічених квадратів і вертикальних стійок відбирали щурів із високою і низькою руховою активністю [10].

Групи утримувалися на стандартному харчовому раціоні віварію протягом усього періоду та з вільним доступом до води для пиття. Хронічний стрес у щурів викликали з 1,5 до 3-місячного віку, що відповідає віку людини 4–17 років. Тварин постійно утримували у клітках з обмеженням життєвого простору вдвічі протягом 1,5 місяця [11]. Усім тваринам робили гістологічне дослідження серця на рівні обох шлуночків у препаратах, забарвлених за Генденгайном. У препаратах було виявлено збільшення поодиноких некротизованих клітин, що вказувало на розвиток апоптозу. Апоптоз переважав у тварин із високою руховою активністю як у контрольних щурів, так і тварин, які зазнали стресу. Кількість клітин, які зазнали апоптозу, була значно вищою у високоактивних тварин.

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

Евтаназію щурів проводили шляхом тотального кровопускання з серця після попереднього тіопентал-натрієвого наркозу (60 мг·кг<sup>-1</sup> маси тіла тварини внутрішньочеревно). За загальноприйнятими методиками у гомогенаті серця визначали стан пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) за вмістом дієнових кон'югатів (ДК), ТБК-активних продуктів (ТБК-ап) та активність антиоксидантної системи, зокрема супероксиддисмутазну активність (СОД), каталазну активність [12–15].

Статистичну обробку цифрових даних виконано за допомогою програмного забезпечення Excel (Microsoft, США) та STATISTICA 6.0 (Statsoft, США). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм Стьюдента, в інших випадках – за допомогою непараметричних методів. Зміни вважали достовірними при  $p \leq 0,05$ . Відмінності між величинами вважали достовірними за вірогідності альтернативної гіпотези не менше ніж 0,95 [16].

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

У контрольних щурів із високою руховою активністю, порівняно з низькою, вміст продуктів перок-

сидного окиснення ліпідів (ПОЛ) був вищим (табл. 1). Так, концентрація ДК була більшою на 10,6 %, а ТБК-ап – на 11,7 %.

Відповідно вищими були показники  $ОМ\text{P}_{370}$  на 20 % і  $ОМ\text{P}_{430}$  – на 24,4 % (табл. 2). Супероксиддисмутазна і каталазна активності також переважали у тварин із високою руховою активністю, відповідно на 34,4 і 58,3 % (табл. 3). Отримані дані вказують на те, що при високій руховій активності оксидативні процеси перебігають на вищому рівні, що спричинює компенсаторно зростання активності антиоксидантів. Статистично достовірної різниці між часткою апоптично змінених клітин не виявлено, що вказує на достатній захист у двох групах щурів.

Стрес викликав наступні зміни показників. Відмічено достовірне зростання практично усіх досліджуваних значень як у самців із високою, так і низькою руховою активністю. Так, концентрація ДК була вищою у самців із високою руховою активністю на 22,4 %, з низькою – на 15,9 %. Причому залишалася статистично достовірною різниця у вищих значеннях ДК у тварин із високою руховою активністю порівняно з низькою. Вона переважала

**Таблиця 1.** Зміни вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів у крові серця щурів при стресі ( $M \pm m$ )

Показник	Група			
	контроль		стрес	
	високоактивні (n=12)	низькоактивні (n=12)	високоактивні (n=12)	низькоактивні (n=12)
ДК, ум. од./г	1,25±0,02	1,13±0,02**	1,53±0,03*	1,31±0,03**
ТБК-активні продукти, мкмоль/кг	1,43±0,04	1,28±0,04**	1,76±0,04*	1,47±0,03**

Примітка. Тут і в наступних таблицях:

1) \* – різниця достовірна порівняно з контролем;

2) \*\* – різниця достовірна порівняно з тваринами із високою руховою активністю.

**Таблиця 2.** Зміни вмісту окисно-модифікованих протеїнів у крові щурів при стресі ( $M \pm m$ )

Показник	Група			
	контроль		стрес	
	високоактивні (n=12)	низькоактивні (n=12)	високоактивні (n=12)	низькоактивні (n=12)
$ОМ\text{P}_{370}$ ммоль/г протеїну	0,42±0,02	0,35±0,02**	0,64±0,02*	0,47±0,03**
$ОМ\text{P}_{430}$ ммоль/г протеїну	0,51±0,02	0,41±0,02**	0,71±0,04*	0,59±0,03**

**Таблиця 3.** Зміни активності антиоксидантів у крові щурів при стресі ( $M \pm m$ )

Показник	Група			
	контроль		стрес	
	високоактивні (n=12)	низькоактивні (n=12)	високоактивні (n=12)	низькоактивні (n=12)
Супероксиддисмутазна активність, ум. од./мг	0,43±0,02	0,32±0,02**	0,51±0,02*	0,61±0,02**
Каталазна активність, мкат/кг	0,38±0,01	0,24±0,02**	0,47±0,01*	0,52±0,01**

у перших на 16,8 %. Вміст ТБК-ап збільшився при стресі у самців із високою руховою активністю на 23,1 %, з низькою – на 14,8 %. Причому знову ж таки була статистично достовірна різниця у вищих значеннях ТБК-ап серед щурів із високою руховою активністю порівняно з низькою. Вона переважала у перших на 19,7 %. Отримані дані вказують на більше підвищення продуктів пероксидного окиснення ліпідів у тварин із високою руховою активністю, причому різниця між досліджуваними показниками посилювалася.

Значення ОМП<sub>370</sub> при стресі підвищилися у самців із високою руховою активністю на 52,4 %, з низькою – на 34,3 %. Причому залишалася статистично достовірна різниця у вищих значеннях ОМП<sub>370</sub> у тварин із високою руховою активністю порівняно з низькою. Вона переважала у перших на 36,2 %. Показники ОМП<sub>430</sub> у самців із високою руховою активністю зросли на 39,2 %, з низькою – на 41,5 %. Причому залишалася статистично достовірна різниця у вищих значеннях ОМП<sub>430</sub> у тварин із високою руховою активністю порівняно з низькою. Вона переважала у перших на 20,3 %. Отримані дані вказували на розвиток карбонільного стресу із ушкодженням протеїнів клітинних мембран при довготривалій гіпокнезії більшою мірою у тварин із високою руховою активністю.

Правда, спостерігалася компенсаторне підвищення активності антиоксидантів. Так, супероксиддисмутазна активність у самців із високою руховою активністю підвищилася на 18,6 %, з низькою – на 90,6 %. Причому залишалася статистично достовірна різниця у вищих значеннях СОД активності, правда у тварин із низькою руховою активністю по-

рівняно з високою. Вона переважала у перших на 19,6 %. Каталазна активність зросла у самців із високою руховою активністю на 23,7 %, з низькою – на 116,7 %. Кількість клітин, які зазнали апоптозу, була вищою у серці щурів із високою руховою активністю. Причому знову ж таки залишалася статистично достовірна різниця у вищих значеннях каталазної активності, правда у тварин із низькою руховою активністю порівняно з високою. Вона переважала у перших на 10,6 %. Отримані дані вказують на те, що більша потужність антиоксидантної системи забезпечує знешкодження вільних радикалів. При стресі поряд із наростанням процесів руйнування клітинних мембран, відмічено зростання активності антиоксидантів, що більше виражено у тварин із низькою руховою активністю і забезпечує менше ушкодження у них кардіоміоцитів, оскільки число клітин з апоптозом була значно вищою у тварин із високою руховою активністю, які зазнали стресу порівняно зі щурами з низькою руховою активністю.

Отримані дані змін біохімічних показників узгоджуються з морфологічними даними, які вказують на більше ушкодження кардіоміоцитів самців із високою руховою активністю.

#### ВИСНОВКИ

Розвиток стресу залежить від рухової активності тварини. Хронічний гіподинамічний стрес спричинює зростання пероксидного окиснення протеїнів і ліпідів у щурів-самців, що більше виражено у тварин із високою руховою активністю. Компенсаторно у крові щурів збільшується активність антиоксидантів, більшою мірою таке зростання виявилось серед низькоактивних особин.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Corcoran A. Hypoxia-inducible factor signaling mechanisms in the central nervous system / A. Corcoran, J. J. O'Connor // *Acta Physiol. (Oxf)*. – 2013. – Vol. 208, No. 4. – P. 298–310.

2. Механизмы формирования острой экзогенной гипоксии и возможности ее фармакологической коррекции антигипоксантами / Д. В. Сосин, О. Е. Шалаева, А. В. Евсеев, П. Д. Шабанов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 1–24.

3. A possible role for systemic hypoxia in the reactive component of pulmonary hypertension in heart failure / B. J. Taylor, C. R. Mojica, T. P. Olson [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2013. – Vol. 19, Issue 1. – P. 50–59.

4. Antioxidant and cytoprotective responses to redox stress / J. Mathers, J. A. Fraser, M. McMahon [et al.] // *Biochem. Soc. Symp.* – 2004. – No 71. – P. 157–176.

5. Colombo M. L. An update on vitamin E, tocopherol and tocotrienol-perspectives / M. L. Colombo // *Molecules*. – 2010. – Vol. 15, No. 4. – P. 2103–2113.

6. Устойчивость к гипоксии у людей пожилого возраста с гипертонической болезнью: влияние Кардио-аргинина / О. В. Коркушко, Е. Д. Осьмак, Д. Д. Осьмак, Г. В. Дужак // *Кровообіг та гемостаз*. – 2015. – № 1–2. – С. 31–37.

7. Выбор показателей поведенческих тестов для оценки типологических особенностей поведения крыс / А. В. Мельников, М. А. Куликов, М. Р. Новикова,

Е. В. Шарова // Журнал высшей нервной деятельности им И. П. Павлова. – 2004. – Т. 54, № 5. – С. 712–717.

8. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения : пер. с англ. – М. : Высшая школа, 1991. – 399 с.

9. Влияние карбахолина и глицилпролина (GLY-PRO) на секреторную функцию желудка в зависимости от реактивности ЦНС у крыс / Т. А. Томова, Т. А. Самошина, Е. Ю. Просекина, М. В. Светлик // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 3. – С. 13–16.

10. Гелиева Е. А., Дерюга С. А., Фролова Г. А. Динамика поведения лабораторных крыс в нормальных (контрольных) условиях в тесте «открытое поле» / Е. А. Гелиева, С. А. Дерюга, Г. А. Фролова // Вісник студентського наукового товариства ДонНУ імені Василя Стуса. – 2013. – Вип. 5, Т. 1. – С. 269–274.

11. Патент № 99821 МПК: G 09 B 23/28; Спосіб моделювання хронічного іммобілізаційного стресу, підсиленого дією гострого стресу. Денефіль О. В, Міц І. Р. № u201414143; заявл. 29.12.2014; опубл. 25.06.2015. бюл. № 12.

12. Хышиктуев Б. С. Методы определения продуктов перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха и их клиническое значение / Б. С. Хышиктуев, Н. А. Хышиктуева, В. Н. Иванов // Клинич. лаб. диагностика. – 1996. – № 3. – С. 13–15.

13. Мещишен І. Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми крові / І. Ф. Мещишен // Буковинський медичний вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156–158.

14. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

15. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

16. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.

#### REFERENCES

1. Corcoran A, O'Connor JJ. Hypoxia-inducible factor signaling mechanisms in the central nervous system. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2013;208(4): 298-310.

2. Sosin DV, Shalaeva OE, Evseev AV, Shabanov PD. [Mechanisms of the formation of acute exogenous hypoxia and the possibility of its pharmacological correction with antihypoxants]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2015;13(1): 1-24 [in Russian].

3. Taylor BJ, Mojica CR, Olson TP, Woods PR, Frantz RP, Johnson BD. A Possible Role for Systemic Hypoxia in the Reactive Component of Pulmonary Hypertension in Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19(1): 50-9.

4. Mathers J, Fraser JA, McMahon M, Saunders RD, Hayes JD, McLellan LI. Antioxidant and cytoprotective responses to redox stress. *Biochem Soc Symp*. 2004;71: 157-76.

5. Colombo ML. An update on vitamin E, tocopherol and tocotrienol –perspectives. *Molecules*. 2010;15(4): 2103-13.

6. Korkushko OV, Os'mak ED, Oc'mak DD, Duzhak GV. [Resistance to hypoxia in elderly people with essential hypertension: the effect of Cardioarginin]. *Krovoobih i hemostas*. 2015;1-2: 31-7. Russian.

7. Melnikov AV, Kulikov MA, Novikova MR, Sharova EV. [The choice of indicators of behavioral tests to as-

sess the typological characteristics of the behavior of rats]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova*. 2004;54(5): 712-7. Russian.

8. Buresh J. [Methods and basic experiments in the study of the brain and behavior]. Moscow: Vysshaya shkola; 1991. [in Russian].

9. Tomova TA, Kamoshchina TA, Prosekina EYu, Svetlik MV. [Influence of carbacholine and glycyllproline (GLY-PRO) on gastric secretory function depending on the reactivity of the central nervous system in rats]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015;78(3): 13-6. Russian.

10. Gelieva EA, Deryuga SA, Frolova GA. [Dynamics of behavior of laboratory rats under normal (control) conditions in the "open field" test]. *Visnyk studentskoho naukovoho tovarustva DonNU imeni Vasylya Stusa*. 2013;5(1): 269-74. Russian.

11. Patent No. 99821 IPC: G 09 B 23/28; [Method of modeling chronic stress, increase by acute stress action]. Denefil O.V, Mitz I.R. No. u201414143; zyav. 29.12.2014; opubl. 25.06.2015. bul. No. 12. Ukrainian.

12. Khyshiktyev BS, Khyshiktyeva NA, Ivanov VN. [Methods for determination of lipid peroxidation products in exhaled air condensate and their clinical significance]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1996;3: 13-5. Russian.

13. Meshchishen IF. [Method for determination of oxidative modification of blood plasma proteins]. Bukovynskyi med visn. 1998;2(1): 156-8. Ukrainian.

14. Cheviri S, Chaba I, Sekei I. [The role of superoxide dismutase in the oxidative processes of the cell and the method for its determination in biological materials]. Laboratornoye delo. 1985;11: 678-81. Russian.

15. Korolyuk MA, Ivaniva LI, Majorova IG, Tokarev VE. [Metod for determination of katalaze activity]. Lab delo. 1988;1: 16-9. Russian.

16. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kyiv: Morion. Russian.

**РОЗВИТОК ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ РІЗНИХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ  
МОДЕЛЯХ ГІПОТИРЕОЗУ В СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ****Розвиток оксидативного стресу при різних експериментальних моделях гіпотиреозу в статевонезрілих щурів****О. В. Денефіль, С. М. Чарнош**

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

**Резюме.** Однією серед поширених патологій у практиці лікаря-ендокринолога є гіпофункція щитоподібної залози. Причинами гіпотиреозу є аутоімунний тиреоїдит та аліментарний дефіцит йоду. Особливо небезпечним є гіпотиреоз у дітей. Для вивчення патології захворювання використовують експеримент. На сьогодні існує декілька моделей експериментального гіпотиреозу: оперативне видалення щитоподібної залози або введення тиреостатиків (похідних тіосечовини – пропілтіоурацил, метамазол, мерказоліл, блокаторів тиреопероксидази – тіамазол), per os протягом 1–8 тижнів.

**Мета дослідження** – вивчити процеси пероксидного окиснення ліпідів у статевонезрілих щурів при моделюванні гіпотиреозу шляхом тиреоїдектомії, введення мерказолілу та поєднання обидвох методів.

**Матеріали і методи.** Досліди виконано на 75 білих статевонезрілих щурах-самцях віком 1,5–2,0 місяці, яких поділили на 3 групи. У першій групі гіпотиреоз викликали за допомогою мерказолілу (75 мг/кг маси тіла протягом 14-ти діб), в другій шляхом тиреоїдектомії, у третій – комбінацією перших двох методів. Визначали у сироватці крові вміст дієнових кон'югатів (ДК), ТБК-активних продуктів, супероксиддисмутазу (СОД) і каталазну активності.

**Результати.** Результати обстеження щурів свідчать про те, що кожний із запропонованих способів впливу на щитоподібну залозу можна досягти глибокого гіпотиреоїдного стану. За ефективністю вираження моделей гіпотиреозу на процеси пероксидного окиснення ліпідів такі: тиреоїдектомія (51,2 %) → годування мерказолілом (76,8 %) → тиреоїдектомія + годування мерказолілом (119,5 %). У наших експериментах відмічено компенсаторне зростання СОД активності. Зміни наростання СОД активності виявилися такі: тиреоїдектомія + годування мерказолілом (у 1,6 раза) → годування мерказолілом (в 2,6 раза) → тиреоїдектомія (у 3,2 раза). Каталазна активність змінювалася неоднозначно: при тиреоїдектомії вона достовірно збільшувалася у 2,6 раза, при годуванні мерказолілом достовірно не змінювалася, а при поєднаній патології – зменшувалася на 44,4 %.

©О. В. Денефіль, С. М. Чарнош, 2022

**Development of oxidative stress in different experimental models of hypothyroidism in immature rats****O. V. Denefil, S. M. Charnosh**

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: denefil@tdmu.edu.ua

**Summary.** Hypothyroidism is one of the common pathologies in the practice of endocrinologist. Autoimmune thyroiditis and alimentary iodine deficiency are the causes of hypothyroidism. Hypothyroidism is especially dangerous in children. An experiment study the pathology of the disease. Today there are several models of experimental hypothyroidism: surgical removal of the thyroid gland or thyrostatics using (thiourea derivatives – propylthiouracil, metamazole, mercazole, thyroperoxidase blockers – thiamazole), per os for 1–8 weeks.

**The aim of the study** – to investigate the processes of lipid peroxidation in immature rats in the simulation of hypothyroidism by thyroidectomy, mercazole using and a combination of both methods.

**Materials and Methods.** The experiments performed on 75 white sexually immature male rats aged 1.5–2.0 months of 3 groups. Group 1 – hypothyroidism was induced by mercazole (75 mg/kg of body weight for 14 days), group 2 – by thyroidectomy, group 3 – by the combination of the first two methods. Serum levels of diene conjugates (DC), TBA-active products, superoxide dismutase (SOD) and catalase activity were determined.

**Results.** The results of the examination of rats indicate that each of the proposed methods can achieve a deep hypothyroid state. The efficiency of expression of hypothyroidism models for lipid peroxidation processes: thyroidectomy (51.2 %) → mercazole (76.8 %) → thyroidectomy + mercazole (119.5 %). In our experiments, a compensatory increase in SOD activity was noted. Changes in the increase in SOD activity were as follows: thyroidectomy + mercazole (1.6 times) → mercazole (2.6 times) → thyroidectomy (3.2 times). Catalase activity changed ambiguously: in thyroidectomy it significantly increased 2.6 times, in feeding mercazole did not change significantly, and in combined pathology – decreased by 44.4 %.

**Conclusions.** 1. Thyroidectomy, mercazole using and its combination are reliable methods of inducing hypothyroidism in immature rats. As the hypothyroid state increases, these methods can be presented in the following order: thyroidectomy → mercazole → thyroidectomy

**Висновки.** Тиреоїдектомія, вплив мерказолілу і поєднання цих впливів є надійними методами викликання гіпофункції щитоподібної залози у статевонезрілих щурів. За наростанням гіпотиреоїдного стану ці методи можна представити в такому порядку: тиреоїдектомія → годування мерказолілом → тиреоїдектомія + годування мерказолілом. При гіпотиреозі активуються процеси пероксидного окиснення ліпідів наступним чином: тиреоїдектомія → годування мерказолілом → тиреоїдектомія + годування мерказолілом. У відповідь на тиреоїдну патологію компенсаторно зростає супероксиддисмутазна активність крові наступним чином: тиреоїдектомія + годування мерказолілом → годування мерказолілом → тиреоїдектомія.

**Ключові слова:** гіпотиреоз; статевонезрілі щури; експеримент.

## ВСТУП

Однією серед поширених патологій у практиці лікаря-ендокринолога є гіпофункція щитоподібної залози [1–3]. Причинами гіпотиреозу є аутоімунний тиреоїдит та аліментарний дефіцит йоду. Експерти вважають, що гіпотиреоз вражає до 8 % хворих населення планети, а ще 10–12 % людей можуть мати не діагностовану недостатність щитоподібної залози і не отримувати адекватного лікування [1, 3]. Особливо небезпечним є гіпотиреоз у дітей.

У пацієнтів, які страждають від гіпотиреозу, якість життя значно погіршується і підвищується ризик виникнення передчасної смерті [1, 4].

Розрізняють первинний гіпотиреоз, що виникає внаслідок ушкодження щитоподібної залози і вторинний – внаслідок ушкодження гіпофіза і/або гіпоталамуса. Найчастіше лікарі стикаються з первинним гіпотиреозом, а близько 5 % пацієнтів мають гіпотиреоз, зумовлений іншими причинами [1, 2, 5]. В Україні є понад 100 тис. пацієнтів із гіпотиреозом, а середня поширеність захворювання становить 250 випадків на 1 100 000 населення [6]. Для порівняння, в Європі поширеність гіпотиреозу серед населення становить 0,2–5,3 % [1, 7], а в США (дані NHANES) – 3,7 % [8].

Гіпотиреоз супроводжується появою слизового набряку дерми та слизових оболонок, дефіцитом макроергів, іонів калію в клітинах, активацією пероксидного окиснення ліпідів та ушкодженням мембран [9, 10].

Для повнішого вивчення патології захворювання використовують експеримент. На сьогодні існує декілька моделей експериментального гіпотиреозу: оперативне видалення щитоподібної залози або введення тиреостатиків (похідних тіосечовини – пропілтіоурацил [11], метамазол [12], мерказоліл [13], блокаторів тиреопероксидази – тіамазол), per os протягом 1–8 тижнів. Кожним із цих способів можна досягти гіпотиреоїдного стану, глибина якого визна-

+ mercazolyl. 2. In hypothyroidism, the processes of lipid peroxidation activated as follows: thyroidectomy → mercazolyl → thyroidectomy + mercazolyl. In response to thyroid pathology, the superoxide dismutase activity of the blood compensatory increases: thyroidectomy + mercazolyl → mercazolyl → thyroidectomy.

**Key words:** hypothyroidism; immature rats; experiment.

чатиметься тривалістю післяопераційного періоду або величиною дози тиреостатика.

**Метою дослідження** було вивчити процеси пероксидного окиснення ліпідів у статевонезрілих щурів при моделюванні гіпотиреозу шляхом тиреоїдектомії, введення мерказолілу та поєднання обидвох методів.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Досліди виконано на 75 білих статевонезрілих щурах-самцях віком 1,5–2,0 місяці, яких поділили на 3 групи. У першій групі гіпотиреоз викликали за допомогою мерказолілу, в другій – шляхом тиреоїдектомії, у третій – комбінацією перших двох методів.

За оцінки критерію глибини гіпотиреоїдного стану було взято наступні показники: частоту серцевих скорочень, ректальну температуру та об'єм поглинутого кисню. Їх визначали двічі – до впливу на щитоподібну залозу і на 14-ту добу з початку моделювання гіпотиреозу. Частоту серцевих скорочень підраховували на електрокардіограмах, ректальну температуру вимірювали електричним медичним термометром, поглинання кисню визначали у спеціально змонтованій респіраційній камері. Визначали у сироватці крові вміст дієнових кон'югатів (ДК), ТБК-активних продуктів, супероксиддисмутази (СОД) і каталазну активності [14–16, 17].

Мерказолілову модель гіпотиреозу створювали шляхом згодовування тваринам синтетичного тиреостатику („Здоров'я”, Україна) у дозі 75 мг/кг маси тіла протягом 14-ти днів. Величину дози і тривалість годування запозичено з наукових джерел і уточнено в нашій лабораторії [18]. При виборі дози ми враховували дані літератури, що статевонезрілі щури менш чутливі до антитиреоїдних препаратів, ніж дорослі. Показано, що для досягнення однакового ефекту зниження концентрації антитиреоїдних гормонів у крові для статевонезрілих щурів потрібно

було 14 діб від початку годування мерказолілом, а у дорослих щурів – 9 діб [19].

Тваринам другої групи здійснювали оперативне видалення щитоподібної залози. Тваринам третьої групи видаляли щитоподібну залозу і щоденно протягом 14-ти діб, починаючи з дня операції згодували мерказоліл у дозі 75 мг/кг маси тіла.

Оперативні втручання і забій тварин проводили шляхом внутрішньочеревного введення тіопенталу натрію. Всі експериментальні дослідження проводили відповідно до принципів біоетики, що викладені у Гельсінській декларації та Законі України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759–VI від 15.12.2009).

Результати експериментів були піддані статистичному аналізу за допомогою параметричних методів. Різницю між середніми величинами вважали достовірною  $p \leq 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Порівняльну характеристику моделей гіпотиреозу, які ми створили, подано у таблиці 1.

Результати обстеження щурів у початковому стані й на 14-у добу гіпотиреозу свідчать про те, що кожний із запропонованих способів впливу на щитоподібну залозу можна досягти глибокого гіпотиреоїдного стану. Зміни частоти серцевих скорочень, ректальної температури і поглинання кисню були односпрямованими в усіх трьох групах статевозрілих тварин, але вираження їх було різним.

Так, частота серцевих скорочень зменшилася найбільшою мірою при поєднанні тиреоїдектомії

та годування мерказолілом, що було достовірно менше порівняно з іншими експериментальними групами. Зміни ректальної температури при різних моделях гіпотиреозу не відрізнялися достовірно. Споживання ж кисню виявилось найменшим у двох групах, яким згодували мерказоліл.

За ефективністю вираження впливу на щитоподібну залозу такі (в порядку наростання глибини гіпотиреоїдного стану): тиреоїдектомія → годування мерказолілом → тиреоїдектомія + годування мерказолілом. Можливо меншу ефективність тиреоїдектомії можна пояснити не повністю видаленою щитоподібною залозою під час операції, коли ще залишалися її частинки. Компенсаторна гіперплазія тканини щитоподібної залози, що залишилася, зменшувала розвиток і, відповідно, прояви гіпотиреозу. При поєднанні тиреоїдектомії і застосуванні мерказолілу зміни показників були найвагомішими.

При аналізі показників пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантів виявлено наступне (табл. 2).

За ефективністю вираження моделей гіпотиреозу на процеси пероксидного окиснення ліпідів такі: тиреоїдектомія (51,2 %) → годування мерказолілом (76,8 %) → тиреоїдектомія + годування мерказолілом (119,5 %). У наших експериментах відмічено компенсаторне зростання СОД активності. Зміни наростання СОД активності виявилися такі: тиреоїдектомія + годування мерказолілом (у 1,6 раза) → годування мерказолілом (в 2,6 раза) → тиреоїдектомія (у 3,2 раза). Каталазна активність змінювалася

**Таблиця 1.** Характеристика трьох моделей гіпотиреозу ( $M \pm m$ )

Серія	Показник		
	частота серцевих скорочень, уд./хв	ректальна температура, °C	об'єм поглинутого кисню, мл/(кг·хв)
Контроль (n=13)	572±5	38,7±0,1	10,5±0,4
Мерказоліл (n=13)	450±8 $p < 0,001$	37,6±0,1 $p < 0,01$	7,2±0,2 $p < 0,001$
Тиреоїдектомія (n=13)	468±10 $p < 0,001$	37,5±0,1 $p < 0,001$	8,2±0,3 $p < 0,001$
Тиреоїдектомія + мерказоліл (n=13)	403±11 $p < 0,001$	37,3±0,1 $p < 0,001$	7,1±0,2 $p < 0,001$

**Таблиця 2.** Зміни показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантів при різних моделях гіпотиреозу ( $M \pm m$ )

Серія	Показник			
	ДК, ум. од./мл	ТБК-активні продукти, мкмоль/л	СОД, ум. од./мл	каталаза, мкат/л
Контроль (n=13)	0,82±0,01	2,03±0,07	0,16±0,01	0,18±0,01
Мерказоліл (n=13)	1,45±0,01 $p < 0,001$	2,78±0,06 $p < 0,001$	0,41±0,02 $p < 0,001$	0,23±0,02 $p < 0,001$
Тиреоїдектомія (n=13)	1,24±0,02 $p < 0,001$	2,32±0,08 $p < 0,001$	0,52±0,02 $p < 0,001$	0,47±0,02 $p < 0,001$
Тиреоїдектомія + мерказоліл (n=13)	1,80±0,03 $p < 0,001$	2,92±0,07 $p < 0,001$	0,26±0,03 $p < 0,001$	0,10±0,02 $p < 0,001$

неоднозначно: при тиреоїдектомії вона достовірно збільшувалася у 2,6 рази, при годуванні мерказолілом достовірно не змінювалася, а при поєднаній патології – зменшувалася на 44,4 %.

**ВИСНОВКИ** 1. Тиреоїдектомія, вплив мерказолілу і поєднання цих впливів є надійними методами викликання гіпофункції щитоподібної залози у статевонезрілих щурів. За наростанням гіпотиреоїдного стану ці методи можна представити в такому по-

ряду: тиреоїдектомія → годування мерказолілом → тиреоїдектомія + годування мерказолілом.

2. При гіпотиреозі активуються процеси пероксидного окиснення ліпідів наступним чином: тиреоїдектомія → годування мерказолілом → тиреоїдектомія + годування мерказолілом. У відповідь на тиреоїдну патологію компенсаторно зростає супероксиддисмутазна активність крові наступним чином: тиреоїдектомія + годування мерказолілом → годування мерказолілом → тиреоїдектомія.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Chiovato L. hypothyroidism in context: where we've been and where we're going / L. Chiovato, F. Magri, A. Carle // *Adv. Ther.* – 2019. – No. 36 (Suppl. 2). – P. 47–58.
2. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism / P. Taylor, D. Albrecht, A. Scholz [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2018. – No. 5 (14). – P. 301–316.
3. Hennessey J. Subclinical hypothyroidism: a historical view and shifting prevalence / J. Hennessey, R. Espaillet // *Int. J. Clin. Pract.* – 2015. – No. 7 (69). – P. 771–782.
4. Lage M. J. Hypothyroidism treatment among older adults: evidence from a claims database / M. Lage, R. Espaillet, J. Vora, Z. Hepp // *Adv. Ther.* – 2020. – 37, No. 5. – P. 2275–2287.
5. Biondi B. Subclinical hypothyroidism: a review / B. Biondi, A. Cappola, D. Cooper // *JAMA.* – 2019. – No. 2 (322). – P. 153–160.
6. Raduchich O. Subclinical hypo- and hyperthyroidism. It should be observed or treated / O. Raduchich // *Ukrainian Medical Journal.* – 2019. – No. 2 (1). – P. 66–68.
7. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis / A. Garmendia Madariaga, S. Santos Palacios, F. Guillen-Grima, J. C. Galofre // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – No. 3 (99). – P. 923–931.
8. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / J. G. Hollowell, N. W. Staehling, W. D. Flanders [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – No. 2 (87). – P. 489–499.
9. Hypothyroidism and the Heart / M. Udovcic, R. Pena, B. Patham [et al.] // *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* – 2017. – No. 2 (13). – P. 55–59.
10. Jeddi S. Effects of ischemic postconditioning on the hemodynamic parameters and heart nitric oxide levels of hypothyroid rats / S. Jeddi, J. Zaman, A. Ghasemi // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2015. – No. 2 (104). – P. 136–143.
11. Tomczyk T. Experimental hypothyroidism raises brain kynurenic acid – Novel aspect of thyroid dysfunction / T. Tomczyk, E. Urbanska // *Eur. J. Pharmacol.* – 2020. – No. 883. – P. 173363.
12. Both experimental hypothyroidism and hyperthyroidism increase cardiac irisin levels in rats / E. Atici, E. Menevse, A. Baltaci, R. Mogulkoc // *Bratisl Lek Listy.* – 2018. – No. 1 (119). – P. 32–35.
13. Потіха Н. Я. Обмін ацетилхоліну в міокарді статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом / Н. Я. Потіха, В. В. Файфура // *Клін. та експер. патол.* – 2004. – № 2 (3). – С. 35–36.
14. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // *Лабораторное дело.* – 1983. – № 3. – С. 33–35.
15. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // *Лабораторное дело.* – 1989. – № 7. – С. 8–10.
16. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Сокей // *Лабораторное дело.* – 1985. – № 11. – С. 678–681.
17. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // *Лабораторное дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–19.
18. Потіха Н. Я. Співвідношення між холінергічною і адренергічною регуляцією серцевого ритму у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом / Н. Я. Потіха // *Клін. та експер. патол.* – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 55–58.
19. Громакова І. А. Вікові особливості перебігу експериментального гіпотиреозу у щурів / І. А. Громакова, С. У. Зільберман, О. О. Коноваленко // *Фізіол. ж.* – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 80–86.

## REFERENCES

1. Chiovato L, Magri F, Carle A. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl 2): 47-58. DOI: 10.1007/s12325-019-01080-8.
2. Taylor P, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus J, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5): 301-16. DOI: 10.1038/nrendo.2018.18.
3. Hennessey J, Espallat R. Subclinical hypothyroidism: a historical view and shifting prevalence. *Int J Clin Pract.* 2015;69(7): 771-82. DOI: 10.1111/ijcp.12619.
4. Leng O, Razvi S. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res.* 2019;12: 2. DOI: 10.1186/s13044-019-0063-3.
5. Biondi B, Cappola AR, Cooper D. Subclinical hypothyroidism: a review. *JAMA.* 2019;322(2): 153-60. DOI: 10.1001/jama.2019.9052.
6. Raduchich O. Subclinical hypo- and hyperthyroidism. It should be observed or treated. *Ukrainian medical journal.* 2019;2(1): 66-8.
7. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillen-Grima F, Galofre JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3): 923-31. DOI: 10.1210/jc.2013-2409.
8. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2): 489-99. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8182.
9. Udovcic M, Pena R, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2017;13(2): 55-9. DOI: 10.14797/mdcj-13-2-55.
10. Jeddi S, Zaman J, Ghasemi A. Effects of ischemic postconditioning on the hemodynamic parameters and heart nitric oxide levels of hypothyroid rats. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(2): 136-43. DOI: 10.5935/abc.20140181.
11. Tomczyk T, Urbanska E. Experimental hypothyroidism raises brain kynurenic acid - Novel aspect of thyroid dysfunction. *Eur J Pharmacol.* 2020;883: 173363. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173363.
12. Atici E, Menevse E, Baltaci AK, Mogulkoc R. Both experimental hypothyroidism and hyperthyroidism increase cardiac irisin levels in rats. *Bratisl Lek Listy.* 2018;119(1): 32-5. doi: 10.4149/BLL\_2018\_007.
13. Fun H, Fayfura B. Metabolism of acetylcholine in the myocardium of immature rats with experimental hypothyroidism. *Klin ta eksperym patol.* 2004;2: 35-6. Ukrainian.
14. Gavrilov V, Mishkorudnaya M. Spectrophotometric determination of the content of lipid hydroperoxides in blood plasma. *Lab delo.* 1983;3: 33-5. Russian.
15. Korobeynikova E. Modification of the determination of LPO products in the reaction with thiobarbituric acid. *Lab delo.* 1989;7: 8-10. Russian.
16. Cheviri S, Chaba I, Sokei Y. The role of superoxide dismutase in the oxidative processes of the cell and a method for its determination in biological materials. *Lab delo.* 1985;11: 678-81. Russian.
17. Korolyuk M, Ivanova L, Mayorova I, Tokarev V. Method for determining catalase activity. *Lab delo.* 1988;1: 16-9. Russian.
18. Potikha N. The relationship between cholinergic and adrenergic regulation of heart rate in immature rats with experimental hypothyroidism. *Klin ta eksperym. patol.* 2004;3: 55-8. Ukrainian.
19. Hromakova I, Zilberman S, Konovalenko O. Age features of experimental hypothyroidism in rats. *Fiziol. zh.* 2002;1(48): 80-6. Ukrainian.

УДК 611-018.46-032:611-013.8]-076-092.9  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12970

О. М. Загричук, І. Р. Палій, А. І. Довгалюк, С. Б. Крамар, Г. Й. Лавренчук

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

## ЦИТОГЕНЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ІЗ ПУПОВИНИ ЩУРІВ, КУЛЬТИВОВАНИХ *IN VITRO*

Цитогенетичне дослідження мезенхімальних стовбурових клітин із пуповини щурів, культивованих *in vitro*

О. М. Загричук, І. Р. Палій, А. І. Довгалюк, С. Б. Крамар, Г. Й. Лавренчук

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

**Резюме.** Результати преклінічних наукових досліджень та клінічних випробувань свідчать про високу ефективність використання стовбурових клітин для відновлення уражених патологією структур організму. Важливою умовою отримання високоякісного клітинного матеріалу для регенеративної медицини є підтримання цитогенетичної стабільності культури стовбурових клітин *in vitro*.

**Мета дослідження** – цитогенетично проаналізувати культуру клітин пуповинних канатиків ембріонів щурів на різних пасажах культивування та оцінити стабільність каріотипу культивованих стовбурових клітин.

**Матеріали і методи.** Для отримання мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) використовували пуповинні канатики щурів лінії Wistar Rattus norvegicus Berkenhout. Аналіз проводили протягом 1–8 пасажів. Метафазні пластинки отримували за модифікованою стандартною методикою каріотипування. Після тригодинного інкубування у  $10^{-7}$  М розчині колхіцину, здійснювали трипсинізацію матеріалу. Далі фермент нейтралізували кондиційним середовищем і до клітин додавали теплий гіпотонічний розчин KCl (0,075 М). Матеріал фіксували оцтовим метанолом (1:3) на танучому льоді. Фіксатор замінювали трічі, потім суспензію клітин розкапували на холодні вологі предметні скельця. Зразки фарбували розчином Романовського – Гімзи. Цитогенетичний аналіз МСК проводили на 30 метафазних пластинках на кожному пасажі. В отриманих зразках виявляли кількісні порушення хромосомного набору (анеуплоїдію (АП), поліплоїдію (ПП)) та підраховували кількість клітин з мікроядрами (МЯ), мітотичний індекс (МІ). Частоту прояву АП, ПП та МЯ вираховували на 500 клітин (у %).

**Результати.** При дослідженні МСК пуповини щурів вже на перших пасажах виявлено поодинокі порушення в хромосомному наборі, такі, як АП та ПП. Кількість клітин із цитогенетичними аномаліями поступово зростала із збільшенням тривалості культивування, однак відсоток клітин з нормальним каріотипом не зменшився до восьмого пасажу більше ніж на 10 %. Відсоток АП на перших двох пасажах зростав від 1,5 до 1,9 %. При подальшому

©О. М. Загричук та ін., 2022

Cytogenetic research of mesenchymal stem cells from rat umbilical cord in cultivated *in vitro*

O. M. Zahrychuk, I. R. Palii, A. I. Dovhalyuk, S. B. Kramar, H. Y. Lavrenchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: dovghalyuk@tdmu.edu.ua

**Summary.** The results of preclinical researches and clinical trials indicate the high efficiency of the use of stem cells to restore pathologically affected body structures. To obtain high-quality cellular material for regenerative medicine, the important condition is to maintain the cytogenetic stability of stem cell culture *in vitro*.

**The aim of the study** – cytogenetic analysis of the culture of umbilical cord cells of rat embryos at different passages of cultivation and assessment of the karyotype stability of cultivated stem cells.

**Materials and Methods.** To obtain mesenchymal stem cells (MSCs), the umbilical cords of Wistar Rattus norvegicus Berkenhout rats were used. The analysis was performed during 8 passages. Metaphase plates were obtained by a modified standard karyotyping technique. After three hours of incubation in  $10^{-7}$  M colchicine solution, trypsinization of the material was performed. Next, the enzyme was neutralized with conditioned medium and warm hypotonic KCl solution (0.075 M) was added to the cells. The material was fixed with acetic methanol (1:3) on melting ice. The fixing solution was replaced three times, then the cell suspension was dripped onto cold wet slides. The samples were stained with Romanowski-Gimza solution. Cytogenetic analysis of MSC was performed on 30 metaphase plates at each passage. Quantitative abnormalities of the chromosome set (aneuploidy (AP), polyploidy (PP)) were detected in the obtained samples and the number of cells with micronuclei (MN) and mitotic index (MI) were counted. The frequency of AP, PP and MN was calculated per 500 cells (in %).

**Results.** In the study of MSC of the rat umbilical cord in the first passages single disorders in the chromosomal set, such as AP and PP were revealed. The number of cells with cytogenetic abnormalities gradually increased with increasing duration of cultivation, but the percentage of cells with normal karyotype did not decrease until the eighth passage by more than 10 %. The percentage of AP in the first two passages was increasing from 1.5 % to 1.9 %. With further cultivation to 6 passages, the level of AP increased almost 3 times. Over the next two passages, the number

культивуванні до 6 пасажу рівень АП зріс майже в 3 рази. За два наступних пасажі кількість АП майже не змінилася. На перших двох пасажах відсоток ПП був мінімальний – 1,1–1,3 %. До шостого пасажу відзначали підвищення кількості таких клітин у 2,8 %. При культивуванні до восьмого пасажу подвоєння числа хромосом зросло ще в 1,1 рази. У першому пасажі в культурі МСК був зареєстрований дуже малий відсоток МЯ ( $\approx 0,2$  %). При продовженні пасажування їхня кількість зросла на 2,9 %. Мітотичний індекс МСК зростав з першого до п'ятого пасажу з 3,9 до 4,8 %. З кожним наступним пасажем мітотичний потенціал клітин знижувався і до завершення аналізованого періоду культивування становив 3,1 %.

**Висновки.** Аналіз каріотипу клітин пуповини щурів за підібраних умов культивування показав незначне зростання відсотка АП та ПП. Також спостерігали низький відсоток клітин з мікроядрами. Отже, на ранніх пасажах дану клітинну лінію можна безпечно використовувати з терапевтичною метою для лікування змодельованих патологій у щурів.

**Ключові слова:** мезенхімальні стовбурові клітини; цитогенетичне дослідження; анеуплоїдія; поліплоїдія.

## ВСТУП

Дослідження стабільності геному стовбурових клітин набуває все більшої актуальності у зв'язку з активним розвитком клітинних технологій та перспектив їх застосування в різних галузях медицини [1, 2]. У процесі культивування при збільшенні кількості пасажів в активно проліферуючих клітинах можуть виникати спонтанні мутації, що призводять або до втрати їхньої життєздатності, або до формування аномальних клітинних клонів. Цитогенетичні порушення (зміни хромосомного набору *de novo*) спричиняють неправильне функціонування геному, що може призвести, у тому числі, й до їх пухлинної трансформації [1, 3–6].

У літературних джерелах зустрічаються суперечливі дані щодо можливостей збереження стабільності каріотипу клітинних ліній *in vitro*. Отже, питання щодо підтримання генетичної стабільності культури клітин поза організмом залишається важливим, оскільки має як теоретичне, так і практичне значення.

**Метою дослідження** було цитогенетично проаналізувати культуру клітин пуповинних канатиків ембріонів щурів на різних пасажах культивування та оцінити стабільність каріотипу культивованих стовбурових клітин.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Маніпуляції із тваринами проводили з дотриманням вимог етики медичних і біологічних досліджень у відповідності до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) ETS N 123 та вимог «Guide for the care and use of laboratory animals» National Academy Press, USA, 1996 (Осло, 2017).

of APs has hardly changed. In the first two passages, the percentage of PP was minimal – 1.1–1.3 %. Till the sixth passage, there was an increase in the number of such cells by 2.8 %. When cultivated to the eighth passage, the doubling of the number of chromosomes increased 1.1 times. At the first passage in the culture of MSC a very small percentage of MN ( $\approx 0.2$  %) was registered. As the passages continued, the MN number increased by 2.9 %. The MSC's mitotic index was rising from 3.9 to 4.8 % from the first to the fifth passage. With each subsequent passage, the mitotic potential of the cells decreased and by the end of the analyzed cultivation period it was 3.1 %.

**Conclusions.** Karyotyping the rat umbilical cord cells under the selected cultivation conditions showed a slight increase in the percentage of AP and PP. A low percentage of micronuclear cells was also observed. Therefore, in early passages this cell line can be safely used for therapeutic purposes for the treatment of simulated pathologies in rats.

**Key words:** mesenchymal stem cells; cytogenetic study; aneuploidy; polyploidy.

Для отримання МСК використовували пуповинні канатики плодів самок щурів лінії Wistar Rattus norvegicus Berkenhout. Евтаназію проводили на 20-му дні гестації із використанням тіопенталу. Для отримання життєздатних МСК дисоціацію клітинної маси здійснювали за стандартною методикою у власній модифікації [7]. Клітинний матеріал культивували в  $\text{CO}_2$  інкубаторі за температури  $37^\circ\text{C}$  та концентрації  $\text{CO}_2$  – 5 %. Візуальну оцінку формування моношару здійснювали за допомогою інвертованого мікроскопа Delta Optical NIB-100. Пересів клітин проводили після досягнення культурою 90 % конфлюенту.

Отримання метафазних пластинок з МСК здійснювали за модифікованою стандартною цитогенетичною методикою [8] протягом 1–8 пасажів. Процедура проводили на 3, 4 та 5 доби, коли клітинна популяція досягала логарифмічної фази росту. Після інкубування клітин протягом 3 год у  $10^{-7}$  М розчині колхіцину при  $37^\circ\text{C}$  здійснювали трипсинізацію матеріалу впродовж 10 хв у  $\text{CO}_2$ -інкубаторі при  $37^\circ\text{C}$ . Далі фермент нейтралізували кондиційним середовищем і до клітин додавали теплий гіпотонічний розчин KCl (0,075 М) та інкубували ще 20 хв. Фіксацію матеріалу здійснювали сумішшою оцтової кислота:метанол (у співвідношенні 1:3) на танучому льоді протягом 10 хв. Фіксатор замінювали тричі, потім суспензію клітин розкапували на холодні вологі предметні скельця. Зразки фарбували розчином Романовського – Гімзи («Merck», Німеччина). Цитогенетичний аналіз клітинної культури проводили на 30 метафазних пластинках на кожному пасажі. Досліджували метафазні клітини за допомогою мікроскопа лабораторного класу Nikon Eclipse Ci-E (Японія).

В отриманих зразках виявляли кількісні порушення хромосомного набору (анеуплоїдію (АП), поліплоїдію (ПП)) та підраховували кількість клітин з мікроядрами (МЯ), мітотичний індекс (МІ). Частоту прояву АП, ПП та МЯ вираховували на 500 клітин (у %).

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення Excel (Microsoft, США).

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Цитогенетичний аналіз МСК пуповини щурів виявив, що диплоїдний набір налічує 42 хромосоми

(рис. 1). У каріотипі виділяють 7 пар метацентричних, 3 – субметацентричних та 10 субтело- й акроцентричних пар аутомом. Обидві статеві хромосоми акроцентричні, середнього розміру. Отримані результати каріотипування клітин щурів узгоджуються з даними інших дослідників [9, 10].

Незважаючи на великий відсоток клітин із нормальним каріотипом, ми виявили також такі порушення в хромосомному наборі як АП та ПП (рис. 2). Ці зміни характерні вже з першого пасажу. Результати цитогенетичних досліджень представлено в таблиці.

Серед усіх протестованих зразків кількість клітин із нормальним каріотипом до восьмого пасажу змен-

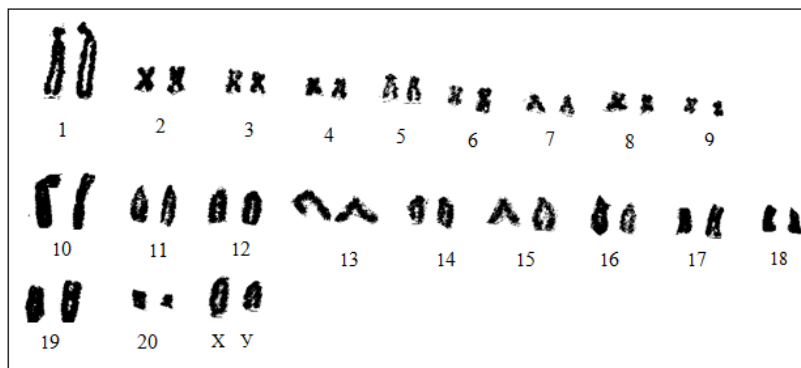


Рис. 1. Нормальний каріотип *Rattus norvegicus* Berkenhout.  $\times 2000$ .

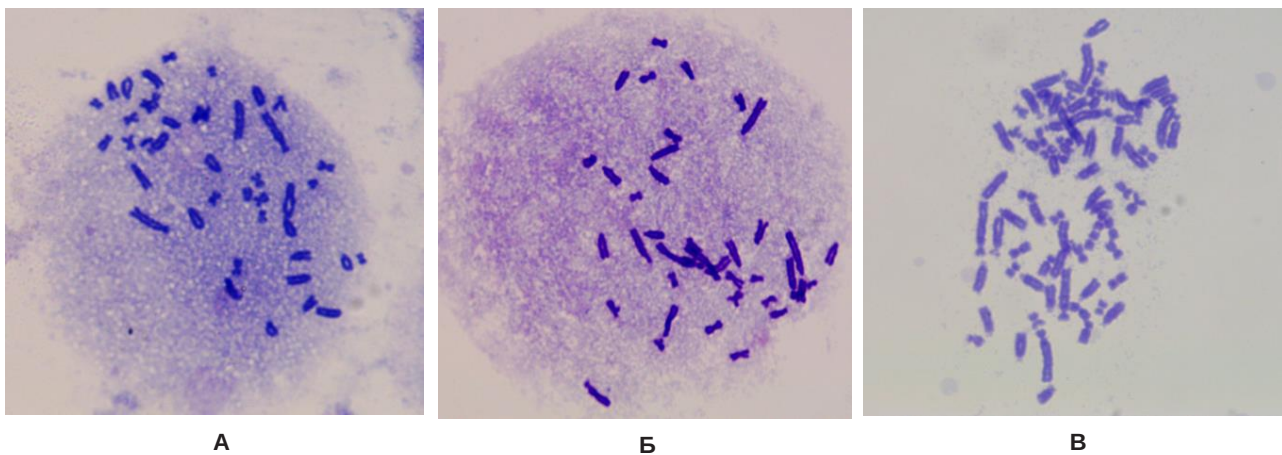


Рис. 2. Мікрофотографії метафазних пластинок культури клітин пуповини щура: а) нормальний каріотип,  $n=42$ ; б) анеуплоїдія,  $n=38$ ; в) поліплоїдія,  $n=84$ . Забарвлення за Романовським – Гімзою.  $\times 1000$ .

Таблиця. Результати цитогенетичного аналізу мезенхімальних стовбурових клітин із пуповини щурів I–VIII пасажів, %

№ пасажу	Клітини з нормальним каріотипом, %	Анеуплоїдія, %	Поліплоїдія, %	Клітини з мікроядрами, %	Мітотичний індекс, %
I	97,4 $\pm$ 1,4	1,5 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,1	3,7 $\pm$ 0,4
II	96,8 $\pm$ 1,4	1,9 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,1	4,6 $\pm$ 0,4
III	94,7 $\pm$ 1,3	3,2 $\pm$ 0,3	2,1 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,2	4,5 $\pm$ 0,4
IV	93,8 $\pm$ 1,3	3,8 $\pm$ 0,4	2,4 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,2	4,5 $\pm$ 0,5
V	92,8 $\pm$ 1,3	4,1 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,3	5,1 $\pm$ 0,5
VI	91,1 $\pm$ 1,2	5,2 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 0,4	2,1 $\pm$ 0,4	3,8 $\pm$ 0,4
VII	90,7 $\pm$ 1,2	5,4 $\pm$ 0,5	3,9 $\pm$ 0,4	2,8 $\pm$ 0,5	3,5 $\pm$ 0,4
VIII	90,0 $\pm$ 1,2	5,9 $\pm$ 0,5	4,1 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,3

шилась на 10 %, за рахунок зростання випадків АП та ПП. Відсоток анеуплоїдних клітин збільшився до 5,9 %. Рівень АП на перших двох пасажах був мінімальним (1,5–1,9 %). При подальшому культивуванні до 6 пасажу, порівняно з першим, рівень АП зріс майже в 3,5 рази. За два наступних пасажі відсоток анеуплоїдних клітин зростав значно повільніше.

У популяції МСК з I до VIII пасажу також спостерігали кратне збільшення числа хромосом (ПП). На I та II пасажі відсоток поліплоїдних клітин був мінімальний – 1,1–1,3 %. Протягом III–VI пасажу спостерігалось поступове підвищення кількості таких клітин в 2,8 рази. При подальшому культивуванні до VIII пасажу подвоєння числа хромосом зросло ще майже в 2 рази.

Для додаткової оцінки цитогенетичних змін культури клітин із пуповини щурів був проведений МЯ-тест. У результаті культивування культури МСК вже з I пасажу були виявлені МЯ ( $\approx 0,2$  %). При продовженні пасажування їхня кількість зросла на 2,9 %. Однак такі показники не перевищують нормальний, який для ссавців становить від 2,9 до 4,1 % [11].

Мітотичний індекс зростав з I до V пасажу з 3,9 до 4,8 %. При чому на III та IV пасажі, за винятком незначної похибки, зберігалось однакове значення МІ. З кожним наступним пасажем мітотичний потенціал клітин знижувався і до завершення аналізованого періоду культивування становив 3,1 %.

За даними літератури в щурів лінії *Rattus norvegicus* диплоїдний набір становить 42 хромосоми (Karyotypes of the mammals, 2014). В каріотипі виділяють 7 пар метацентричних хромосом, 2 – субтелоцентричних, 3 – субтелоцентричних та 9 акроцентричних пар. Статеві хромосоми акроцентричні. X хромосома акроцентрична середнього розміру, а Y – найменша акроцентрична та найменша з усього набору хромосом (Karyotypes of the mammals, 2014). Також є повідомлення про варіації в центромерній ділянці у деяких аутозомах та X-хромосомі [13].

При культивуванні *in vitro* не вдається повністю відтворити умови існування клітин в організмі, і вже на початкових етапах вирощування ізольованих клітин можливе зниження їхньої життєдіяльності та поява спонтанних мутацій. Цитогенетичні аномалії неминуче накопичуються в клітинних культурах *in vitro*, оскільки клітини *ex vivo* позбавлені захисної дії імунної системи, яка в організмі регулярно виявляє мутовані клітини та елімінує їх. Вважається, що підвищення хромосомної нестабільності

в клітинах, культивованих *in vitro*, пов'язане як із нагромадженням генетичних помилок, так і зі зниженням чутливості клітин до ростових сигналів [12]. Поліплоїдизація може спричинитися порушеннями в проходженні природних фаз мітозу та цитокінезу, або внаслідок злиття двох клітин, що більш характерно для культивованих клітин [11].

Виявлена у наших експериментах цитогенетична нестабільність була незначною (АП зросла до 5,9 %, а ПП – до 4,1%). У роботах деяких інших науковців зазначені дещо вищі темпи цитогенетичних змін у соматичних клітинах ссавців (відсоток АП складав від 4,4 % до 12,2 % а ПП – від 3,3 % до 5,6 %) [3, 4, 6, 13].

При дослідженні метафазних пластинок МСК відзначали незначний відсоток клітин із мікроядрами. МЯ є ознакою патологічних утворень, пов'язаних з появою структурних змін у хромосомах або з порушенням їх кількісного набору. МЯ можуть спостерігатися в будь-яких клітинах проліферуючої тканини [14]. Найчастіше для ссавців вони становлять від 2,9 до 4,1 % [11]. Тож отримані показники не перевищують нормальні значення.

Проведений цитогенетичний аналіз культивованих МСК пуповини щурів показав, що отримані відсоткові значення аномалій каріотипу не перевищують рівень спонтанного мутагенезу, характерного для культивованих *in vitro* соматичних клітин ссавців [3]. Отже, дана клітинна лінія може бути безпечно використана на ранніх пасажах як засіб клітинної терапії для корекції змодельованих патологій у щурів.

## ВИСНОВКИ

1. У результаті цитогенетичного дослідження культури мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин з пуповини щурів упродовж 8 пасажів виявили збільшення кількості хромосомних порушень. Відсоток анеуплоїдних клітин зріс із 2,3 до 5,9 %, а поліплоїдних – від 1,1 до 4,1 %.

2. З I до VIII пасажу спостерігалось поступове збільшення кількості клітин з мікроядрами від 0,2 до 3,1 %. Мітотичний індекс з I до VIII пасажу зріс на 1,4 %, але в подальшому, до VIII пасажу, знизився на 2 %.

3. Зважаючи на незначні зміни в хромосомному наборі досліджуваних МСК, дану клітинну лінію на ранніх пасажах можна безпечно використовувати як терапевтичний засіб для лікування змодельованих патологій у щурів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Chromosomal stability of mesenchymal stromal cells during in vitro culture / B. G. Stultz, K. McGinnis, E. E. Thompson [et al.] // *Cytotherapy*. – 2016. – Vol. 18, No. 23. – P. 336–343.
2. Liver injury associated with acute respiratory distress syndrome and the prospects of mesenchymal stromal cells therapy for liver failure / O. Redko, A. Dovgalyuk, A. Dovbush [et al.] // *Cell and Organ Transplantation*. – 2021. – Vol. 9, No. 2. – P. 136–142.
3. Яцишина А. П. Генетична нестабільність клітин ссавців in vitro / А. П. Яцишина // *Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів*. – 2010. – № 8. – С. 165–178.
4. Сравнительный цитогенетический анализ стромальных клеток костного мозга на различных пассажах у крыс линии WISTAR / Е. А. Омельченко, В. Е. Кульшин, Е. С. Зарубенко [и др.] // *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. – 2011. – № 4. – С. 55–59.
5. Multipotent mesenchymal stromal cell therapy and risk of malignancies / F. Casiraghi, G. Remuzzi, M. Abbate [et al.] // *Stem Cell Rev*. – 2013. – Vol. 9. – P. 65–79.
6. Мазуркевич А. Й. Цитогенетичний аналіз культури клітин жирової тканини щурів на ранніх пасажах / А. Й. Мазуркевич, В. В. Ковпак, О. С. Ковпак // *Український часопис ветеринарних наук*. – 2017. – № 265. – С. 159–167.
7. Визначення умов виділення первинного матеріалу та культивування мезенхімальних стовбурових клітин щурів / О.М. Загричук, А.І. Довгалюк, Г.Й. Лавренчук [та ін.] // *Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у*

## REFERENCES

1. Stultz BG, McGinnis K, Thompson EE, Lo Surdo JL, Bauer SR, Hursh DA. Chromosomal stability of mesenchymal stromal cells during in vitro culture. *Cytotherapy*. 2016 Mar;18(3):336-43. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.11.017. Epub 2016 Jan 15. PMID:26780865. PMCID:PMC5516473.
2. Redko O, Dovgalyuk A, Dovbush A, Nebesna Z, Yakubyshyna L, Krynytska I. Liver injury associated with acute respiratory distress syndrome and the prospects of mesenchymal stromal cells therapy for liver failure. *Cell and Organ Transplantation*. 2021;9(2): 136-42.
3. Yatsyshyna AP. [Genetic instability of mammalian cells in vitro]. *Visn Ukr tov henet i selekts*. 2010;(8): 165-78. Ukrainian.
4. Omelchenko EA, Kulshin VE, Zarubenko ES, Panibrattseva SG, Zabirnik AS. [Comparative cytogenetic analysis of bone marrow stromal cells at different passages in WISTAR rats]. *Probl bezperernv med osvıt i nauk*. 2011;(4): 55-9. Russian.
5. Casiraghi F, Remuzzi G, Abbate M, Perico N. Multipotent mesenchymal stromal cell therapy and risk of malignancies. *Stem Cell Rev Rep*. 2013;9(1): 65-79. PMID: 22237468.
6. Mazurkevich AI, Kovpak VV, Kovpak OS. [Cytogenetic analysis of adipose tissue cell culture in rats

клінічній та експериментальній медицині – 2020», 05–06 березня 2020 р. – Запоріжжя, 2020. – С. 8–9.

8. Фрешни Р. Я. Культура животных клеток : практическое руководство / Р. Я. Фрешни. – БИНОМ : Лаборатория знаний. – 2010. – 691 с.
9. Arslan A. Karyotypes of the mammals of Turkey and neighbouring regions: a review / A. Arslan, J. Zima // *Folia Zoologica*. – 2014. – Vol. 63, No. 1. – P. 1–62.
10. Yiğit N. The Taxonomy and Karyology of *Rattus norvegicus* (Berkenhout, 1769) and *Rattus rattus* (Linnaeus, 1758) (Rodentia: Muridae) in Turkey / N. Yiğit, E. Çolak, M. Sözen // *Tr. J. of Zoology*. – 1998. – Vol. 22. – P. 203–212.
11. Ковалева О. А. Цитогенетические аномалии в соматических клетках млекопитающих / О. А. Ковалева // *Цитология и генетика*. – 2008. – № 1. – С. 58–72.
12. Long-term culture of mesenchymal stem cells impairs ATM-dependent recognition of DNA breaks and increases genetic instability / D. Hladik, I. Höfig, U. Oestreicher [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2019. – No 10. – P. 218. DOI: 10.1186/s13287-019-1334-6.
13. Rat olfactory mucosa mesenchymal stem/stromal cells (OM-MSCs): a characterization study / R. D. Alvites, V. M. Branquinho, A. R. Caseiro [et al.] // *International Journal of Cell Biology*. Vol. 2020, Art. ID 2938258. – 21 p. DOI: 10.1155/2020/2938258.
14. Ткачук Т. В. Використання мікроядерного тесту для скринінгу та моніторингу мутагенів. Історичні контролі / Т. В. Ткачук, М. Г. Проданчук // *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. – 2017. – № 3. – С. 15–25.

at early passages]. *Ukr zhurn vet nauk*. 2017;(265): 159-67. Ukrainian.

7. Zagrychuk OM, Dovgalyuk AI, Lavrenchuk GY, Fedonyuk LA, Klishch IM. [Determination of conditions for isolation of primary material and cultivation of rat mesenchymal stem cells]. All-Ukrainian scientific-practical conference with international participation "Modern issues of molecular biochemical research and laboratory screening in clinical and experimental medicine - 2020". 2020 Mar 05-06; Zaporizhzhia, Ukraine; 2020. Ukrainian.
8. Freshney RY. [Animal cell culture: a practical guide]. BINOM: Knowledge Lab. 2010. Russian.
9. Arslan A, Zima J. Karyotypes of the mammals of Turkey and neighbouring regions: a review. *Folia Zoologica*. 2014;63(1): 1-62.
10. Yiğit N, Çolak E, Sözen M. The Taxonomy and Karyology of *Rattus norvegicus* (Berkenhout, 1769) and *Rattus rattus* (Linnaeus, 1758) (Rodentia: Muridae) in Turkey. *Tr. J. of Zoology*. 1998;22: 203-12.
11. Kovaleva OA. [Cytogenetic abnormalities in somatic cells of mammals]. *Tsitol Genet*. 2008;(1):58-72. Russian.
12. Hladik D, Höfig I, Oestreicher U, Beckers J, Matjanovski M, Bao X, et al. Long-term culture of mesenchymal stem cells impairs ATM-dependent

recognition of DNA breaks and increases genetic instability. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019;218(10): 1-12.

13. Alvites RD, Branquinho MV, Caseiro AR, Amorim I, Pedrosa SS, Rêma A. et al. Rat olfactory mucosa mesenchymal stem/stromal cells (OM-MSCs): a characterization study. *International Journal of Cell*

*Biology*. 2020 Jan 29;2020: 2938258. PMID:32411249. PMCID:PMC7212324.

14. Tkachuk TV, Prodanchuk MG. [Use of micronucleus test for screening and monitoring of mutagens. Historical controls]. *Such probl toksykol, kharch i khim bez*. 2008;(1): 58-72. Ukrainian.

УДК 574.24: 574.21  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12885

М. В. Каськів, О. П. Мялюк

КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради

## ЦИТОГЕНЕТИЧНИЙ МОНІТОРИНГ ЯК МЕТОД ІНТЕГРАЛЬНОЇ ОЦІНКИ УРБАНІЗОВАНИХ ТЕРИТОРІЙ МІСТА РІВНЕ, АНАЛІЗ СТАНУ ПРОБЛЕМИ

Цитогенетичний моніторинг як метод інтегральної оцінки урбанізованих територій міста Рівне, аналіз стану проблеми

М. В. Каськів, О. П. Мялюк

КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради

Cytogenetic monitoring as a method of integrated assessment of urbanized territories of Rivne city, analysis of the state of the problem

M. V. Kaskiv, O. P. Mialiuk

Rivne Medical Academy

e-mail: oksankamp@ukr.net

**Резюме.** Серед міст України за кількістю населення та параметричними характеристиками техногенного впливу на урбоекосистеми помітно вирізняється м. Рівне. В його атмосферному повітрі регулярно фіксуються перевищення різних мутагенів. З огляду на це, виникла необхідність контролю над процесами забруднення атмосферного повітря міста, дослідження природи дії мутагенних речовин, запобігання наростанню техногенного забруднення та пошуку засобів і методів захисту живих організмів від мутагенного впливу.

**Мета дослідження** – провести біоіндикацію урбоекосистеми м. Рівне за показниками цитогенетичного моніторингу.

**Матеріали і методи.** Для оцінки екологічної ситуації за загальним мутагенним фоном ми використовували скринінговий експрес-метод – мікроядерний тест (МЯ-тест). Для виявлення клітин із мікроядрами відбирали мазки слизової оболонки ротової порожнини 167 дітей дошкільного віку (6–7 років), які проживають на 12-ти досліджуваних тест-полігонах. Відбір зразків проводили у стерильних умовах, з правої та лівої щок і нижньої губи. Аналіз препаратів клітин виконували за допомогою мікроскопа. Досліджено 64 950 епітеліальних клітин слизової оболонки.

**Результати.** Згідно з екологічними картами, територія міста, що знаходиться в межах III, IV, IX, X та XII тест-полігонів, має «низький» рівень генетичних ушкоджень, що зумовлює «еталонну» екологічну ситуацію за мутагенним фоном. Такі характеристики дозволяють оцінити стан урбоекосистеми на даній території міста як «сприятливий». Проте аналіз ситуації на окремих тест-полігонах дозволяє відмітити, що північно-східна (III та IV тест-полігони) та південно-східна (XII тест-полігон) частини міста мають дещо вищі показники рівню генетичних ушкоджень порівняно з південно-західною (IX та X тест-полігони) частиною. Решта тест-полігонів має «нижчий за середній» рівень генетичних ушкоджень, що зумовлює «задовільну» екологічну ситуацію за мутагенним фоном та «насторожуючий» стан

**Summary.** Among the cities of Ukraine, in terms of population and parametric characteristics of man-made impact on urban ecosystems, the city of Rivne stands out. Excesses of various mutagens are regularly recorded in its atmospheric air. In view of this, there is a need to control the processes of air pollution in the city, study the nature of mutagenic substances, prevent the growth of man-made pollution, and find means and methods to protect living organisms from mutagenic effects.

**The aim of the study** – to conduct a bioindication of the urban ecosystem of Rivne on the indicators of cytogenetic monitoring.

**Materials and Methods.** To assess the environmental situation against the general mutagenic background, we used a rapid screening method – micronucleus test (MN test). To detect cells with micronuclei, smears were taken from the oral mucosa of 167 preschool children (6–7 years old) living on 12 test sites. Sampling was performed under sterile conditions, from the right, left cheek and lower lip. Analysis of the prepared cells was performed using a microscope. 64950 epithelial cells of the mucous membrane were studied.

**Results.** According to ecological maps, the territory of the city, which is within III, IV, IX, X, and XII test sites, has a "low" level of genetic damage, which determines the "reference" ecological situation on a mutagenic background. Such characteristics allow us to assess the state of the urban ecosystem in this area of the city as "favorable". However, the analysis of the situation on some test sites allows us to note that the northeastern (III and IV test sites) and the south-eastern (XII test site) parts of the city have slightly higher rates of genetic damage compared to the south-western (IX and X test sites) part. The rest of the test sites have a "below average" level of genetic damage, which causes a "satisfactory" environmental situation with a mutagenic background and an "alarming" state of the urban ecosystem. At the same time, the highest values of the MN test of epitheliocytes of preschool children are characteristic of the north-western (I test site) and south-eastern. The

урбоєкосистеми. При цьому найвищі значення показників МЯ-тесту епітеліоцитів дітей дошкільного віку характерні для північно-західної (I тест-полігон) та південно-східної. Отримана залежність та високий коефіцієнт детермінації (0,35) вказують на суттєвий зв'язок між МЯ-індексом і стерильністю пилку індикаторних рослин, які проводились на аналогічних 12-ти тест-полігонах. Попри це необхідно зауважити, що вразливість зерен пилку рослин біоіндикаторів була значно вищою (за ушкодженням), порівняно з МЯ-індексом, що пояснюється вищою стійкістю до екологічних факторів дітей порівнянні з зернами пилку рослин-індикаторів.

**Висновки.** Аналіз результатів досліджень вказує, що урбоєкосистема м. Рівне перебуває на рівні «нижчому за середній» генетичних ушкоджень, «насторожуючий» за станом біосистеми, «задовільний» за мутагенним фоном.

**Ключові слова:** клітини епітелію; мікроядерний тест; цитогенетичні ушкодження; біоіндикація.

### ВСТУП

Забруднення довкілля мутагенами хімічного, фізичного та біологічного походжень набуває катастрофічного і глобального характеру. Мутагенами можуть бути різні чинники, що викликають зміни на клітинному рівні біоти, в структурі генів, змінюють структуру і кількість хромосом, що призводить до змін стану здоров'я людей. За походженням мутагени класифікують на ендогенні, що утворюються в процесі життєдіяльності організму, й екзогенні – всі інші фактори, в тому числі та умови навколишнього середовища. Як правило, таку дію мають різноманітні сполуки, які викидають в повітря підприємства, що спалюють вугілля, нафту, а також різноманітні види транспорту. Хімічні елементи різними шляхами і в різних дозах потрапляють в організм людини, завдаючи йому і шкоду. Їх міграція в екосистемах відбувається за участі повітря, води, колоїдних розчинів і внаслідок техногенних процесів. На їх переміщення впливають внутрішні і зовнішні фактори [1].

Попередніми дослідженнями доведено, що збільшення мутагенного навантаження до рівня, здатного подвоїти частоту виникнення мутацій у людини, може призвести до змін стану здоров'я. Унаслідок дії мутагенів відбуваються зміни у соматичних клітинах, які дістали назву соматичних мутацій. Необхідно відмітити, як наслідок соматичних мутацій є ракове переродження. Злоякісний ріст викликаний канцерогенами, серед яких найпоширеніші радіація та хімічні сполуки. Доведено й пряму кореляцію між вмістом бензапірену в атмосферному повітрі та смертністю від раку сечостатевого органів та органів дихання. Так, за даними Рівненського онкологічного диспансеру за 2010–2016 рр., рівень онкозахворювань серед населення м. Рівне продовжує зростати.

obtained dependence and high coefficient of determination (0.35) indicate a significant relationship between the MN index and pollen sterility of indicator plants, which were performed on similar 12 test sites. Nevertheless, it should be noted that the vulnerability of pollen grains of bioindicator plants was significantly higher (in terms of damage) compared to the MN index, which is explained by the higher resistance to environmental factors of children compared to pollen grains of indicator plants.

**Conclusions.** Analysis of research results indicates that the urban ecosystem of Rivne is at a level "below average" of genetic damage, "alarming" in the state of the biosystem, and "satisfactory" in the mutagenic background.

**Key words:** epithelial cells; micronucleus test; cytogenetic damage; bioindication.

Тому необхідним є розв'язання таких проблем, як контроль над процесами забруднення навколишнього середовища мутагенами, запобігання наростанню мутагенного забруднення, розуміння походження дії мутагенів, пошуків засобів моніторингу та захисту організму людини від їх негативного мутагенного впливу.

Сучасна оцінка стану екологічних систем, територіальних природних комплексів, окремих об'єктів навколишнього середовища здійснюється за різними екологічними стандартами й нормативами. Серед них найважливішими є нормативи якості довкілля, які висвітлюють у показниках гранично допустимих концентрацій (ГДК) шкідливих речовин у окремих об'єктах навколишнього середовища [2]. Однак такі підходи до оцінки стану об'єктів довкілля базуються лише на інструментальних фізико-хімічних методах аналізу та орієнтовані на контроль до відповідності нормованих показників.

Так як традиційні методи оцінки стану об'єктів навколишнього середовища шляхом хімічного аналізу та вимірюванням радіоактивного фону не можуть відобразити сумарної дії різних забруднювачів довкілля, ця проблема може бути вирішена з використанням індикаторних біотестів, серед яких цитогенетичні є найбільш інформативними, високочутливими і достатніми для адекватних оцінок [3]. Тому останнім часом спостерігаємо цілком обґрунтовану тенденцію необхідності оцінки стану довкілля урбанізованих територій не тільки традиційними фізико-хімічними методами, а й шляхом використання методів біоіндикації. Біоіндикаційні методи дозволяють визначити комплексну дію усіх забруднювачів, присутніх у об'єктах навколишнього середовища; є високочутливими і достатніми для адекватних оцінок [4].

Серед міст України за кількістю населення та параметричними характеристиками техногенного впливу на урбоєкосистеми помітно вирізняється м. Рівне. В його атмосферному повітрі регулярно фіксуються перевищення ГДК, діоксину азоту, бензапірену, оксиду вуглецю, фенолу, ідентифікуються діоксини сірки, формальдегіду та інших мутагенів. З огляду на це, виникла необхідність контролю над процесами забруднення атмосферного повітря міста, дослідження природи дії мутагенних речовин, запобігання наростанню техногенного забруднення, та пошуку засобів і методів захисту живих організмів від мутагенного впливу.

На сьогодні біоіндикацію вважають найбільш достовірним методом при вивченні антропогенного впливу на навколишнє середовище. Загальновизнаною є думка, що біоіндикація може використовуватися на різних рівнях організації живої матерії: молекулярному, клітинному, організмовому, популяційному, біоценозному. З підвищенням рівня організації біологічних систем зростає і їх складність, так як одночасно все більше ускладнюються їх взаємозв'язки з факторами місцезнаходження [5].

У сучасних умовах біоіндикаційні дослідження на рівні макроорганізмів проводяться за двома основними напрямками: фіто- та зооіндикація. Досліджуючи території за сумарним мутагенним фоном, А. І. Курінний запропонував систему методів регіонального картографування територій. Як індикатори він використовує вищі рослини, а також результати цитогенетичного обстеження населення, що проживає на досліджуваній території.

На думку В. Ф. Шуйського, Д. С. Петрова та Т. В. Максимова індикатором стану водних екосистем може бути зоопланктон – угруповання нижчих водних безхребетних тварин.

Вчені-дослідники В. Крилов, А. І. Сабурцев, С. С. Сокальський встановили, що медоносні бджоли відносяться до виключно зручного і найбільш доцільного екологічного моніторингу, що забезпечує збереження і раціональне використання природних ресурсів. Цей метод отримав назву апіномоніторинг. Дослідження з використання бджолиних сімей у ролі біоіндикаторів в системі екологічного апіномоніторингу показали, що бджола має здатність акумулювати важкі метали і виступати в ролі організму-очисника.

І. Й. Случик, провівши дослідження атмосферного повітря на Західній Україні, а саме в Івано-Франківську, довів вплив техногенного забруднення довкілля в умовах урболандшафту на мітотичну активність меристеми зачаткових листків та рівень аберацій хромосом в соматичних клітинах *P. berolinensis* і *P. simonii*.

Усі біоіндикаційні дослідження різних видів рослин, тварин, які були описані сьогодні, вказують на екологічну ситуацію урбоєкосистеми та пропо-

нують шляхи її поліпшення, однак діючі вітчизняні нормативи не оцінюють ризик для здоров'я людини від забруднювачів атмосферного повітря. Тому сьогодні виникає необхідність застосування інших методів оцінки стану навколишнього середовища, за допомогою яких можливо зробити науково-обґрунтований прогноз змін у здоров'ї населення залежно від впливу факторів довкілля. Одним із таких методів є методологія оцінки ризику для здоров'я населення від забруднювачів навколишнього середовища, яка дає можливість визначити реальні навантаження на організм людини шкідливих речовин та здійснити кількісну оцінку ризику виникнення захворювань.

На нашу думку, найдоцільніше є використання методів біоіндикації у поєднанні фітоіндикації «Стерильність пилку рослин біоіндикаторів» та цитогенетичних методів дослідження. Доцільно зазначити, що великою популярністю користується скринінг за ушкодженням хромосом, так званий мікроядерний тест (МЯ-тест). Метод відрізняється простотою і оперативністю [6].

Перші методи фітоіндикації в екологічних дослідженнях м. Рівне застосували М. О. Клименко, Н. Р. Хоміч. Оцінювали стан довкілля за допомогою трав'яних рослин, а саме, визначення частоти стерильних клітин пилку рослин біоіндикаторів, що ростуть на досліджуваних тест-полігонах [7].

**Метою дослідження** було проведення біоіндикації урбоєкосистеми м. Рівне за показниками цитогенетичного моніторингу.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для виявлення клітин із мікроядрами відбирали мазки слизової оболонки ротової порожнини 167 дітей дошкільного віку у віці 6–7 років, які проживають на 12-ти досліджуваних тест-полігонах. Перші клітини, які вступають в контакт із газоподібними генотоксинами навколишнього середовища, є клітини слизової оболонки ротової порожнини. Відбір зразків проводився у стерильних умовах, з правої та лівої щок і нижньої губи, за попередньою згодою батьків, отриманої на підставі авторського анкетування. Аналіз препаратів клітин проводили за допомогою біологічного тринокулярного мікроскопа із загальним збільшенням у 800 разів. Досліджено 64 950 епітеліальних клітин слизової оболонки.

Вибір на користь дошкільної вікової категорії населення пов'язують з тим, що діти зазнають мінімальної добової міграції, не мають у життєвому анамнезі контактів з виробничими факторами, шкідливих звичок (тютюнокуріння, вживання алкоголю), які можуть псувати цитогенетичну картину організму дорослої людини, і забезпечені, як правило, більш систематичним медичним наглядом.

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

На формування екологічного стану м. Рівне впродовж останніх 20 років впливали такі антропогенні чинники, як викиди шкідливих речовин в атмосферу від підприємств в кількості 2060,4–5889,5 т на рік, автотранспорту – 6820–16 200 т на рік. Зростання поширення більшості хвороб у населення м. Рівне відбувається під впливом зростаючих обсягів надходження до атмосферного повітря міста забруднювальних речовин від пересувних джерел (автотранспорту). Збільшення показників захворюваності дитячого та дорослого населення міста корелює ( $R^2 > 0,7$ ) з величинами обсягів викидів забруднювальних речовин як від стаціонарних, так і пересувних джерел, а також величинами сумарних викидів від них (або їх сумарних викидів). За показниками цитогенетичного моніторингу урбоекосистема м. Рівне поділена на зони найбільшого (перевищення ГДК забруднювальних речовин становить 3–4 рази) та найменшого (перевищення ГДК забруднювальних речовин становить 1–2 рази) забруднення атмосферного повітря. Ці зони відрізняються наявністю або відсутністю підприємств, інтенсивністю руху автотранспорту та характером забудови.

Відповідно до шкали оцінювання рівня генетичних ушкоджень та оцінки екологічної ситуації за мутагенним фоном, згідно з методикою, стан дітей на I, II, VI, VIII, XI тест-полігонах визначався за такою градацією: рівень ушкодження клітин «нижчий від середнього»; станом дитячого організму за цитогенетичним статусом «насторожуючий»; екологічна ситуація за мутагенним фоном «задовільна».

На тест-полігонах III, IX та XII рівні ушкодження клітин оцінювався як «низький», стан дитячого організму за цитогенетичним статусом як «благополучний», а екологічна ситуація за мутагенним фоном відповідала рівню «еталонна».

Якісні характеристики стану урбоекосистеми м. Рівне, які ми отримали, дозволили зробити спробу просторового відображення екологічної ситуації за цитогенетичними ушкодженнями та мутагенним фоном у вигляді екологічних карт.

Територія міста, яка знаходиться в межах III, IV, IX, X та XII тест-полігонів має «низький» рівень генетичних ушкоджень, що зумовлює «еталонну» екологічну ситуацію за мутагенним фоном. Такі характеристики дозволяють оцінити стан урбоекосистеми на даній території міста як «сприятливий». Проте аналіз ситуації на окремих тест-полігонах дозволяє відмітити, що північно-східна (III та IV тест-полігони) та південно-східна (XII тест-полігон) частини міста мають дещо вищі показники рівнів генетичних ушкоджень порівняно з південно-західною (IX та X тест-полігони) частиною.

Інша частина м. Рівне, до якої належить решта тест-полігонів, має «нижчий за середній» рівень генетичних ушкоджень, що зумовлює «задовільну» екологічну ситуацію за мутагенним фоном та «насторожуючий» стан урбоекосистеми. При цьому найвищі значення показників МЯ-тесту епітеліоцитів дітей дошкільного віку характерні для північно-західної (I тест-полігон) та південно-східної.

Генетичні зміни у клітинах слизової оболонки порожнини рота дітей дошкільного віку, які проживають у тест-полігонах із різним техногенним навантаженням характеризуються різними показниками мікроядерного індексу на одну клітину (0,017–0,037) та умовним показником пошкоджуваності (0,094–0,203).

Значний інтерес викликає також наявність залежності між показниками, які належать до групи індикаторів біотестування, а саме: МЯ-індексу слизової оболонки ротової порожнини дітей дошкільного віку та частота стерильних клітин пилку рослин фітоіндикаторів, що ростуть на досліджуваних тест-полігонах (рис.).

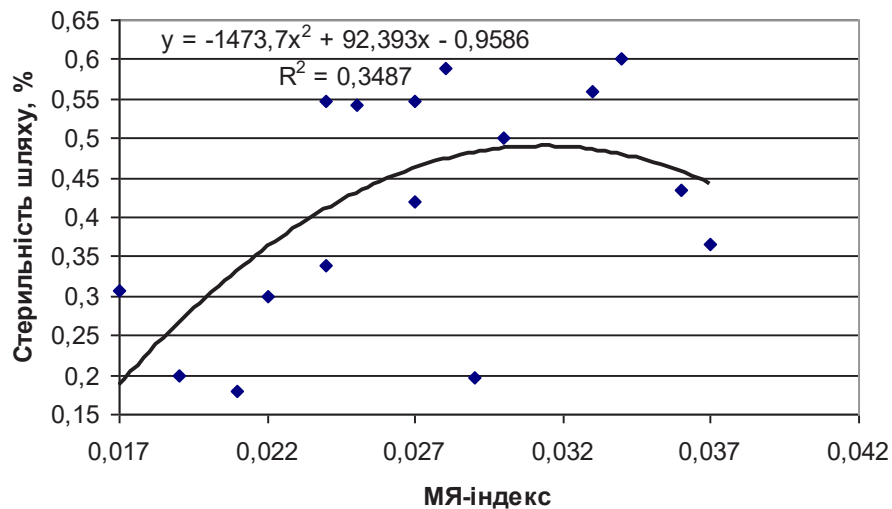


Рис. Залежність між УПП (стерильність пилку) та МЯ-індексом.

Як видно з рисунка, залежність між МЯ-індексом слизової оболонки і стерильністю пилку описується рівнянням параболи 2-го порядку з коефіцієнтом детермінації 0,35. Отримана залежність та високий коефіцієнт детермінації вказує на суттєвий зв'язок між МЯ-індексом і стерильністю пилку індикаторних рослин, які проводились на аналогічних 12-ти тест-полігонах. Попри це варто зауважити, що вразливість зерен пилку рослин біоіндикаторів була значно вищою (за ушкодженням), порівняно з МЯ-індексом, що пояснюється вищою стійкістю до екологічних факторів дітей порівняно із зернами пилку рослин-індикаторів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Wang Fenjuan. Radon Natural Radioactivity Measurements for Evaluation of Primary Pollutants / Fenjuan Wang, Zhenyi Zhang, Maria Pia Ancora, Xiaodong Deng, Hua Zhang // *The Scientific World Journal*. – 2013, Article ID 626989. – P. 5.
2. Dixon Daryl. Understanding radon sources and mitigation in buildings henry / Daryl Dixon // *Stewart Publicity Journal of Building Appraisal*. – 2005. – No. 2. – P. 164–176.
3. Микроядра как маркеры хромосомных изменений клеток / И. Б. Бродский, С.А. Брянцева, А. М. Ковалев [и др.] // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. – Ростов-на-Дону : Ростовский гос. медицинский ун-т. – 2012. – № 1. – С. 4–9.
4. Гераськин С. А. Биологический контроль окружающей среды / Гераськин С. А., Сарапульцева Е. И. – Ге-

#### REFERENCES

1. Fenjuan Wang, Zhenyi Zhang, Maria Pia Ancora, Xiaodong Deng, and Hua Zhang. Radon Natural Radioactivity Measurements for Evaluation of Primary Pollutants. *The Scientific World Journal*. 2013;Article ID 626989:5.
2. Dixon Daryl. Understanding radon sources and mitigation in buildings henry. *Stewart publicity journal of building appraisal*. 2005;2:164-76.
3. Brodskiy IB, Bryantseva SA, Kovaleva AM, Uryupova EF, Gusev SA, Sergienko VI, Matishov DG. Micronuclei as markers of chromosomal changes in cells *Journal of Fundamental Medicine and Biology*. Rostov State Medical University. 2012;1: 4-9. Russian.
4. Geraskin SA, Sarapultseva EI. Biological control of

#### ВИСНОВКИ

Ми показали важливість та перспективність напрямку природоохоронних заходів, а саме, обґрунтували теоретичні та практичні аспекти інтегральної оцінки екологічного стану техногенно змінених тест-полігонів м. Рівне за допомогою методів цитогенетичної біоіндикації. Аналіз результатів досліджень вказує, що урбоєкосистема м. Рівне перебуває на рівні, «нижчому за середній» генетичних ушкоджень, «насторожуючий» за станом біосистеми, «задовільний» за мутагенним фоном. На основі власних спостережень та огляду наукових публікацій розглянули перспективність використання цитогенетичної біоіндикації для інтегральної оцінки екологічного стану урбанізованих територій.

нетический мониторинг. – М. : Академия, 2010. – 138 с.

5. Крысанов Е. Ю. Некоторые аспекты цитогенетического мониторинга / Е. Ю. Крысанов, К. Г. Орджоникидзе // *Жизнь Земли: междисциплинарный научно-практический журнал*. – М. : МГУ, 2018. – Т. 40, № 4. – С. 403–407.

6. Normann C. A. Micronuclei in red blood cells of armored catfish *Hypostomus plecostomus* exposed to potassium dichromate / C. A. Normann, J. C. Moreira, V. V. Cardoso // *African Journal of Biotechnology*. – 2008. – Vol. 7 (7). – P. 893–896.

7. Fagr, Kh. All. Micronucleus test in fish genome: A sensitive monitor for aquatic pollution / Kh. All.Fagr, A. M. El-Shehawi, M. A. Seehy // *African Journal of Biotechnology*. – 2008. – Vol. 7 (5). – P. 606–612.

the environment. Genetic monitoring. Генетический мониторинг [Биологический контроль окружающей среды]. Moscow: Akademiya; 2010. Russian.

5. Krysanov EYu, Ordzhonikidze KG. Certain aspects of cytogenetic monitoring [Некоторые аспекты цитогенетического мониторинга]. Moscow: MSU. 2018;40(4): 403-07. Russian.

6. Normann CA, Moreira JC, Cardoso VV. Micronuclei in red blood cells of armored catfish *Hypostomus plecostomus* exposed to potassium dichromate. *African Journal of Biotechnology*. 2008;7(7): 893-96.

7. Fagr KhAll, El-Shehawi AM, Seehy MA. Micronucleus test in fish genome: A sensitive monitor for aquatic pollution. *African Journal of Biotechnology*. 2008;7(5): 606-12.

## ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В ДІТЕЙ ІЗ СИНКОПЕ ВНАСЛІДОК ОРТОСТАТИЧНОЇ ГІПОТЕНЗІЇ

### Показники варіабельності серцевого ритму в дітей із синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії

Т. А. Ковальчук

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

**Резюме.** Ортостатична гіпотензія у дітей може супроводжуватися такими симптомами, як запаморочення і синкопе та часто є проявом барорефлекторної недостатності на тлі вегетативного дисбалансу. Варіабельність серцевого ритму (ВСР) є одним із найефективніших методів оцінки модуляції вегетативної нервової системи та її балансу.

**Мета дослідження** – вивчити особливості модуляції вегетативної нервової системи у дітей із синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії (СВОГ) з використанням показників ВСР.

**Матеріали і методи.** Обстежено 25 дітей віком 8–17 років із діагнозом СВОГ та 41 практично здорово дитину. Для діагностики СВОГ використовували діагностичні критерії Європейської асоціації кардіологів (2018). Усім пацієнтам виконано збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, тест активного ортостазу, електрокардіографію у 12 відведеннях, ехокардіографію, електроенцефалографію та холтерівське моніторування впродовж 24 год з оцінкою параметрів ВСР.

**Результати.** У дітей із СВОГ, порівняно зі здоровими респондентами, жодних відмінностей у часових показниках ВСР SDANN, RMSSD та pNN50 не було ( $p < 0,05$ ). Такі результати в цілому свідчать про нормальну активність гуморальних впливів та центральних осциляторів на тлі збалансованих парасимпатичних впливів на серцево-судинну систему в дітей із синкопе. Однак у групі СВОГ спостерігалися підвищені показники TP ( $10502,59 \pm 1526,62$  мс<sup>2</sup>; ( $5482,44 \pm 396,87$ ) мс<sup>2</sup>;  $p = 0,0016$ ), VLF ( $5768,27 \pm 774,29$  мс<sup>2</sup>; ( $3906,29 \pm 269,09$ ) мс<sup>2</sup>;  $p = 0,046$ ) та LF/HF ( $1,75 \pm 0,18$ ) ум. од.; ( $1,29 \pm 0,09$ ) ум. од.;  $p = 0,044$ ). Були виявлені кореляції між кількістю епізодів синкопе та показниками SDANN ( $r = -0,62$ ;  $p = 0,002$ ) і RMSSD ( $r = -0,46$ ;  $p = 0,03$ ), тривалістю останнього епізоду пре-синкопе та VLF ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,04$ ), тривалістю останнього епізоду синкопе та LF/HF ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,006$ ), середнім добовим значенням інтервалу PQ та SDANN ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,001$ ) і RMSSD ( $r = 0,63$ ;  $p = 0,002$ ), середнім добовим значенням інтервалу QT та SDANN ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,04$ ) і RMSSD ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,05$ ) у пацієнтів із СВОГ.

**Висновки.** Маркерами патологічної вегетативної регуляції у дітей із СВОГ є частотні показники ВСР

### Heart rate variability indices in children with syncope due to orthostatic hypotension

T. A. Kovalchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

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

**Summary.** Orthostatic hypotension (OH) in children may be accompanied by symptoms such as dizziness and syncope and is often a manifestation of baroreflex failure due to autonomic imbalance. Heart rate variability (HRV) is one of the most effective methods of assessing the modulation of the autonomic nervous system and its balance.

**The aim of the study** – to learn the features of autonomic nervous system modulation in children with syncope due to OH using HRV parameters.

**Materials and Methods.** Twenty-five children aged 8–17 with a diagnosis of syncope due to OH and 41 practically healthy children were examined. The diagnostic criteria of the European Society of Cardiology (ESC 2018) were used to diagnose syncope due to OH. All patients were provided with accurate history taking, physical examination, active standing test, electrocardiography in 12 leads, echocardiography, electroencephalography and 24-hour Holter monitoring for HRV assessment.

**Results.** There were no differences in values of HRV parameters SDANN, RMSSD and pNN50 in children with syncope due to OH compared to healthy ones ( $p < 0,05$ ). These results generally indicate the normal activity of humoral influences and central oscillators against the background of balanced parasympathetic effects on the cardiovascular system in children with syncope. However, there were increased TP ( $10502.59 \pm 1526.62$  ms<sup>2</sup>;  $5482.44 \pm 396.87$  ms<sup>2</sup>;  $p = 0.0016$ ), VLF ( $5768.27 \pm 774.29$  ms<sup>2</sup>;  $3906.29 \pm 269.09$  ms<sup>2</sup>;  $p = 0.046$ ) and LF/HF ratio ( $1.75 \pm 0.18$ ;  $1.29 \pm 0.09$ ;  $p = 0.044$ ) in the group of syncope due to OH. Correlations were found between the number of syncope events and SDANN ( $r = -0.62$ ;  $p = 0.002$ ), and RMSSD ( $r = -0.46$ ;  $p = 0.03$ ), duration of the last presyncope event and VLF ( $r = 0.44$ ;  $p = 0.04$ ), duration of the last syncope event and LF/HF ratio ( $r = 0.57$ ;  $p = 0.006$ ), 24-hour average interval PQ duration and SDANN ( $r = 0.64$ ;  $p = 0.001$ ), and RMSSD ( $r = 0.63$ ;  $p = 0.002$ ), 24-hour average interval QT duration and SDANN ( $r = 0.43$ ;  $p = 0.04$ ), and RMSSD ( $r = 0.43$ ;  $p = 0.05$ ) in patients with syncope due to OH.

**Conclusions.** In children with syncope due to OH markers of pathological autonomic regulation are HRV parameters TP, VLF, and LF/HF ratio, and their increase

– TP, VLF, LF/HF, зростання яких є свідченням переважання симпатичного контуру регуляції серцевого ритму на тлі підвищення барорефлекторної активності серця та порушення адаптаційно-компенсаторних можливостей серцево-судинної системи, у тому числі активності центральних контурів регуляції ритму серця.

**Ключові слова:** синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії; варіабельність серцевого ритму; автономна нервова система; діти.

## ВСТУП

Діти шкільного віку є схильними до розвитку ортостатичної гіпотензії (ОГ), яка є одним із проявів ортостатичної недостатності (ОН). ОГ може виникати внаслідок барорефлекторної недостатності як прояву вегетативного дисбалансу, зниження об'єму циркулюючої крові, або ж нейропатії. Гіпоперфузія мозку, що виникає внаслідок ОГ, незалежно від причини, може призвести до таких симптомів ОН, як запаморочення та синкопе [1, 2]. Дефініція ОГ визначена консенсусом як стійке зниження систолічного артеріального тиску (САТ) щонайменше на 20 мм рт. ст. або діастолічного артеріального тиску (ДАТ) на 10 мм рт. ст. протягом 3 хв стояння або тесту нахилу голови (тілт-тесту) щонайменше до 60° [3]. ОГ асоціюється з високим ризиком падінь та, як наслідок, травмуванням дітей, когнітивними порушеннями та зниженням якості життя [4, 5]. Тому розвиток і впровадження у практику нових ефективних лікувально-профілактичних заходів у дітей із синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії (СВОГ) є одним із викликів сучасної медицини.

Варіабельність серцевого ритму (ВСР) є важливим показником, який відображає симпатичну та парасимпатичну модуляцію вегетативної нервової системи та її баланс [6]. В одному з досліджень було показано, що пацієнти з ОН мають меншу варіабельність парасимпатичної нервової системи та гіперактивність симпатичної нервової системи [7]. В іншому ж пацієнти з синдромом постуральної ортостатичної тахікардії, яка є одним із клінічних варіантів ОН, мали нижчі часові та вищі деякі частотні показники ВСР порівняно зі здоровими респондентами [8]. У дітей із вазовагальними синкопе спостерігаються зміни базального вегетативного балансу з домінуванням симпатичної модуляції [9]. Дані дослідження є особливо актуальними, беручи до уваги той факт, що ВСР є надійним методом оцінки ефективності використання лікарських засобів у пацієнтів із ОН [10]. На жаль, більшість із досліджень ВСР стосуються дорослих пацієнтів із ОН та не проводилася у групі дітей із СВОГ.

**Метою дослідження** було вивчити особливості модуляції вегетативної нервової системи у дітей із СВОГ із використанням показників ВСР.

*values is evidence of predominance of the sympathetic circuit of heart rate regulation against the background of increased baroreflex activity of the heart and impaired adaptive-compensatory capabilities of the cardiovascular system including the activity of the central circuits of heart rate regulation.*

**Key words:** syncope due to orthostatic hypotension; heart rate variability; autonomic nervous system; children.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

25 дітей віком 8–17 років із діагнозом СВОГ становили основну групу дослідження. Контрольну групу складала 41 практично здорова дитина того ж віку, без скарг та симптомів гострих або хронічних захворювань. Критерії включення до групи СВОГ [11]:

- не менше одного епізоду синкопе впродовж останнього місяця;
- синкопе виникає під час або після вставання, тривалого перебування в положенні стоячи;
- ортостатична гіпотензія під час тесту активного ортостаза – зниження САТ  $\geq 20$  мм рт. ст. або ДАТ  $\geq 10$  мм рт. ст. від вихідних значень, або зниження САТ до  $< 90$  мм рт. ст., що відтворює спонтанні симптоми;
- відсутність структурних захворювань серця та даних ЕКГ, що свідчать про аритмогенний генез синкопе;
- відсутність на електроенцефалограмі ознак епілептиформної активності головного мозку;
- відсутність іншої очевидної етіології синкопе.

Усім дітям із синкопе були виконані ретельний збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, у т. ч. тест активного ортостаза, електрокардіографія (ЕКГ) у 12 відведеннях, ехокардіографія, електроенцефалографія (ЕЕГ). Тест активного ортостаза здійснювали поетапно відповідно до протоколу, розробленого Н. Такака et al. [12]. Для діагностики ювенільної ортостатичної дисрегуляції (ОД) використовували японські клінічні рекомендації [12]. Наявність одного великого та трьох і більше малих критеріїв, або двох великих та одного і більше малих критеріїв, або трьох та більше великих критеріїв свідчила про ювенільну ОД. Усіх пацієнтів із СВОГ оглянули окуліст, невролог і кардіолог.

ЧП у обстежених дітей реєстрували в положенні сидячи після перебування у стані спокою не менше 5 хв. Офісний артеріальний тиск (АТ) визначали аускультативним методом з урахуванням рекомендацій Європейського товариства гіпертензії 2016 року [13]. Після перебування дитини у стані спокою протягом 5 хв АТ вимірювали в положенні сидячи тричі з інтервалом у 3 хв на двох руках. За результат брали середнє значення останніх двох вимірювань на тій руці, де АТ був вищий.

Холтерівське моніторування ЕКГ (ХМЕКГ) дітям основної та контрольної груп виконували за допомогою триканального добового монітору електрокардіосигналів SDM3 (Україна) впродовж 24 год звичного функціонування. Аналіз основних показників ХМЕКГ здійснювали з використанням програмного забезпечення (Ver 8.4.013) після мануального видалення із запису усіх артефактів. Досліджували часові та частотні характеристики ВСР.

Часові показники ВСР та їх інтерпретація [14]:

– SDANN – стандартне відхилення середніх інтервалів RR у всіх 5-хвилинних сегментах запису; використовується для оцінки довгострокових змін ЧСС та активності симпатичного відділу нервової системи;

– RMSSD – стандартне середньоквадратичне відхилення різниці послідовних інтервалів RR; показник короткотривалих високочастотних змін ЧСС та активності парасимпатичного відділу нервової системи;

– pNN50 – відсоток послідовних інтервалів RR, різниця між якими перевищує 50 мс; характеризує парасимпатичний контур регуляції.

Частотні показники ВСР та їх інтерпретація [14]:

– TP – загальна потужність спектра у досліджуваному діапазоні; характеризує сумарний рівень активності регуляторних систем;

– VLF – середнє значення потужності спектра на частоті менше 0,05 Гц; інформує про середній рівень активності підкіркового серцево-судинного центру;

– LF – середнє значення спектра низької частоти з потужністю 0,05–0,15 Гц; характеризує середній рівень активності вазомоторного центру;

– HF – середнє значення потужності спектра на частоті 0,15–0,4 Гц; відображає середній рівень активності парасимпатичної нервової системи;

– LF/HF – співвідношення середніх значень низькочастотного і високочастотного компонентів варіабельності; показник балансу відділів симпатичної та парасимпатичної нервової системи.

Усі респонденти брали участь у даному дослідженні лише після підписання інформованої згоди з

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

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням статистичного пакета програми SPSS 12.0 для Windows. Результати вимірювань представлені як середнє арифметичне (M) ± середнє квадратичне відхилення (m). Порівняння між групами дітей проводили за допомогою U-критерію Манна – Уїтні. Зіставлення частотних характеристик якісних показників здійснювали з використанням критерію  $\chi^2$ . Для з'ясування зв'язку між досліджуваними показниками проводився кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Значимість відмінностей брали за вірогідну при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Основні демографічні та клінічні показники дітей із СВОГ та у контрольній групі відображені у таблиці 1. Жодних відмінностей щодо критеріїв віку, статі та показника індексу маси тіла (ІМТ) серед пацієнтів двох груп виявлено не було. Ювенільну ОД діагностовано у 100 % дітей із СВОГ. Щодо великих критеріїв ювенільної ОД, найчастіше спостерігалися складнощі при підйомі з ліжка (92,0 %), схильність до головокружіння під час стояння (72,0 %), відчуття серцебиття та/чи задишка після незначного фізичного навантаження (64,0 %), схильність до зомління у стоячому положенні, що в тяжких випадках призводить до падіння (60,0 %), дещо менше – нудота при прийманні гарячого душування або у неприємних ситуаціях (32,0 %). Що ж до малих критеріїв ювенільної ОД, то блідість реєстрували у 84,0 %, втомлюваність – у 76,0 %, частий головний біль – 68,0 %, анорексію – у 52,0 %, періодичні на-

Таблиця 1. Демографічні та клінічні показники обстежених груп пацієнтів

Показник	Група СВОГ (n=25)	Контрольна група (n=41)	p
Вік, роки	14,90±0,44	13,50±0,41	0,0581
Хлопці/дівчата, n	16/9	17/24	0,0757
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	19,50±0,52	18,80±0,38	0,2314
Вік на момент першого синкопе, роки	12,80±0,77	–	–
Кількість епізодів синкопе за життя, n	6,68±1,59	–	–
Тривалість останнього пресинкопального епізоду, хв	0,90±0,22	–	–
Тривалість останнього синкопального епізоду, хв	1,47±0,30	–	–
Тривалість останнього постсинкопального епізоду, хв	159,03±78,50	–	–
Ювенільна ОД	25	4	0,0000

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла; ОД – ортостатична дисрегуляція. У всіх випадках для порівняння двох незалежних вибірок використовувався критерій Манна – Уїтні, окрім показників хлопці/дівчата та ювенільної ортостатичної дисрегуляції, де застосовувався критерій  $\chi^2$ .

пади абдомінального болю – 36,0 %, закачування у транспорті – у 36,0 % пацієнтів із СВОГ.

Виконання тесту активного ортостазу дозволило виявити ранню ОГ у всіх дітей групи СВОГ (табл. 2). Однак незважаючи на зростання показників ЧП, САТ та ДАТ після 3-ї хв ортостазу, рівень САТ порівняно зі здоровими дітьми, все ж залишався достовірно нижчим аж до 10-ї хв проведення тесту.

Як відомо, ВСР є широкодоступним неінвазивним методом оцінки вегетативної нервової системи серця шляхом вимірювання змін серцевого ритму в часовому аспекті. Одне із досліджень автономної функції вегетативної нервової системи у підлітків із ОД показало зростання співвідношення LF/HF на тлі зниження показника HF під час нічного сну та було трактоване дослідниками як низька варіабельність парасимпатичної та гіперактивність симпатичної нервової системи [7]. J. Vuchhorn et al. у дітей із синдромом постуральної ортостатичної тахікардії описали зниження ВСР за рахунок зменшення показників RMSSD, pNN50, pNN20, HF та підвищення співвідношення LF/HF [15].

В даному дослідженні у ході аналізу ВСР жодних змін між показниками SDANN, RMSSD та pNN50 у здорових дітей та дітей із СВОГ виявлено не було (табл. 3), що є свідченням нормальної гуморальної

активності та активності центральних осциляторів, збалансованих парасимпатичних впливів. Однак мали місце зміни частотних характеристик ВСР – вищі показники TP, VLF, LF/HF порівняно з контрольною групою. TP – інтегральний показник, який відображає активність нейрогуморальних впливів на серцевий ритм, та являє собою суму доменів HF, LF та VLF. Зростання показника TP підтверджує гіперадаптивну реакцію у дітей із ортостатичним генезом синкопе та свідчить про порушення адаптаційно-компенсаторних можливостей серцево-судинної системи в цілому [16]. Підвищення показника VLF у групі СВОГ є ще одним свідченням порушення активності центральних контурів регуляції ритму серця протягом тривалого періоду часу [14]. LF/HF є більш суперечливим виміром, який традиційно вважається таким, що відображає баланс симпатичної та парасимпатичної нервової системи [17]. Однак цей факт був поставлений під сумнів через суттєвий вплив активності парасимпатичної нервової системи на показник LF, а також відсутність кореляції між підвищеною симпатичною активністю та вищими значеннями цього співвідношення [18]. Отже, показник LF/HF сьогодні необхідно розглядати не тільки як маркер симпатовагального балансу, але і як відображення барорефлекторної активності

**Таблиця 2.** Результати тесту активного ортостазу в пацієнтів із синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії та здорових дітей

Показник	Група СВОГ (n=25)	Контрольна група (n=41)	p
Час відновлення вихідного АТ, на с	27,60±0,42	10,54±0,56	<b>0,0000</b>
ЧП:			
в положенні лежачи, уд./хв	68,56±1,68	72,20±0,87	0,1395
на 1 хв активного ортостазу, уд./хв	68,80±2,00	84,00±1,50	<b>0,0000</b>
на 3 хв активного ортостазу, уд./хв	74,70±1,64	80,0±1,04	<b>0,0096</b>
на 5 хв активного ортостазу, уд./хв	75,36±1,72	78,73±1,00	0,2987
на 7 хв активного ортостазу, уд./хв	74,72±1,62	78,68±0,99	0,1101
на 10 хв активного ортостазу, уд./хв	75,20±1,60	78,63±0,91	0,2360
САТ:			
в положенні лежачи, мм рт. ст.	104,00±2,18	106,30±0,96	0,1789
на 1 хв активного ортостазу, мм рт. ст.	86,20±1,64	114,40±1,52	<b>0,0000</b>
на 3 хв активного ортостазу, мм рт. ст.	105,00±1,68	113,00±0,95	<b>0,0000</b>
на 5 хв активного ортостазу, мм рт. ст.	107,00±1,92	112,20±0,96	<b>0,0047</b>
на 7 хв активного ортостазу, мм рт. ст.	107,40±2,06	112,90±1,06	<b>0,0096</b>
на 10 хв активного ортостазу, мм рт. ст.	106,80±1,93	112,7±1,05	<b>0,0064</b>
ДАТ:			
в положенні лежачи, мм рт. ст.	64,40±1,42	65,85±0,94	0,3574
на 1 хв активного ортостазу, мм рт. ст.	53,20±1,25	67,93±1,16	0,0000
на 3 хв активного ортостазу, мм рт. ст.	63,20±1,11	68,05±1,02	<b>0,0036</b>
на 5 хв активного ортостазу, мм рт. ст.	64,80±1,34	67,8±1,02	0,0810
на 7 хв активного ортостазу, мм рт. ст.	65,20±1,27	67,9±1,00	0,0960
на 10 хв активного ортостазу, мм рт. ст.	64,80±1,27	68,05±1,03	0,0549

Примітка. АТ – артеріальний тиск, ЧП – частота пульсу; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск. У всіх випадках для порівняння двох незалежних вибірок використовувався критерій Манна – Уїтні.

Таблиця 3. Показники варіабельності серцевого ритму в обстежених групах дітей

Показник ВСР	Група СВОГ (n=25)	Контрольна група (n=41)	p
Часові:			
SDANN, мс	291,59±36,16	311,83±29,61	0,778599
RMSSD, мс	305,09±34,16	348,93±34,19	0,608770
pNN50, %	36,77±3,10	36,00±2,45	0,734748
Частотні:			
TP, мс <sup>2</sup>	10502,59±1526,62	5482,44±396,87	<b>0,001631</b>
VLF, мс <sup>2</sup>	5768,27±774,29	3906,29±269,09	<b>0,045891</b>
LF, мс <sup>2</sup>	3061,00±411,12	2379,22±172,60	0,228636
HF, мс <sup>2</sup>	2222,46±528,00	2446,54±316,16	0,302603
LF/HF, ум. од.	1,75±0,18	1,29±0,09	0,044297

Примітка. У всіх випадках для порівняння двох незалежних вибірок використовувався критерій Манна – Уїтні.

серця [19]. Зростання показника LF/HF у дітей із СВОГ вказує на переважання симпатичного контуру регуляції ритму серця на тлі підвищення барорефлекторної активності серця [20, 21].

За результатами побудови кореляційної матриці були виявлені взаємозв'язки між кількістю епізодів синкопе в анамнезі та показниками ВСР SDANN ( $r=-0,62$ ;  $p=0,002$ ) і RMSSD ( $r=-0,46$ ;  $p=0,03$ ). Таким чином, зі зростанням кількості транзиторних втрат свідомості у дітей спостерігається зменшення показників SDANN та RMSSD, що є свідченням симпатичного контуру регуляції вегетативної нервової системи [7] та підтвердженням ролі автономної дисфункції у генезі ОГ [2, 7]. До того ж, тривалість останнього епізоду пресинкопе корелювала з VLF ( $r=0,44$ ;  $p=0,04$ ), а тривалість останнього епізоду синкопе – з LF/HF ( $r=0,57$ ;  $p=0,006$ ). Також були виявлені зв'язки між статтю та TP ( $r=-0,47$ ;  $p=0,02$ ) і LF ( $r=-0,55$ ;  $p=0,01$ ) з тенденцією до зниження цих показників у осіб жіночої статі.

Окремої уваги заслуговують виявлені кореляції між середнім добовим значенням інтервалу PQ та SDANN ( $r=0,64$ ;  $p=0,001$ ) і RMSSD ( $r=0,63$ ;  $p=0,002$ ), середнім добовим значенням інтервалу QT та SDANN ( $r=0,43$ ;  $p=0,04$ ) і RMSSD ( $r=0,43$ ;  $p=0,05$ ) у пацієнтів із СВОГ. Вкорочення інтервалу PQ може бути проявом автономної дисрегуляції з переважанням гіперсимпатикотонії, що виникає внаслідок цефалічного зсуву в активації синусового вузла та посилення провідності через атріовентрикулярний

вузол [22]. Інтервал QT відображує час, необхідний для деполяризації та реполяризації міокарда шлуночків та пов'язаний із такими фізіологічними факторами, як вік, стать, частота серцевих скорочень та активність вегетативної системи [23]. J. В. Kim et al. довели, що зміни тривалості інтервалу QT можна вважати біомаркером симпатовагального балансу в пацієнтів із ОГ [24]. Таким чином, зниження показників ВСР SDANN і RMSSD, що є свідченням зростання симпатичної модуляції автономної нервової системи, супроводжується зниженням тривалості середніх добових інтервалів PQ та QT й обґрунтовує доцільність моніторингу цих показників ЕКГ у дітей із СВОГ у анамнезі.

#### ВИСНОВКИ

Маркерами патологічної вегетативної регуляції в дітей із СВОГ є частотні показники ВСР – TP, VLF, LF/HF, зростання яких є свідченням переважання симпатичного контуру регуляції серцевого ритму на тлі підвищення барорефлекторної активності серця та порушення адаптаційно-компенсаторних можливостей серцево-судинної системи, в тому числі активності центральних контурів регуляції ритму серця протягом тривалого періоду часу. Подальші дослідження в даному напрямку допоможуть краще розуміти патогенетичні механізми розвитку СВОГ, а також обґрунтують доцільність або ж недоцільність використання параметрів ВСР як самостійного критерію оцінки ефективності лікування дітей із ортостатичним генезом синкопе.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Figueroa J. Preventing and treating orthostatic hypotension: As easy as A, B, C / J. J. Figueroa, J. R. Basford, P. A. Low // *Cleve Clin. J. Med.* – 2010. – No. 77 (5). – P. 298–306.
2. Orthostatic hypotension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations / N. Magkas, C. Tsioufis, C. Thomopoulos [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2019. – No. 21 (5). – P. 546–554.
3. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome / R. Freeman, W. Wieling, F. B. Axelrod [et al.] // *Clin. Auton. Res.* – 2011. – No. 21 (2). – P. 69–72.
4. Saedon N. I. The Prevalence of orthostatic hypotension: A systematic review and meta-analysis / N. I. Saedon, M. P. Tan, J. Frith // *The Journals of Gerontology*. – 2020. – Vol. 75, No. 1. – P. 117–122.
5. Orthostatic intolerance symptoms are associated with depression and diminished quality of life in patients with postural tachycardia syndrome / J. Moon, D. Y. Kim, J. I. Byun [et al.] // *Health Qual. Life Outcomes*. – 2016. – No. 14. – P. 144.
6. Cygankiewicz I. Heart rate variability / I. Cygankiewicz, W. Zareba // *Handb. Clin. Neurol.* – 2013. – No. 117. – P. 379–393.
7. Autonomic function in adolescents with orthostatic dysregulation measured by heart rate variability / Y. Sato, K. Ichihashi, Y. Kikuchi [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2007. – No. 30 (7). – P. 601–605.
8. Heart rate and heart rate variability comparison between postural orthostatic tachycardia syndrome versus healthy participants; a systematic review and meta-analysis / J. Swai, Z. Hu, X. Zhao // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2019. – No. 19 (1). – P. 320.
9. Analysis of heart rate variability in paediatric patients with vasovagal syncope / T. Kovalchuk, O. Boyarchuk, H. Pavlyshyn [et al.] // *Pediatrics Polska – Polish Journal of Paediatrics*. – 2019. – No. 94 (6). – P. 357–367.
10. Heart rate variability predicts therapeutic response to Metoprolol in children with postural tachycardia syndrome / Y. Wang, C. Zhang, S. Chen [et al.] // *Front Neurosci.* – 2019. – No. 13. – P. 1214.
11. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope / M. Brignole, A. Moya, F. J. de Lange [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – No. 39 (21). – P. 1883–1948.
12. Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1 / H. Tanaka, Y. Fujita, Y. Takenaka [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2009. – No. 51 (1). – P. 169–179.
13. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents / E. Lurbe, E. Agabiti-Rosei, J. K. Cruickshank [et al.] // *J. Hypertens.* – 2016. – No. 34 (10). – P. 1887–1920.
14. Бережний В. В. Застосування визначення варіабельності серцевого ритму у дітей / В. В. Бережний, І. В. Романкевич // *Современная педиатрия*. – 2015. – № 1. – С. 87–91.
15. Buchhorn J. The postural orthostatic stress syndrome in childhood: HRV analysis and the active standing test / J. Buchhorn, R. Buchhorn // *Prev. Med. Commun. Health.* – 2020. – No. 3. – P. 1–7.
16. Особливості зміни показників варіабельності серцевого ритму студентів під впливом розумового та фізичного навантаження / М. Л. Кочина, А. А. Біла, І. Г. Бондаренко, О. В. Бондаренко // *Український журнал медицини, біології та спорту*. – 2020. – Т. 5, № 6 (28). – С. 396–403.
17. Shaffer F. An overview of heart rate variability metrics and norms / F. Shaffer, J. Ginsberg // *Front. Public Heal.* – 2017. – No. 5. – P. 258.
18. Billman G. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance / G. Billman // *Front. Physiol.* – 2013. – No. 4. – P. 26.
19. LF power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes / D. Goldstein, O. Bentho, M. Park, Y. Sharabi // *Exp. Physiol.* – 2011. – No. 96. – P. 1255–1261.
20. Sympathetic and parasympathetic baroreflex dysfunction in familial dysautonomia / B. Stemper, L. Bernardi, F. B. Axelrod [et al.] // *Neurology Oct.* – 2004. – No. 63(8). – P. 1427–1431.
21. Assessment of Baroreflex sensitivity using time-frequency analysis during postural change and hypercapnia / A. Kazimierska, M. M. Placek, A. Uryga [et al.] // *Comput. Math Methods Med.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 4875231.
22. P-Wave amplitude and PR changes in patients with inappropriate sinus tachycardia: Findings supportive of a central mechanism / M. E. Field, P. Donato, N. Bottoni [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. – No. 7 (9). – P. e008528.
23. The relationship between QT interval indices with cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: a case control study / M. Vasheghani, F. Sarvghadi, M. R. Beyranvand [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2020. – No. 12. – P. 102.
24. Utility of corrected QT interval in orthostatic intolerance / J. B. Kim, S. Hong, J. W. Park [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – No. 9 (9). – P. e106417.

## REFERENCES

1. Figueroa JJ, Basford JR, Low PA. Preventing and treating orthostatic hypotension: As easy as A, B, C. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(5): 298-306. Available from: <https://doi.org/10.3949/ccjm.77a.09118>
2. Magkas N, Tsioufis C, Thomopoulos C, Dilaveris P, Georgiopoulos G, Sanidas E, et al. Orthostatic hypotension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(5): 546-54. Available from: <https://doi.org/10.1111/jch.13521>
3. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E., Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21(2): 69-72. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10286-011-0119-5>
4. Saedon NI, Tan MP, Frith J. The prevalence of orthostatic hypotension: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Gerontology*. 2020;75(1): 117-22. Available from: <https://doi.org/10.1093/gerona/gly188>
5. Moon J, Kim DY, Byun JI, Sunwoo JS, Lim JA, Kim T, et al. Orthostatic intolerance symptoms are associated with depression and diminished quality of life in patients with postural tachycardia syndrome. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14: 144. Available from: <https://doi.org/>
6. Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. *Handb Clin Neurol*. 2013;117: 379-93. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6>
7. Sato Y, Ichihashi K, Kikuchi Y, Shiraishi H, Momoi MY. Autonomic function in adolescents with orthostatic dysregulation measured by heart rate variability. *Hypertens Res*. 2007;30(7): 601-5. Available from: <https://doi.org/10.1291/hypres.30.601>
8. Swai J, Hu Z, Zhao X, Rugambwa T, Ming G. Heart rate and heart rate variability comparison between postural orthostatic tachycardia syndrome versus healthy participants; a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1): 320. Published 2019 Dec 30. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12872-019-01298-y>
9. Kovalchuk T, Boyarchuk O, Pavlyshyn H, Balatska N, Luchyshyn N. Analysis of heart rate variability in paediatric patients with vasovagal syncope. *PediatricsPolska – Polish Journal of Paediatrics*. 2019;94(6): 357-67. Available from: <https://doi.org/10.5114/polp.2019.92965>
10. Wang Y, Zhang C, Chen S, et al. Heart rate variability predicts therapeutic response to Metoprolol in children with postural tachycardia syndrome. *Front Neurosci*. 2019;13: 1214. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01214>
11. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21): 1883-948. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>
12. Tanaka H, Fujita Y, Takenaka Y, Kajiwara S, Masutani S, Ishizaki Y, et al. Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. *Pediatr Int*. 2009;51(1): 169-79. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2008.02783.x>
13. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10): 1887-920. Available from: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001039>
14. Berezhnyy VV, Romankevych IV. [Application of determination of heart rate variability in children]. *Sovremennaya pediatriya*. 2015;1: 87-91. Ukrainian.
15. Buchhorn J, Buchhorn R. The postural orthostatic stress syndrome in childhood: HRV analysis and the active standing test. *Prev Med Commun Health*. 2020;3: 1-7. Available from: <https://doi.org/10.15761/PMCH.1000148>
16. Kochy`na ML, Bila AA, Bondarenko IG, Bondarenko OV. [Features of changes in heart rate variability of students under the influence of mental and physical activity] *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*. 2020;5,6(28): 396-403. Ukrainian. Available from: <https://doi.org/10.26693/jmbs05.06.396>
17. Shaffer F, Ginsberg J. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front. Public Heal*. 2017;5: 258. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
18. Billman G. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front. Physiol*. 2013;4: 26. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00026>
19. Goldstein D, Bentho O, Park M, Sharabi Y. LF power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp Physiol*. 2011;96: 1255-61. Available from: <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2010.056259>
20. Stemper B, Bernardi L, Axelrod FB, Welsch G, Passino C, Hilz MJ. Sympathetic and parasympathetic baroreflex dysfunction in familial dysautonomia. *Neurology*. 2004;63(8): 1427-31. Available from: <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000142034.92124.6A>
21. Kazimierska A, Placek MM, Uryga A, Wachel P, Burzyńska M, Kasprowicz M. Assessment of Baroreflex sensitivity using time-frequency analysis during postural change and hypercapnia. *Comput Math Methods Med*. 2019;2019: 4875231. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/4875231>
22. Field ME, Donateo P, Bottoni N, Iori M, Brignole M, Kipp, et al. P-Wave Amplitude and PR changes in patients with inappropriate sinus tachycardia: Findings supportive of a central mechanism. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(9): e008528. Available from: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008528>
23. Vasheghani M, Sarvghadi F, Beyranvand MR, Emami H. The relationship between QT interval indices with cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: a case control study. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12: 102. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00609-0>
24. Kim JB, Hong S, Park JW, Cho DH, Park KJ, Kim BJ. Utility of Corrected QT Interval in Orthostatic Intolerance. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e106417. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106417>

УДК 599.32:612.745.1:615.9] - 092.4  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12971

П. Г. Лихацький, В. Д. Фіра, Л. С. Фіра, Л. А. Бойко

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

## РОЗВИТОК ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ ЗА УМОВ НІТРИТНО-ТЮТЮНОВОГО ТОКСИКОЗУ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ КАРБОЛАЙНУ

**Розвиток ендогенної інтоксикації у щурів за умов нітритно-тютюнового токсикозу після застосування карболайну**

П. Г. Лихацький, В. Д. Фіра, Л. С. Фіра, Л. А. Бойко  
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

**Резюме.** На сьогодні все більше увага науковці-дослідники приділяють поєднаним патологіям, що можуть бути зумовлені дією декількох токсичних чинників на організм. Зацікавленість у з'ясуванні механізмів дії на організм нітритів та нітратів зумовлена їх широким використанням у промисловості, сільському господарстві та медицині. Тютюнокуріння є соціально-економічним явищем і однією з важливих проблем охорони здоров'я в Україні та в усьому світі, адже воно доступне усім і відповідно широко поширене. Потрапляння до організму екзогенних токсикантів супроводжується розвитком оксидативного стресу та нагромадженням токсичних продуктів у різних органах, поглибленням ендогенної інтоксикації, для усунення якої використовують сучасні ентеросорбенти.

**Мета дослідження** – встановити ступінь ендогенної інтоксикації у щурів різного віку за умов нітритно-тютюнового токсикозу після застосування ентеросорбенту «Карболайн».

**Матеріали і методи.** Експерименти проведено на білих щурах-самцях різного віку, які уражались протягом 45 днів тютюновим димом і за 24 год та 72 год до кінця дослідження отримували натрію нітрит. Одній із груп тварин на тлі отруєння токсикантами вводили ентеросорбент «Карболайн» у дозі 400 мг/кг маси тіла. З експерименту тварин виводили на 30-й та 45-й дні тютюнової інтоксикації (та після 24 та 72 год отруєння натрію нітритом). У крові досліджували вміст метгемоглобіну та еритроцитарний індекс інтоксикації, у сироватці крові – вміст молекул середньої маси.

**Результати.** Дослідження вмісту метгемоглобіну в крові щурів, уражених натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації, показало прогресуюче його збільшення в усіх вікових групах упродовж експерименту. Найбільш виражене збільшення проникності еритроцитарних мембран відмічали у статевонезрілих щурів. В останній термін експерименту даний показник підвищився на 55,6 % у цієї групи тварин. Практично на такому ж рівні знаходились показники у старих тварин. Ентеросорбент «Карболайн» ефективно вплинув на вміст метгемоглобіну та еритроцитарний індекс інтоксикації, знижуючи ці показники в отруєних тварин, порівняно зі щурами,

**Development of endogenous intoxication in rats under nitrite tobacco toxicosis after carboline application**

P. H. Lykhatskyi, V. D. Fira, L. S. Fira, L. A. Boyko  
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: luhatsky@tdmu.edu.ua

**Summary.** Today, more and more attention of researchers is paid to the combined pathologies that may be due to the action of several toxic factors on the body. Interest in elucidating the mechanisms of action of nitrites and nitrates on the body is due to their widespread use in industry, agriculture and medicine. Smoking is a socio-economic phenomenon and one of the most important health problems in Ukraine and around the world, as it is accessible to all and therefore widespread. Intake of exogenous toxicants is accompanied by the development of oxidative stress and the accumulation of toxic products in various organs, the deepening of endogenous intoxication, to eliminate which modern enterosorbents are used.

**The aim of the study** – to determine the degree of endogenous intoxication in rats of different ages under conditions of nitrite-tobacco toxicosis after application of the enterosorbent carboline.

**Materials and Methods.** The experiments were performed on white male rats of different ages that were exposed to tobacco smoke for 45 days and received sodium nitrite 24 hours and 72 hours before the end of the study. One of the groups of rats on the background of toxic poisoning was administered enterosorbent carboline at a dose of 400 mg/kg of body weight. Animals were removed from the experiment on the 30th and 45th day of tobacco intoxication (and after 24 and 72 hours of sodium nitrite poisoning).

**Results.** A study of the content of MetHb in the blood of rats affected by sodium nitrite on the background of tobacco intoxication, showed a progressive increase in all age groups during the experiment. The most pronounced increase in the permeability of erythrocyte membranes was observed in immature rats during the experiment. In the last period of the experiment, this figure increased by 55.6 % in this group of animals. The indicators in senile animals were almost at the same level. The enterosorbent carboline was effective in methemoglobin and erythrocyte intoxication index, reducing these rates in poisoned animals compared to rats that did not receive it. In the experiment, after poisoning of rats of different ages with sodium nitrite on the background of tobacco

©П. Г. Лихацький та ін., 2022

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

Вісник медичних і біологічних досліджень  
Bulletin of Medical and Biological Research

1(11), 2022

які його не отримували. В експерименті після отруєння тварин різного віку натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації у сироватці крові відмічено підвищення вмісту МСМ обох фракцій –  $CM_1$  та  $CM_2$ . Статевонезрілі щури виявились більш чутливими щодо вмісту ендогенних токсинів. Протягом усього експерименту в них спостерігався найвищий вміст молекул середньої маси в сироватці крові порівняно зі статевозрілими та старечими щурами. 30-добове застосування карболайну виявилось ефективним для усіх вікових категорій тварин.

**Висновки.** За умов нітритно-тютюнового токсикозу в організмі тварин різних вікових груп поглиблюється ендогенна інтоксикація, що проявляється підвищенням вмісту метгемоглобіну та відсотка проникності еритроцитарних мембран, а також збільшенням вмісту молекул середньої маси у сироватці крові щурів протягом 45 днів інтоксикації тютюновим та 72-годинного ураження нітрію нітритом. Найбільш чутливими до дії токсикантів виявились статевонезрілі щури. Застосований за даних умов ентеросорбент «Карболайн» вірогідно знизив усі показники ендогенної інтоксикації у щурів усіх вікових груп.

**Ключові слова:** натрію нітрит; тютюновий дим; білі щури; карболайн; ендогенна інтоксикація.

## ВСТУП

Сучасні темпи забруднення навколишнього середовища призводять до загострення проблеми впливу на організм людини різних токсичних чинників, що викликає появу раніше невідомих хронічних захворювань і патологічних станів. Індукована екологічна патологія найчастіше розвивається під впливом конкретних шкідливих для організму хімічних забруднювачів – солей важких металів, пестицидів, нітратних сполук, простих полієфірів, детергентів та ін. Значною екологічною та медико-біологічною проблемою є дія на організм людини та тварин неорганічних нітросполук, що супроводжується випадками нітратно-нітритних інтоксикацій [1–3].

В умовах екологічного забруднення значну роль відіграють і шкідливі звички, зокрема тютюнокуріння, зловживання алкоголем та медикаментозними засобами [4, 5].

Тютюнокуріння – один із найбільш поширених видів побутової токсикоманії, найпоширеніша у всьому світі шкідлива звичка. Залежність від тютюну внесено до Міжнародної класифікації хвороб. За дослідженнями вчених, тютюновий дим – дуже отруйна речовина, що містить у собі крім нікотину, близько 1000 особливо отруйних твердих і газоподібних речовин.

Особливо небезпечним є так зване пасивне куріння. У газовій фракції диму міститься бензпірен (сильний канцероген, що спричиняє рак), нітроген та його окиси, оксиди карбону, ціаністий гідроген, акролеїн, гліцерол, спирти, альдегіди і кетони, вуглеводні, феноли та інші. Найважливішим компонентом тютюнового

intoxication in the serum, an increase in the content of MMM of both fractions –  $MM_1$  and  $MM_2$ . Immature rats were more sensitive to the content of endogenous toxins. Throughout the experiment, they had the highest content of medium weight molecules in the serum compared to adult and senile rats. The 30-day use of carboline was effective for all age groups.

**Conclusions.** Under conditions of nitrite-tobacco toxicosis in animals of different ages deepens endogenous intoxication, manifested by increased methemoglobin and erythrocyte membrane permeability, as well as increased content of medium weight molecules in the serum of rats during 45 days of intoxication with tobacco poisoning. Immature rats were the most sensitive to toxicants. The enterosorbent carboline used under these conditions probably reduced all indicators of endogenous intoxication in rats of all ages.

**Key words:** sodium nitrite; tobacco smoke; white rat; carboline; endogenous intoxication.

диму є нікотин [6, 7]. Тривале і часте тютюнокуріння завдає значної шкоди здоров'ю курців та оточуючих їх людей, які не курять, і тварин. В абсолютно чистій атмосфері організм людини, яка курить, зазнає такого токсичного впливу, ніби вона знаходиться в умовах, де забруднення в тисячі разів перевищує будь-які норми.

Активне та пасивне куріння тютюну може викликати утворення активних форм оксигену (перекис гідрогену, епоксиди, нітрогену оксид (NO), двоокис нітрогену, пероксинітрит (ONOO-) [8, 9]. Останні активують процеси вільнорадикального окиснення в організмі, зокрема пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Прояв токсичної дії вільнорадикальних продуктів призводить до структурних і метаболічних порушень у клітинах із подальшим поглибленням ендогенної інтоксикації, розвитком цитолітичних процесів, які в кінцевому результаті можуть викликати некроз тканин [10, 11].

**Метою дослідження** було встановити ступінь ендогенної інтоксикації у щурів різного віку за умов нітритно-тютюнового токсикозу після застосування ентеросорбенту «Карболайн».

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експериментальну частину роботи виконано на білих щурах-самцях різного віку, яких утримували на стандартному раціоні віварю Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Щурів поділили на три вікові групи: статевонезрілі (3-місячного віку), статевозрілі (12-місячного віку) та старі (18-місячного віку). Рандомізацію тварин проводили, враховуючи масу тіла.

Щурів поділили на три вікові категорії: перша – статевонезрілі з масою тіла 60–80 г, друга – статевозрілі з масою тіла 180–200 г, третя – старі щури з масою тіла 300–320 г. Кожна вікова група складалася із двох підгруп – інтактний контроль та дослідна група. Щури дослідних груп протягом 45 днів піддавались впливові тютюнового диму. Дослідних тварин поділили ще на 8 груп. Двом із них за 24 год до закінчення експерименту вводили натрію нітрит у дозі 45 мг/кг маси тіла, ще двом – натрію нітрит вводили за 72 год до евтаназії. Іншим 4-м групам після ураження обома токсикантами інтрагастрально вводили ентеросорбент «Карболайн» у дозі 400 мг/кг маси тіла протягом 30 днів (починаючи з 15 дня інтоксикації тютюновим димом і щодня до кінця експерименту) [12]. Модель залежності від хронічної дії тютюнового диму створювали за допомогою герметичної камери об'ємом 30-ти літрів, що дозволило обкурювати тварин у вільній поведінці. Тютюновий дим, що утворювався від горіння 6 цигарок «Прима срібна (синя)» (з вмістом 0,6 мг нікотину та 8 мг смоли), через отвори у камері подавався всередину неї. У камері одночасно знаходилось 6 тварин протягом 6 хв. Тварини контрольної групи також знаходились протягом 6 хв у герметичній камері, але не підлягали дії тютюнового диму [13]. Через 30 та 45 діб від початку ураження тварин тютюновим димом їх виводили з експерименту шляхом евтаназії під тіопенталовим наркозом.

При проведенні досліджень користувались загальними принципами експериментів на тваринах, узгодженими з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [14].

Для дослідження брали кров та сироватку крові. У крові визначали вміст метгемоглобіну (MetHb) в реакції з ацетонціангідрином [15] та еритроцитарний індекс інтоксикації (EII) в реакції з метиленовою синькою [15], у сироватці крові – вміст молекул середньої маси (МСМ) двох фракцій (СМ<sub>1</sub> та СМ<sub>2</sub>) шляхом осадження протеїнів за допомогою трихлороцтової кислоти (ТХО) [16,17].

Обробка статистичних даних виконувалась за допомогою пакета програмного забезпечення SPSS-22 [18]. Отримані значення мали параметричний розподіл, тому різниця між групами була проаналізована відповідно до t-критерію Стьюдента та непараметричного критерію Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Різниця значень імовірності була  $p \geq 0,95$  (рівень значимості  $p$ ). Розбіжності вважались вірогідними при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що тютюнокуріння є одним із найбільш поширених джерел надходження карбону монооксиду (СО) в організм людини. При підвищених

концентраціях екзогенний СО зв'язується з гемовмісними протеїнами: гемоглобіном, міоглобіном, цитохромами, що викликає кисневе голодування тканин за рахунок порушення як транспорту кисню, так і тканинного дихання [19].

Нітратовмісні сполуки, як сильні окисники, проявляють вплив на гематологічні показники, переводячи двовалентний ферум гему в тривалентний, та утворюючи при цьому патологічну форму гемоглобіну – метгемоглобін (MetHb) чи геміглобін, який неспроможний зворотно приєднувати кисень, що в подальшому викликає гіпоксію, і є основним маркером ступеня вираження інтоксикації нітрогеновмісними сполуками [20].

Встановлено, що потрапляння до організму натрію нітриту супроводжувалося розвитком гемічної гіпоксії, на що вказувало підвищення вмісту метгемоглобіну в крові щурів після ураження. Процес утворення метгемоглобіну в організмі носить вільнорадикальний характер [21].

Дослідження вмісту MetHb у крові щурів, уражених натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації, показало його збільшення в усіх вікових групах упродовж експерименту. Після ураження обома токсикантами найчутливішими виявились статевонезрілі щури, у яких даний показник різко зростав і до кінця експерименту був найвищим – у 3,3 раза порівняно з контрольними тваринами (рис. 1).

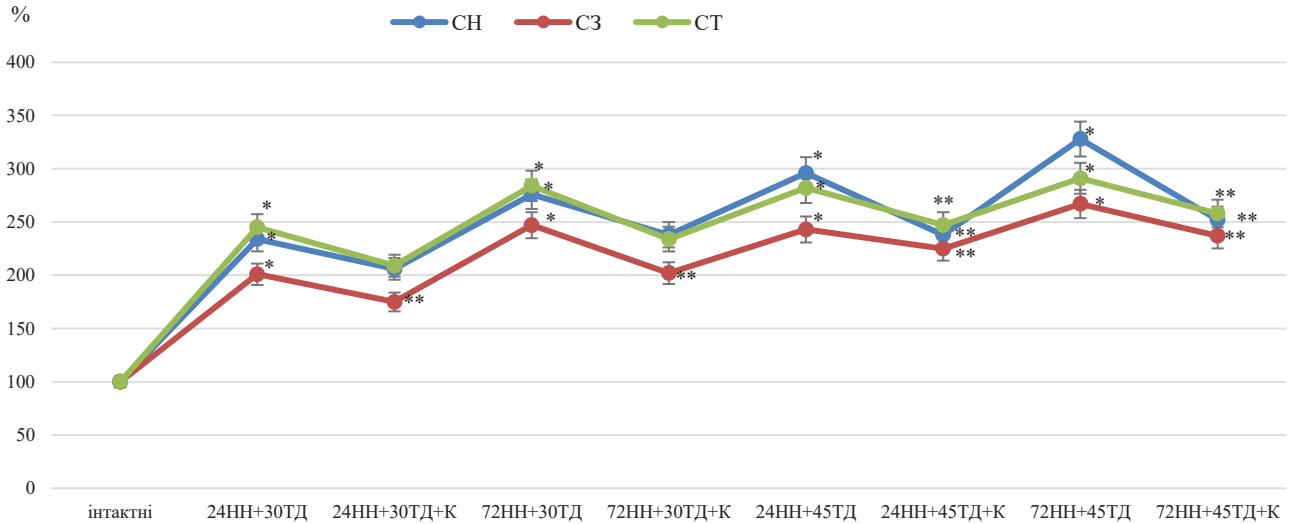
Після застосування карболайну вміст MetHb у крові статевонезрілих тварин у останній термін дослідження знизився на 76 % щодо показника в уражених щурів. Аналогічний вплив на процес метгемоглобіноутворення проявив карболайн у групах статевозрілих та старих щурів.

Для оцінки функціонального стану цитоплазматичних мембран еритроцитів важливе значення має визначення відсотка її проникності, оскільки високий його рівень вказує на деградацію гліцерофосфоліпідів біліпідного шару мембрани, що призводить до підвищення індексу сферичності еритроцитарної клітини, зменшення еластичності, збільшення осмотичної крихкості та фрагментації самої мембрани. Унаслідок цього відбувається розлад функції проникності клітинної мембрани до різних речовин [16].

Доцільним було дослідити відсоток проникності еритроцитарних мембран у щурів за умов одночасного їх отруєння натрію нітритом та тютюновим димом.

Ми дослідили EII у токсикованих димом щурів після потрапляння до організму натрію нітриту та застосування ентеросорбента «Карболайн» (табл.1).

У терміні 30-та доба ураження ТД та 72 год отруєння НН проникність еритроцитарної мембрани у статевонезрілих щурів підвищилась на 31,6 %, у кінці експерименту – на 55,6 % перевищувала рівень контрольних тварин. У статевозрілих щурів цей показник перевищував норму на 38,0 % у кінцевий



**Рис. 1.** Вміст метгемоглобіну в крові тварин, уражених натрію нітритом (НН) на тлі тютюнової інтоксикації (ТД) та після застосування карболайну (К), %.

Примітка. Тут і на наступних рисунках: \* – вірогідні зміни між показниками інтактних та уражених токсикантами тварин; \*\* – вірогідні зміни між показниками уражених тварин та тваринами, які на тлі інтоксикації отримували карболайн.

**Таблиця 1.** Еритроцитарний індекс інтоксикації (%) у крові щурів різного віку, уражених натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації, та після застосування карболайну (M±m, n=162)

Термін дослідження, доба/год	Група дослідних щурів		
	статевонезрілі	статевозрілі	старі
Контрольні щури	20,83±3,09	17,29±2,29	32,91±2,36
30 доб. ТД+24 год НН	55,21±2,34*	44,46±3,96*	49,49±4,52*
30 доб. ТД+24 год НН +карболайн	42,75±2,67**	37,29±3,57	40,12±1,67
30 доб. ТД+72 год НН	52,46±2,81*	46,33±2,18*	56,46±1,89*
30 доб. ТД+72 год НН +карболайн	36,42±2,25**	33,75±3,21**	39,08±1,97**
45 доб. ТД+24 год НН	66,67±2,08*	52,16±0,70*	86,24±0,70*
45 доб. ТД+24 год НН +карболайн	47,50±1,84**	45,83±2,12**	67,92±1,84**
45 доб. ТД+72 год НН	76,46±2,38*	55,27±2,41*	87,05±3,55*
45 доб. ТД+72 год НН +карболайн	42,08±1,50**	40,08±2,99**	47,08±3,38**

Примітка. Тут і в наступних таблицях: \* – вірогідні зміни між показниками інтактних та уражених токсикантами тварин; \*\* – вірогідні зміни між показниками уражених тварин та тваринами, які на тлі інтоксикації отримували карболайн.

термін експерименту, в старих – на 54,1 %. Отже, найбільш виражене збільшення проникності еритроцитарних мембран відмічали у статевонезрілих щурів упродовж експерименту. Практично на такому ж рівні знаходились показники у старих тварин.

Ефективність застосування карболайну проявилась у статевонезрілих щурів на усіх термінах дослідження. Проникність еритроцитарної мембрани зменшувалась та вірогідно відрізнялась ( $p < 0,05$ ) від даного показника в уражених тварин. У статевозрілих та старих тварин вірогідне зниження ЕІ відмічалось після 72-годинного отруєння натрію нітритом на тлі 30-денної тютюнової інтоксикації і до кінця експерименту.

З літератури відомо, що виражені розлади метаболізму, накопичення недоокиснених токсичних про-

дуктів та інтенсифікація вільнорадикальних реакцій призводять до активації мембранодеструктивних процесів, зростання ендотоксикозу та виникнення поліорганної недостатності [21, 22].

В експерименті після отруєння щурів різного віку НН на тлі тютюнової інтоксикації у сироватці крові відмічено підвищення вмісту МСМ фракції 254 (з переважанням ланцюгових амінокислот;  $СМ_1$ ) (табл. 2).

До кінця дослідження вміст даного показника підвищився у сироватці крові статевонезрілих щурів у 4 рази, в статевозрілих та старечих у 3,2 та 3,5 рази відповідно.

При дослідженні вмісту  $СМ_1$  ефективний вплив проявив ентеросорбент «Карболайн». Його введення в уражений організм призвело до зниження

**Таблиця 2.** Вміст фракції  $SM_1$  у сироватці крові (ум. од./л) щурів різного віку, уражених натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації, та після застосування карболайну ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Термін дослідження, доба/год	Група дослідних щурів		
	статевонезрілі	статевозрілі	старі
Контрольні щури	14,00 $\pm$ 1,15	11,00 $\pm$ 0,85	13,66 $\pm$ 0,61
30 доб. ТД+24 год НН	41,67 $\pm$ 0,61*	33,33 $\pm$ 0,99*	39,33 $\pm$ 0,99*
30 доб. ТД+24 год НН +карболайн	26,00 $\pm$ 0,51**	23,33 $\pm$ 0,84**	21,33 $\pm$ 1,11**
30 доб. ТД+72 год НН	46,67 $\pm$ 0,66*	35,33 $\pm$ 0,99*	42,33 $\pm$ 0,95*
30 доб. ТД+72 год НН +карболайн	20,67 $\pm$ 0,66**	19,67 $\pm$ 0,95**	22,67 $\pm$ 1,33**
45 доб. ТД+24 год НН	47,00 $\pm$ 0,85*	35,33 $\pm$ 0,95*	43,33 $\pm$ 1,20*
45 доб. ТД+24 год НН +карболайн	23,33 $\pm$ 0,66**	21,33 $\pm$ 0,99**	21,67 $\pm$ 0,92**
45 доб. ТД+72 год НН	55,33 $\pm$ 0,66*	35,00 $\pm$ 1,34*	47,33 $\pm$ 0,84*
45 доб. ТД+72 год НН +карболайн	21,33 $\pm$ 1,22**	14,67 $\pm$ 0,99**	18,33 $\pm$ 0,61**

даного показника у сироватці крові статевонезрілих та старечих щурів у 2,6 раза, в статевозрілих у 2,4 раза порівняно із відповідними групами уражених щурів (в останній термін дослідження).

Через 15 діб застосування карболайну вміст фракції  $SM_1$  у сироватці крові щурів усіх вікових груп вірогідно ( $p < 0,05$ ) знизився у терміні 30-та доба інтоксикації ТД та 72 год з моменту потрапляння в уражений організм НН і виявився у 2,6 раза нижчим у статевонезрілих та старих щурів щодо тварин контрольної групи, у 2,4 раза – в статевозрілих.

30-добове застосування карболайну аналогічно виявилось ефективним для усіх вікових категорій тварин.

Відмічено прогресуюче підвищення вмісту фракції  $SM_2$  (переважають ароматичні амінокислоти) упродовж експерименту в сироватці крові щурів усіх вікових груп. Найбільш чутливими виявились статевонезрілі тварини, у сироватці крові яких даний показник підвищився у 2,8 раза (рис. 2), у статевозрілих у 2 рази та у старечих в 2,3 раза у кінці дослідження.

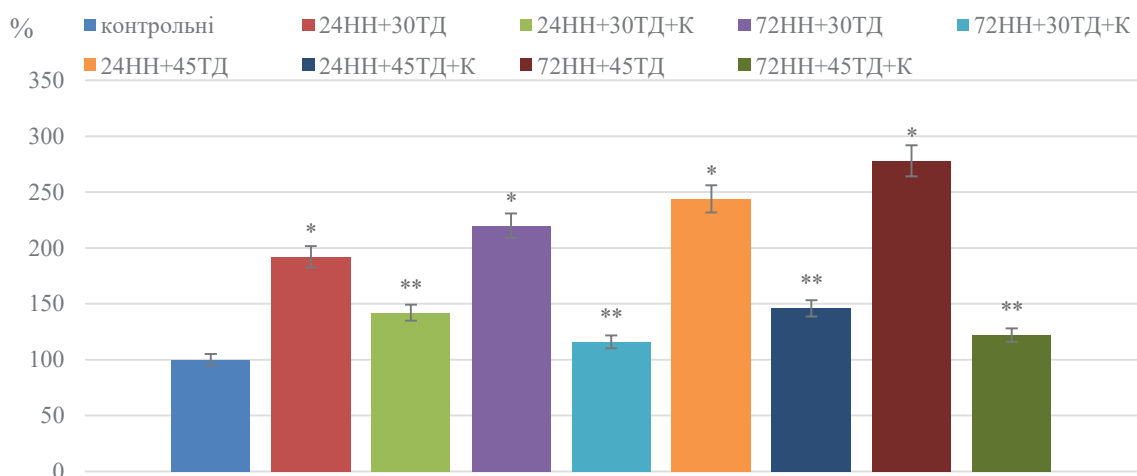
Як видно з рисунка 2, до вірогідного зниження ( $p < 0,05$ ) вмісту  $SM_2$  у сироватці крові статевонезрі-

лих щурів упродовж усього експерименту призвело застосування карболайну. Аналогічний вплив проявив ентеросорбент в організмі тварин двох інших вікових груп.

Встановлено, що у сироватці крові статевонезрілих щурів відмічалось найбільше нагромадження МСМ обох фракцій (з переважанням ланцюгових та ароматичних амінокислот), що свідчить про глибоку інтоксикацію тварин даної вікової групи. Очевидно, ураження щурів обома токсикантами пов'язане з токсичною дією не тільки натрію нітриту, але і тютюновим димом, вміст нітратів у якому корелює з утворенням неспецифічних летючих нітрозамінів (наприклад N-нітрозодіетиламін, N-нітрузо-діетиламін і т. д.), які можуть проявляти канцерогенний вплив на організм [3, 23].

Отже, отримані результати підтверджують сорбтивні властивості карболайну, що дозволить запропонувати його використання для зниження ступеня ендогенної інтоксикації як у курців, так і після інтоксикації організму екзогенними нітрато-вмісними сполуками.

Необхідно відзначити, що карболайн сорбує деякі продукти обміну речовин в організмі, в тому

**Рис. 2.** Вміст  $SM_2$  у сироватці крові статевонезрілих щурів, уражених натрію нітритом на тлі 45-добової тютюнової інтоксикації, та після застосування карболайну, %.

числі надлишок жовчних кислот, білірубину, сечовини, холестеролу та ліпідних комплексів, а також метаболіти, відповідальні за розвиток ендogenous токсикозу [12]. Щодо фармакокінетичних особливостей препарату, то карболайн не розщеплюється та не всмоктується в шлунково-кишковому тракті, тому виділяється в незміненому вигляді. Очевидно, такі його властивості зумовили виражений вплив на вміст МСМ за даної патології.

### ВИСНОВКИ

За умов нітритно-тютюнового токсикозу в організмі тварин різних вікових груп поглиблюється ендogenous інтоксикація, що проявляється підвищенням вмісту метгемоглобіну та відсотка проникності еритроцитарних мембран, які найбільш виражені у крові статевонезрілих щурів у кінці експерименту.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гунчак В. М. До токсикології нітратів і нітритів у тварин / В. М. Гунчак // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького. – 2013. – № 57 (3) – С. 62–70.
2. Лихацький П. Г. Вміст активних форм кисню у щурів різних вікових груп за умов нітритного отруєння / П. Г. Лихацький, Л. С. Фіра, Н. Б. Трохимчук // Медична хімія. – 2014. – № 3 (16). – С. 123–126.
3. Ansari F. A. Sodium nitrite-induced oxidative stress causes membrane damage, protein oxidation, lipid peroxidation and alters major metabolic pathways in human erythrocytes / F. A. Ansari, S. N. Ali, R. Mahmood // *Toxicology in Vitro*. – 2015. – No. 29 (7). – P. 1878–1886.
4. Красовський К. С. Наслідки глобальної тютюнової епідемії / К. С. Красовський // Профілактична медицина. – 2009. – № 4. – С. 72–74.
5. Артеменко В. В. Курение или здоровье? / В. В. Артеменко, А. А. Шабунова // Проблемы развития территории. – 2010. – № 6 (52). – С. 75–80.
6. Лизурчик Л. В. Влияние табачного дыма на содержание токсичных элементов в организме крыс / Л. В. Лизурчик, Е. В. Шейда // Вестник ОГУ. – 2014. – № 6 (167). – С. 71–74.
7. Пікас О. Б. Про стан куріння цигарок у сучасних умовах, його вплив на виникнення захворювань в організмі людини / О. Б. Пікас // Буковинський медичний вісник. – 2015. – № 76 (4). – С. 227–230.
8. Anderson C. E-Cigarette Aerosol Exposure Induces Reactive Oxygen Species, DNA Damage, and Cell Death in Vascular Endothelial Cells / C. Anderson, A. Majeste, J. Hanus, S. Wang // *Toxicological Sciences*. – 2016. – No. 154 (2). – P. 332–340.
9. Cigarette smoking saturates brain alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptors / A. L. Brody, M. A. Mandelkern, E. D. London [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2006. – No. 63 (8). – P. 907–915.
10. Effects of cigarette smoke in mice wound healing is strain dependent / J. F. Cardoso, B. R. Souza, T. P. Amadeu [et al.] // *Toxicologic Pathology*. – 2007. – No. 35. – P. 890–896.
11. Вплив куріння на функціонування органів дихання та розвиток патології легень / О. І. Варунків, Л. С. Малофій, М. М. Островський [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2012. – № 19 (2). – С. 146–151.
12. Андрейчин С. М. Ефективність застосування ентросорбенту «Карболайн» при лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / С. М. Андрейчин, С. В. Лотоцька // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2015. – № 5 (5). – С. 125–130.
13. Churg A. Animal models of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease / A. Churg, J. Wright // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2010. – No. 4 (6). – P. 723–734.
14. Gross D. Ethics in Animal-Based Research / D. Gross, R. H. Tolba // *Eur. Surg. Res.* – 2015. – No. 55 (1–2). – P. 43–57.
15. Влізло В. В. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині / В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич. – Львів: Сполом, 2012. – 764 с.
16. Паніна Л. В. Оцінка ендogenous інтоксикації організму за умов експериментальної гемічної гіпоксії / Л. В. Паніна, О. І. Терлецька, С. М. Ковальчук // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2008. – № 2. – С. 72–76.
17. Никольская В. А. Биохимический аспект рассмотрения роли молекул средней массы в организме в организме / В. А. Никольская, Ю. Д. Данильченко, З. Н. Меметова // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. – Серия «Биология, химия». – 2013. – № 26 (65). – С. 139–145.
18. Jannot A. S. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research / A. S. Jannot, T. Agoritsas, A. Gayet-Ageron // *J. Clin. Epidemiol.* – 2013. – No. 66 (3). – P. 296–301.

19. Allen B. W. Hemoglobin, nitric oxide and molecular mechanisms of hypoxic vasodilation / B. W. Allen, J. S. Stamler, C. A. Piantadosi // *Trends Mol. Med.* – 2009. – No. 15 (10). – P. 452–460.

20. Проданчук Г. Н. Токсические метгемоглобинемии: механизмы формирования и пути оптимизации / Г. Н. Проданчук, Г. М. Балан // *Соврем. пробл. токсикологии.* – 2007. – № 1. – С. 37–45.

21. Олійник С. А. Окисний стрес за гіпоксичних станів / С. А. Олійник, О. Л. Козеренко // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2010. – № 1. – С.15–21.

22. Матвеев С. Б. Оценка эндогенной интоксикации по показателям среднемoleкулярных пептидов при неотложных состояниях / С. Б. Матвеев, Н. В. Федорова, М. А. Годков // *Клин. лаб. диагностика.* – 2009. – № 5. – С.16–18.

23. Cigremis Y. The effects of chronic exposure to ethanol and cigarette smoke on the formation of peroxynitrite, level of nitric oxide, xanthine oxidase and myeloperoxidase activities in rat kidney / Y. Cigremis, Y. Turkoz, M. Tuzcu, H. Ozen, A. Kart, M. Gaffaroglu // *Mol. Cell Biochem.* – 2006. – No. 291 (1–2). – P. 127–138.

## REFERENCES

1. Gunchak VM [To the toxicology of nitrates and nitrites in animals]. *Nauk visn LNUVMBT im. S.Z. Gzycki.* 2013;57 (3): 62-70. Ukrainian.

2. Lykhatskyi PH, Fira LS, Trokhimchuk NB [The content of active forms of oxygen in rats of different age groups under conditions of nitrite poisoning]. *Med khim.* 2014;3(16): 123-6. Ukrainian.

3. Ansari FA, Ali SN, Mahmood R [Sodium nitrite-induced oxidative stress causes membrane damage, protein oxidation, lipid peroxidation and alters major metabolic pathways in human erythrocytes]. *Toxicology in Vitro,* 2015;29(7): 1878-86.

4. Krasovsky KS [Consequences of the global tobacco epidemic]. *Preven med.* 2009;4: 72-4. Ukrainian.

5. Artemenko VV, Shabunova AA [Smoking or health?] *Probl ter rozv.* 2010;6(52): 75-80. Russian.

6. Lizurchik LV, Sheida EV [Influence of tobacco smoke on the content of toxic elements in the body of rats]. *Vestn OGU.* 2014;6(167): 71-4. Russian.

7. Picas OB [On the state of cigarette smoking in modern conditions, its impact on the occurrence of diseases in the human body]. *Bukov med visn.* 2015;76 (4): 227-30. Ukrainian.

8. Anderson C, Majeste A, Hanus J, Wang S. [E-Cigarette Aerosol Exposure Induces Reactive Oxygen Species, DNA Damage, and Cell Death in Vascular Endothelial Cells]. *Toxicological Sciences,* 2016;154(2): 332-40.

9. Brody AL, Mandelkern MA, London ED, Olmstead RE, Farahi J, Scheibal D [Cigarette smoking saturates brain alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptors]. *Arch Gen Psychiatry,* 2006;63(8): 907-15.

10. Cardoso JF, Souza BR, Amadeu TP, Valenca SS, Porto LC, Costa AM [Effects of cigarette smoke in mice wound healing is strain dependent]. *Toxicologic Pathology,* 2007;35: 890-6.

11. Varunkiv OI, Malofiy LS, Ostrovsky MM, Deltsova OI, Savelikhina IO, Kulynych-Miskiv MO [Influence of smoking on the functioning of the respiratory system and the development of lung pathology]. *Halyts med visn.* 2012;19(2): 146-51. Ukrainian.

12. Andreychin SM, Lototska SV [The effectiveness of the enterosorbent "Carboline" in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Journal of Education, Health and Sport,* 2015;5(5): 125-30.

13. Churg A, Wright J [Animal models of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease]. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4(6): 723-34.

14. Gross D, RH [Tolba Ethics in Animal-Based Research]. *Eur Surg Res.* 2015;55(1-2): 43-57.

15. Vlizlo VV, Fedoruk RS, Ratych IB Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine. [Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині] Lviv: Spolom; 2012.

16. Panina LV, Terletskaia OI, Kovalchuk SM [Estimation of endogenous intoxication of an organism under conditions of experimental hemic hypoxia]. *Zdobut kiln i eksperym med.* 2008;2: 72-6. Ukrainian.

17. Nikolskaya VA Danilchenko YuD, Memetova ZN [Biochemical aspect of consideration of the role of molecules of average mass in the body in the body] *Uchenye zapiski Tavricheskogo natsionalnogo universiteta im. V. I. Vernadsky. Series "Biology, Chemistry",* 2013;26(65): 139-45. Russian.

18. Jannot AS, Agoritsas T, Gayet-Ageron A [Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research]. *J Clin Epidemiol,* 2013;66(3): 296-301.

19. Allen BW, Stamler JS, Piantadosi CA [Hemoglobin, nitric oxide and molecular mechanisms of hypoxic vasodilation]. *Sovr mol med,* 2009;15(10): 452-60. Russian.

20. Prodanchuk GN, Balan GM [Toxic methemoglobinemia: mechanisms of formation and ways of optimization]. *Modern. prob. Toxicology.* 2007;1: 37-45.

21. Oliyuk SA, Kozerenko OL [Oxidative stress in hypoxic conditions]. *Visn probl boil i med.* 2010;1:15-21. Ukrainian.

22. Matveev SB, Fedorova NV, Godkov MA [Evaluation of endogenous intoxication in terms of medium molecular weight peptides in emergency conditions]. *Klin lab. diagnostics,* 2009;5: 16-8. Russian.

23. Cigremis Y, Turkoz Y, Tuzcu M, Ozen H, Kart A, Gaffaroglu M [The effects of chronic exposure to ethanol and cigarette smoke on the formation of peroxynitrite, level of nitric oxide, xanthine oxidase and myeloperoxidase activities in rat kidney]. *Mol Cell Biochem,* 2006;291(1-2): 127-38.

## ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНІ УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ (ОБҐРУНТУВАННЯ ПРИЧИННО- НАСЛІДКОВИХ ЗВ'ЯЗКІВ)

Гіпоксично-ішемічні ураження головного мозку в кардіохірургічних хворих (обґрунтування причинно-наслідкових зв'язків)

Д. С. Маньковський

Державна установа «Інститут серця МОЗ України», м. Київ

**Резюме.** Представлена стаття містить обґрунтування матеріалів стосовно причинно-наслідкових зв'язків за найбільш поширеними варіантами гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку в кардіохірургічних хворих. У дослідженні показано, що функціональні зміни, які приймає на себе головний мозок пацієнта (за умов хірургічного втручання на серці із застосуванням ресурсів штучного кровообігу), віддзеркалює стан структурних патернів цілого організму.

**Мета дослідження** – проаналізувати клініко-анамнестичні матеріали за патогенетичними прототипами гіпоксично-ішемічних уражень, що відбуваються у пацієнтів як наслідок кардіохірургічних втручань.

**Матеріали і методи.** Матеріалами роботи були результати анамнестичних профільних клінічних обстежень та спостережень пацієнтів (n=118), які перебували на плановій шпиталізації у профільному відділенні Державної установи «Інститут серця МОЗ України» у м. Київ. У дослідженні використана тематична карта хворого, розроблена та опрацьована автором. Її зміст стосувався клінічних прототипів, пов'язаних із провідною симптоматикою захворювань, та сприяв усвідомленню патогенетичних механізмів реалізації останніх.

**Результати.** Комплекс досліджень, науково-теоретична, методологічна та патентно-ліцензійна інформація за фахом показали, що пріоритетним механізмом розвитку гіпоксично-ішемічних уражень є емболія. Іншою за значенням у патогенезі гіпоксично-ішемічних розладів є гіперперфузія. Однією з причин розвитку інсульту під час проведення кардіохірургічних операцій, насамперед при хірургічному лікуванні патології аорти, є гіперперфузія унаслідок нестабільності центральної гемодинаміки. Наступним важелем впливу на системні процеси розвитку гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку кардіохірургічних хворих є системна запальна відповідь. За даними деяких дослідників зазначено, що ушкодження ЦНС після кардіологічних операцій зумовлено побічними ефектами, пов'язаними з використанням ШК. Важливим моментом, пов'язаним із виникненням гіпоксично-ішеміч-

Hypoxic-ischemic brain injuries in cardiosurgical patients (rationale of causal connections)

D. S. Mankovskyi

Heart Institute, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

e-mail: oksankamp@ukr.net

**Summary.** The presented article substantiates the materials on causation in the most common variants of hypoxic-ischemic brain lesions in cardiac surgery patients. The study showed that the functional changes assumed by the patient's brain (under the conditions of heart surgery using the resources of artificial circulation), reflects the state of the structural patterns of the whole organism.

**The aim of the study** – to analyze the clinical and anamnestic materials on pathogenetic prototypes of hypoxic-ischemic lesions that occur in patients as a result of cardiac surgery.

**Materials and Methods.** The materials were the results of anamnestic profile clinical examinations and observations of patients (n = 118) who were on routine hospitalization in the profile department of the State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine" in Kyiv. The study used a thematic map of the patient, developed and processed by the author. Its content was related to clinical prototypes associated with the leading symptoms of the disease and contributed to the understanding of the pathogenetic mechanisms of the latter.

**Results.** The complex research, scientific-theoretical, methodological, and patent-licensing information on the specialty has shown that embolism is considered to be a priority mechanism for the development of hypoxic-ischemic lesions. Another important factor in the pathogenesis of hypoxic-ischemic disorders is hypoperfusion. One of the reasons for the development of stroke during cardiac surgery, especially in the surgical treatment of aortic pathology, is hypoperfusion due to instability of central hemodynamics. The next level of influence on systemic processes of development of hypoxic-ischemic defeats of the brain of cardiac surgery patients is the systemic inflammatory response. According to some researchers, CNS damage after cardiac surgery is largely due to side effects associated with the use of artificial circulation. An important point associated with the occurrence of hypoxic-ischemic changes in the brain is called general anesthesia. The technique of total intravenous and/or inhalation

них змін у головному мозку, називають загальною анестезією. Методика тотальної внутрішньовенної та/або інгаляційної анестезії не забезпечує адекватного захисту структур ЦНС від інтраопераційного болю.

**Висновки.** Аналіз клініко-анамнестичних матеріалів за патогенетичними прототипами гіпоксично-ішемічних уражень, що відбуваються у пацієнтів як наслідок кардіохірургічних втручань, демонструє наявність комплексу патогенетичних складових, серед яких провідну роль відіграють: емболія; гіперперфузія; системна запальна відповідь зі змінами у гемостазі та застосування арсеналу заходів загальної анестезії.

**Ключові слова:** гіпоксично-ішемічні ураження; емболія; гіперперфузія; системна запальна відповідь; анестезія.

## ВСТУП

Функціональні зміни, які бере на себе головний мозок пацієнта, що зазнав хірургічного втручання на серці (за умов застосування заходів зі штучним кровообігом), неодмінним чином віддзеркалює стан структурних патернів цілого організму [1]. Докорінні зміни у характері подальшої фізіології діяльності прооперованих осіб: органіка (оксигенація, кровопостачання); самообслуговування (утруднення), контроль/самоконтроль та самооцінка; реалізації (ускладнення) певних ланок вищої нервової діяльності (пізнавальна, мовна, аналітична функції, пам'ять, свідомість, система сприйняття, трансляції спожитих головним мозком складних за змістом і формою інтелектуальних ресурсів, їхнє архівування), призводять до того, що над проекційними зонами, безпосередньо зв'язаними з периферійними сенсорними та моторними апаратами, відбувається дезорганізація осередків асоціативних волокон для більш складних синтезів [2, 3]. Порівняння структури головного мозку контрольних інтактних до оперативних втручань осіб та тих, що його зазнали, чітко демонструє суттєві зрушення у будові, топографії та співвідношенні обсягів первинного та вторинного зорових полів [4]. Пояснення останньому полягає в унеможливленні природної реалізації складних синтезів, насамперед системи сприйняття. Після операційні зміни у будові та функціях кори спонукають відповідні явища у процесах відновної/функціональної/медикаментозної кортикалізації. Отже, розмірковування щодо генезу уражень головного мозку, які потенціують кардіохірургічне втручання, перш за все повинні спиратись на філогенетичні аспекти вищої нервової діяльності [5]. Насамперед, орієнтуватись на постулат, де психічні процеси у людини є вищими функціями кори – органа індивідуально набутих форм поведінки, а її ушкодження – причина розвитку поліморфної клінічної патології (тоді, як у тварин усі, без винятку, психічні функції пов'язані з діяльністю мозкового стовбура, що неодмінним чином необхідно враховувати в експериментальній практиці екстраполяції складних оперативних втручань на

anesthesia does not provide adequate protection of CNS structures from intraoperative pain.

**Conclusions.** Analysis of clinical and anamnestic materials on pathogenetic prototypes of hypoxic-ischemic lesions that occur in patients as a result of cardiac surgery, shows the presence of a complex of pathogenetic components, among which the leading role is played by: embolism; hyperperfusion; systemic inflammatory response with changes in hemostasis and the use of an arsenal of general anesthesia.

**Key words:** hypoxic-ischemic lesions; embolism; hyperperfusion; systemic inflammatory response; anesthesia.

серці та головному мозку). Отже, оскільки у людини органом свідомої діяльності залишається кора, то питання взаємовідносин психіки та мозку лежить у площині взаємовідносин психіки і кори великих півкуль головного мозку, тобто конкретній локалізації у ній психічних функцій [4–6]. Сучасна проблематика локалізаційної теорії створилась як результат того, що над об'єктивно доказовими фактами клініко-експериментальних досліджень виникла низка гіпотез і теорій, методологічних тенденцій, які потребують ґрунтовних перевірок. Уявлення стосовно того, що кожній психічній функції відповідає окремий центр, вважається своєрідною та наївною реалізацією у фізіології та патології головного мозку теорії паралелізму. З іншого боку, обґрунтування патогенетичних прототипів гіпоксично-ішемічних уражень/розладів за умов кардіохірургічних втручань лише на нейрофізіологію мозку є малооб'єктивною (з урахуванням застосованого методу штучного кровообігу), тим більше, що доступні на сьогодні джерела науково-теоретичної та патентної інформації свідчать на користь інших базових механізмів. Серед осанніх називають: емболію (мікро/макроемболію); гіперперфузія; системну запальну відповідь (СЗВ) зі змінами у гемостазі, застосування арсеналу засобів загальної анестезії.

**Метою дослідження** було проаналізувати клініко-анамнестичні матеріали за патогенетичними прототипами гіпоксично-ішемічних уражень, що відбуваються у пацієнтів як наслідок кардіохірургічних втручань.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Матеріалами започаткованої роботи стали результати анамнестичних (*anamnesis vitae, anamnesis morbid, status praesens objectivus, catamnesis*), профільних клінічних обстежень та спостережень пацієнтів (n=118), які перебували на плановій шпиталізації у профільному відділенні Державної установи «Інститут серця МОЗ України» у м. Київ. Джерелом первинного матеріалу та його об'єктивною складо-

вою стала тематична карта хворого, розроблена та опрацьована власне автором дослідження. Її зміст стосувався клінічних прототипів, пов'язаних із провідною симптоматикою/синдромологією (астенічний, астено-тривожний, астено-субдепресивний, дисомнічний) захворювань, та сприяв орієнтації/усвідомленню патогенетичних механізмів реалізації останніх. Здійснення досліджень відбувалось відповідно змістовному сенсу стандартизованої програми підбору, та аналізу результатів. Об'єктивізації сприяло застосування ресурсів анамнестичного кількісного аналізу, арсеналу математичних засобів варіаційної статистики, ймовірнісного розподілу клінічних ознак з обов'язковою оцінкою вірогідності отриманих результатів [7, 8]. Задля об'єктивізації інформації з метою поглибленого проведення роботи застосовували ресурси ретроспективного аналізу за власними базами даних та попередньо накопичених анналів відповідних темі та завданням дослідження матеріалів. Обґрунтування прототипів відбувалось із застосуванням ресурсів провідних баз (Google, Yandex тощо). Всі клінічні дослідження лежали у правовому полі біомедицинської етики. Кожен із пацієнтів надавав письмову згоду на участь у обстеженнях та проведенні оперативних втручань.

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Комплекс попередньо проведених клініко-експериментальних досліджень, науково-теоретична, методологічна та патентно-ліцензійна інформація за фахом показали, що пріоритетним механізмом розвитку гіпоксично-ішемічних уражень є емболія. Остання залишається провідною причиною розвитку інсульту при виконанні кардіохірургічних операцій є артеріо-артеріальні емболії, джерело яких – атеросклеротично змінена висхідна аорта [9]. Зазначений механізм найбільш характерний для гострих ішемічних інсультів, що розвиваються безпосередньо в момент хірургічного втручання. Причинами емболії церебральних артерій, що розвиваються в більш пізні терміни, виявляються фібриляція передсердь, гостра ішемія міокарда, розлади системи гемостазу зі схильністю до гіперкоагуляції.

Протягом багатьох років мікроемболію розглядали як одну з причин церебральної дисфункції у хворих із кардіохірургічними операціями в умовах ШК. Джерела інтраопераційних мікроемболів у даний час досить добре вивчені. Визначено декілька моментів, коли мікроемболічні сигнали реєструються з найбільшою частотою: канюлювання аорти, перетискання аорти, накладання і зняття аортальних затискачів, підключення ШК і повернення до природного кровообігу [5].

За даними S. Sylivris et al. було показано, що у пацієнтів із післяопераційними інфарктами зареєстровано достовірно більшу кількість мікроембо-

лічних сигналів під час пальпації і канюляції аорти, тобто при виконанні маніпуляцій, що супроводжуються найбільшим надходженням атероматозних мікроемболів у головний мозок. Необхідно зазначити, що при операціях на відкритому серці значна кількість повітряних мікроемболів надходить також з камер серця і просвіту великих судин у момент відновлення серцевої діяльності.

При морфологічних дослідженнях тканин головного мозку хворих, що загинули після операції з ШК, виявлені мільйони мікроемболів діаметром 10–70 мкм, що закупорюють русло церебральних артеріол і капілярів. У ході подальшого дослідження стало ясно, що склад мікроемболів різноманітний. Гістологічні дослідження вмісту інтрааортальних фільтрів показали, що близько 70 % мікроемболів, що затримуються фільтрами, мають атероматозну природу, близько 40 % містять тромбоцити і фібрин, 8–25 % – еритроцити (істинний тромб), 2–3 % являють собою уламки судинного адвентиція, хрящових тканин, міокарда, легеневої тканини, шовного матеріалу, тефлонових тампонів тощо [6].

У ході операції реєструються два види мікроемболічних сигналів: епізоди групових мікроемболій, пов'язані з хірургічними маніпуляціями на аорті, й однотипна мікроемболія, що з'являється під час включення апарату ШК і зникає безпосередньо після його зупинки. Саме мікроемболія, як передбачається, значною мірою зумовлює розвиток нейропсихологічних порушень у хворих в післяопераційному періоді. В ряді робіт, у тому числі й експериментальних, показано, що в більшості випадків оклюзовані емболами судини через тиждень після операції знову стають прохідними [5, 6]. Таким чином, існує пряма залежність між величиною інтраопераційного мікроемболічного потоку і вираженням післяопераційного ішемічного ушкодження ЦНС (центральної нервової системи).

Іншою за значенням у патогенезі гіпоксично-ішемічних розладів є гіперперфузія. На сьогодні велику увагу приділяють дослідженню впливу штучного кровообігу в разі кардіохірургічних операцій на мозковий кровотік. Однією з причин розвитку інсульту під час проведення кардіохірургічних операцій, насамперед при хірургічному лікуванні патології аорти, є гіперперфузія унаслідок нестабільності центральної гемодинаміки. Разом з тим, час отримані дані про відносно помірну роль гіперперфузії у розвитку інсульту, зокрема при відсутності гемодинамічно значущих стенозів магістральних артерій голови [10].

Оклюзія церебральних судин мікроемболами призводить до гіперперфузії відповідних зон кровопостачання. Більшість дослідників неврологічних результатів у кардіохірургії розуміє під терміном «інтраопераційна церебральна гіперперфузія» недостатність кровопостачання мозку внаслідок системної гіпотензії.

Необхідно нагадати, що нормальний рівень мозкового кровотоку дорівнює 45–50 мл/100 г мозкової речовини на хвилину, величина його у здорових людей не змінюється при коливанні величини середнього гемодинамічного тиску від 60 до 160 мм рт. ст. У звичайних умовах, як відомо, мозковий кровотік регулюється міогенним, нейрогенним і гуморальним механізмами, а також залежить від величини перфузійного тиску. Незважаючи на те, що більшість хворих досить добре переносять операції в умовах ШК (штучного кровообігу) за умов середнього тиску понад 50 мм рт. ст., рівень середнього тиску у хворих із дефектними механізмами ауторегуляції повинен бути більше 60 мм рт. ст. Це підтверджується даними закордонних колег (показано, що за умов параметрів тиску 60 мм рт. ст. рівень оксигенації тривав на сталій позначці, за умов 50 мм. рт. ст. відбувалось позначене зниження оксигенації тканини мозку).

Складалось враження, щодо відсутності прямого зв'язку між рівнем середнього інтраопераційного АТ (артеріального тиску) та післяопераційним ушкодженням головного мозку. Крім того, всупереч очікуванням, у деяких дослідженнях вірогідний зв'язок між рівнем інтраопераційного АТ і розладами головного мозку після операції, носив зворотний характер, тобто, чим нижчим був інтраопераційний АТ, тим доброякіснішим залишався неврологічний результат. Одним із можливих пояснень такої дисоціації є схильність перфузіологів підтримувати АТ на більш високому рівні у пацієнтів з високим ризиком післяопераційних неврологічних ускладнень. Непрямим свідченням значущості гіперперфузії у розвитку післяопераційної постішемічної енцефалопатії у хірургічних хворих є дані про більшу частоту післяопераційних інсультів у пацієнтів із вираженим стенозом сонних або базиллярної артерій у відповідному судинному басейні [10–12].

Таким чином, дані сучасних досліджень свідчать, що церебральна гіперперфузія робить свій внесок в інтраопераційне ушкодження ЦНС переважно у пацієнтів із вираженим процесом стенозу в церебральних артеріях. Клінічні й експериментальні дані дозволяють припускати, що зниження кровотоку по стенозованих судинах в умовах інтраопераційної артеріальної гіпотензії погіршує процес вимивання мікроемболів із церебральної судинної системи.

Наступним важелем впливу на системні процеси розвитку гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку кардіохірургічних хворих є СЗВ. За даними деяких дослідників зазначено, що ушкодження ЦНС після кардіологічних операцій великою мірою зумовлено побічними ефектами, пов'язаними з використанням ШК. Причинами СЗВ можуть бути: активація лейкоцитів у кровотоці внаслідок контакту з поверхнею апарату ШК; системна гіпотонія в ході ШК, яка веде до відносної ішемії; наступна репер-

фузія, що супроводжується синтезом великої кількості кисневмісних вільних радикалів і, як наслідок, активація ендотелію і стромальних клітин, синтез ними запальних медіаторів, залучення лейкоцитів в уражену тканину. Запущені в ході ШК каскади біохімічних реакцій сприяють активації клітин крові з подальшим утворенням мікроагрегатів, викликають вазоконструкцію, призводять до розвитку СЗВ-реакції.

Мікроемболи, що складаються з тромбоцитів, лейко- й еритроцитів, а також ниток фібрину, після ШК виявляються в багатьох життєво важливих органах, у тому числі й головному мозку. Крім механічної оклюзії мікроциркуляторного русла мікроемболи викликають вивільнення вазоактивних речовин (серотоніну, кінінів, гістаміну, простагландинів), що призводить до ушкодження і порушення цілості судинного ендотелію [9].

Окреме місце в реалізації гіпоксично-ішемічних змін посідають позначені зміни у системі гемостазу, які цілковито можливі під час кардіохірургічних операцій за умов ШК. Показано, що кількість тромбоцитів під час операції знижується на 45 %, агрегація тромбоцитів під дією АДФ – на 30 %. Дослідження системи гемостазу і реології крові до операції показує, що у хворих на ішемічну хворобу серця має місце значна активація судинно-тромбоцитарного і плазмового ланок гемостазу: скорочення активованого часткового тромбопластинового часу, підвищення кількості фібриногену, зниження фібринолітичної активності крові та ін. У тому ж дослідженні виявлена залежність зміни показників гемокоагуляції від форми стенокардії. При цьому найбільш серйозні порушення згортання крові виявлено у хворих з нестабільною стенокардією. У пацієнтів із постінфарктною аневрислою лівого шлуночка, із атеросклеротичним ураженням трьох і більше коронарних басейнів також виявлено високий ризик розвитку гемостазіологічних ускладнень [9, 12].

Однак оскільки усім хворим проводять загальну анестезію, і всі операції виконуються з використанням ШК в умовах гіпотермії, а церебральне ушкодження розвивається лише у частині оперованих, не можна виключити існування й інших механізмів.

Важливим моментом, пов'язаним із виникненням гіпоксично-ішемічних змін у головному мозку, називають загальну анестезію [13]. Кардіохірургічна операція в умовах ШК передбачає втручання поблизу великих «шокогенних» зон грудної порожнини. Методика тотальної внутрішньовенної та/або інгаляційної анестезії не забезпечує адекватного захисту структур ЦНС від інтраопераційного болю. Крім того, загальна анестезія сама по собі призводить до змін гомеостазу ще до приєднання операційної травми і фактично є компонентом операційного стресу. Необхідно також зазначити, що якість знеболювання при комбінованій анестезії залишається незадовільною

в значному відсотку випадків і в післяопераційному періоді, а застосування великих доз наркотичних анальгетиків не бажано, особливо у хворих похилого віку [14]. Ендокринна, метаболічна і запальна відповіді на операційну травму визначають сукупність патофізіологічних змін, що визначається як хірургічна стрес-відповідь. У реалізації даної відповіді основну роль відіграє активація соматосенсорних і симпатичних аферентів.

Встановлено, що плазмовий рівень адреналіну, кортикотропіну, кортизолу та інших маркерів стресу суттєво не змінюється під час операції, але значно підвищується в ранньому післяопераційному періоді, особливо в перші 24 год. У свою чергу, характер хірургічного втручання визначає вираження операційної стрес-відповіді. Зокрема, після кардіохірургічних операцій плазмова концентрація глюкози може підвищуватися до 10–12 ммоль/л і зберігатися на такому рівні протягом декількох діб. Для малої хірургії подібні зміни глікемії не характерні. У даний час добре доведений патогенний характер розгорнутої хірургічної стрес-відповіді, що значно погіршує перебіг післяопераційного періоду і збільшує час реабілітації пацієнтів. Тому неадекватність знеболювання, безумовно, є ще одним, що сприяє виникненню розладів нервової системи.

У доступній зарубіжній та вітчизняній літературі, що присвячена патології ЦНС після оперативних втручань, ми зіткнулися з низкою робіт, які вивчають цю проблему з позиції лікарського ушкодження нейронів. Фахівці наводять дані щодо ролі загальної анестезії як причини різних ушкоджень нервової системи у післяопераційному періоді. За цим порушення функцій ЦНС варіюють (залежно від виду анестезії, стану соматичного і неврологічного статусу хворого в передопераційному періоді, віку оперованого) [5, 15]. У наявній літературі представлені дані щодо несприятливого впливу на когнітивну функцію навіть середньотерапевтичних доз загальних анестетиків і наркотичних анальгетиків. Серйозне ушкодження нейронів унаслідок застосування загальної анестезії призводить до патології просторового навчання, пам'яті в експериментальних тварин різного віку.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Feigin V. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global burden of disease study / V. Feigin, G. Roth, M. Naghavi // *Lancet Neurol.* – 2016. – No. 15. – P. 913–924. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4.
2. Risk factors for perioperative ischemic stroke in cardiac surgery / M. Costa, M. Gauer, R. Gomes, M. Schafranski // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* – 2015. – No. 30 (3). – P. 365–372. DOI: 10.5935/1678-9741.20150032.

Сучасні дані говорять про вплив різних анестетиків на динаміку кровообігу мозку, ступінь порушення ауторегуляції мозкового кровотоку, функціональні зміни стану нейроцитів. У поодиноких роботах показано суттєве зростання емболічного навантаження на головний мозок у разі використання інгаляційних анестетиків. Патологічна дія загальної анестезії за таких умов реалізується шляхом порушення мікроциркуляції та розвитку тканинної гіпоксії. Однак молекулярні механізми цитотоксичної дії засобів для наркозу стосовно нейроцитів та глії вивчені недостатньо. Перш за все це пояснюється тим, що залишаються нез'ясованими механізми наркотичної дії окремих лікарських засобів. Одним із ключових компонентів ушкодження клітин називають окиснювальний стрес, індукований гіперпродукцією активованих форм кисню, та відносної або абсолютної недостатності антиоксидантних систем. Модуляція анестетиками найважливіших фізіологічних процесів у нейронах (електрозбудливості, синтетичних процесів мітохондріальної активності) істотно впливає на чутливість клітин до апоптогенних або некрозогенних факторів чи безпосередньо індукує ушкодження клітин. Цікавим залишається той факт, що частота виникнення порушень функціонального стану ЦНС після втручань, що не стосуються кардіохірургії (за умов загальної анестезії) становить за окремими підрахунками близько 70 %. З огляду на це виникає справедливе запитання про ступінь впливу штучного кровообігу на розвиток ПКД і ролі в цьому анестезіологічного забезпечення.

#### ВИСНОВКИ

Аналіз клініко-анамнестичних матеріалів за патогенетичними прототипами гіпоксично-ішемічних уражень/розладів, що відбуваються у пацієнтів як наслідок кардіохірургічних втручань (на тлі застосування ШК), демонструє наявність комплексу патогенетичних складових – чинників цілого нозологічного патерну. Серед останніх провідну роль відіграють: емболія (мікро/макроемболія); гіпоперфузія; системна запальна відповідь зі змінами у гемостазі та застосування арсеналу заходів загальної анестезії.

3. Arterial hypertension prevention as an actual medical and social problem / O. Demikhov, I. Dehtyarova, N. Demikhova [et al] // *Bangladesh Journal of Medical Science.* – 2020. – No. 19 (4). – P. 722–729. DOI: 10.3329/bjms.v19i4.46632.
4. Рубинштейн С. Основы общей физиологии / С. Рубинштейн. – СПб. : Питер, 2019. – 720 с.
5. An N. Difficulties in Understanding Postoperative Cognitive Dysfunction / N. An, W. F. Yu // *Journal of*

Anesthesia & Perioperative Medicine. – 2017. – No. 4. – P. 87–94.

6. Todurov B. M. Dysfunction of the central nervous system after operations with artificial circulation in patients with low left ventricular ejection fraction / B. M. Todurov, I. M. Kuzmych, O. O. Tarabrin // *Clinical Anesthesiology and Intensive Care*. – 2015. – No. 2. – P. 82–90.

7. Hubler E. V. Klynycheskaia patoynformatyka v medytsyne y pedyatryy. *Medytsyna*, 2002. 211–211.

8. Rebrova Olu. Statystycheskyi analiz medytsynskykh dannykh. Prymenenye paketa prykladnykh prohramm STATISTICA. *MedyaSfera*, 2002.: 312 s.

9. PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease. JACC Review Topic of the Week / T. Torsten Doenst, Axel Haverich, P. Serruys [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – No. 73 (8). – P. 964–976.

10. Risk factors for perioperative ischemic stroke in cardiac surgery / M. Costa, M. Gauer, R. Gomes, M. Schafranski // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* – 2015. – No. 30 (3). – P. 365–372. DOI: 10.5935/1678-9741.20150032.

#### REFERENCES

1. Feigin V, Roth G, Naghavi M. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global burden of disease study. *Lancet Neurol.* 2016;15: 913-24. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4.

2. Costa M, Gauer M, Gomes R, Schafranski M. Risk factors for perioperative ischemic stroke in cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015;30(3): 365-72. DOI: 10.5935/1678-9741.20150032.

3. Demikhov O, Dehtyarova I, Demikhova N, Rud O, Cherkashyna L. Arterial hypertension prevention as an actual medical and social problem. *Bangladesh Journal of Medical Science.* 2020;19 (4): 722-9. DOI: 10.3329/bjms.v19i4.46632.

4. Rubinshteyn S. *Osnovy obschey psikhologii*. SPb.: Piter; 2019. Russian.

5. An N, Yu WF. Difficulties in Understanding Postoperative Cognitive Dysfunction. *Journal of Anesthesia & Perioperative Medicine.* 2017;4: 87-94.

6. Todurov BM, Kuzmych IM, Tarabrin OO. [Dysfunction of the central nervous system after operations with artificial circulation in patients with low left ventricular ejection fraction]. *Klinichna anesteziolohiia ta intensywna terapiia.* 2015;2: 82-90. Ukrainian.

7. Hubler EV. *Clinical pathoinformatics in pediatrics medicine.* *Medytsyna*; 2002: 211. Russian.

8. Rebrova Olu. *Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA program.* *MedyaSfera*; 2002. Ukrainian.

9. Torsten Doenst T, Axel Haverich A, Serruys P, Bonow R, Kappetein P, Falk V, et al. PCI and CABG for Treating

11. Johnson W. Stroke: a global response is needed. *Bull / W. Johnson, O. Onuma, M. Owolabi // WHO.* – 2016. – No. 94. – P. 634–634. DOI: 10.2471/BLT.16.181636.

12. Risk factors for delirium after cardiac surgery: an historical cohort study outlining the influence of cardiopulmonary bypass / J. O’Neal, F. Billings, X. Liu [et al.] // *Can. J. Anaesth.* – 2017. – No. 64 (11). – P. 1129–1137. DOI: 10.1007/s12630-017-0938-5.

13. Abraham M. Protecting the anaesthetized brain / M. Abraham // *Journal of Neuroanaesthesiology & Critical Care.* – 2014. – No. 1. – P. 20–39.

14. Arlington V. A. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 Diagnostic Classification.* – 5th ed.: Amer. Psychiatric Publishing; 2013. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596.

15. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / E. Jauch, J. Saver, H. Adams [et al.] // *American Stroke Association. Stroke.* – 2013. – No. 44 (3). – P. 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a.

Stable Coronary Artery Disease. JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;73(8): 964-76.

10. Costa M, Gauer M, Gomes R, Schafranski M. Risk factors for perioperative ischemic stroke in cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015;30(3): 365-72. DOI: 10.5935/1678-9741.20150032.

11. Johnson W, Onuma O, Owolabi M. Stroke: a global response is needed. *Bull. WHO.* 2016;94: 634-4. DOI: 10.2471/BLT.16.181636.

12. O’Neal J, Billings F, Liu X, Shotwell M, Liang Y, Shah A, et al. Risk factors for delirium after cardiac surgery: a historical cohort study outlining the influence of cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth.* 2017;64(11): 1129-37. DOI: 10.1007/s12630-017-0938-5.

13. Abraham M. Protecting the anaesthetized brain. *Journal of Neuroanaesthesiology & Critical Care.* 2014;1: 20-39.

14. Arlington VA. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 Diagnostic Classification.* – 5th ed. Amer. Psychiatric Publishing; 2013. Available from: <http://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>. [Accessed April 2022].

15. Jauch E, Saver J, Adams H, Askie B, Connors B, Demaerschalk B, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. *American Stroke Association. Stroke.* 2013;44(3): 870-947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a.

УДК 616.8–009.441:616.376–008.64  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12973

М. І. Марущак<sup>1</sup>, У. С. Куць<sup>1</sup>, М. О. Мохір<sup>2</sup>, О. С. Гашинська<sup>2</sup>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України<sup>1</sup>  
КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради

## РОЛЬ РІВНЯ СИТУАТИВНОЇ ТА ОСОБИСТІСНОЇ ТРИВОЖНОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ В УМОВАХ СТРЕСУ

Роль рівня ситуативної та особистісної тривожності у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах стресу

М. І. Марущак<sup>1</sup>, У. С. Куць<sup>1</sup>, М. О. Мохір<sup>2</sup>,  
О. С. Гашинська<sup>2</sup>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України<sup>1</sup>  
КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради<sup>2</sup>

**Резюме.** Хронічний стрес веде до хронізації вісцерально-вегетативних розладів, що вказує на можливість автономізації соматичних порушень та обґрунтовує актуальність даного дослідження. Депресія, розлади харчової поведінки та емоційний стрес ускладнюють самоконтроль над цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), що потребує втручання медичної сестри.

**Мета дослідження** – встановити рівень тривожності та його вплив на концентрацію глюкози у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від дії стресового чинника.

**Матеріали і методи.** Для реалізації поставленої мети було проанкетовано за допомогою шкали тривоги Спілбергера (STAI) (Спілбергер, 1983), зокрема українськомовна модифікація цієї шкали Ю. Л. Ханіна (Ханін, 1976), 30 пацієнток жіночої статі з цукровим діабетом 2 типу віком 54–62 роки, які звернулися за медичною допомогою в КНП СМР «Старосамбірська районна лікарня». Респондентів було проанкетовано двічі: вперше у 2021 р., вдруге – після введення воєнного стану (24 лютого 2022 р.), який розглядали як стресовий чинник.

**Результати.** В умовах дії стресового чинника особистісна тривожність практично не змінювалася, тоді як переважав високий рівень ситуативної тривожності (у 22 хворих) та не виявлявся низький рівень ситуативної тривожності. Аналіз рівня глюкози показав його залежність від рівня ситуативної тривожності, зокрема найвища концентрація глюкози зафіксована при високому рівні тривожності. У хворих на ЦД2 в умовах дії стресового чинника показники глюкози були вірогідно вищі при помірному (на 10,5%) і високому (на 12,6%) рівнях тривожності стосовно таких даних у пацієнтів із діабетом без дії стресу.

**Висновки.** У хворих на цукровий діабет 2 типу переважає помірний рівень ситуативної й особистісної тривожності. В умовах дії стресового чинника переважає високий рівень ситуативної тривожності, тоді як особистісна тривожність практично не змінюється. В умовах дії стресового чинника показники глюкози у

The role of situation and personal anxiety levels in patients with type 2 diabetes mellitus under stress

M. I. Marushchak<sup>1</sup>, U. S. Kuts<sup>1</sup>, M. O. Mokhir<sup>2</sup>,  
O. S. Hashynska<sup>2</sup>

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University<sup>1</sup>  
Rivne Medical Academy<sup>2</sup>

e-mail: marushchak@tdmu.edu.ua

**Summary.** Chronic stress leads to the chronicity of visceral and autonomic disorders, which indicates the possibility of autonomy of somatic disorders and justifies the relevance of this study. Depression, eating disorders and emotional stress make it difficult to control type 2 diabetes mellitus, which requires the intervention of a nurse.

**The aim of the study** – to determine the level of anxiety and its effect on glucose concentration in patients with type 2 diabetes mellitus depending on the action of stress factors.

**Materials and Methods.** To achieve this goal, 30 female patients with type 2 diabetes mellitus aged 54–62 were interviewed using the Spielberger Alarm Scale (STAI) (Spielberger, 1983), in particular the Ukrainian-language modification of this scale, who applied for medical assistance to the Starosambir District Hospital. Respondents were interviewed twice: the first in 2021, the second time after the imposition of martial law (February 24, 2022), which was considered a stressor.

**Results.** Under the influence of the stress factor, personal anxiety did not change, while a high level of situational anxiety prevailed (in 22 patients) and a low level of situational anxiety was not detected. Analysis of glucose levels showed its dependence on the level of situational anxiety, in particular, the highest concentration of glucose was recorded at high levels of anxiety. In patients with diabetes mellitus under stress, glucose levels were significantly higher at moderate (10.5%) and high (12.6%) levels of anxiety, according to such data in patients with diabetes without stress.

**Conclusions.** Moderate levels of situational and personal anxiety predominate in patients with type 2 diabetes mellitus. Under conditions of stress, a high level of situational anxiety prevails, while personal anxiety is virtually unchanged. Under conditions of stress, glucose levels in patients with diabetes mellitus are likely to be higher

хворих на ЦД2 вірогідно вищі при помірному (на 10,5 %) і високому (на 12,6 %) рівнях тривожності стосовно таких даних у пацієнтів із діабетом без дії стресу. При цукровому діабеті 2 типу переважає деяке незадоволення життям, тоді як поєднання діабету й стресу характеризується у 40 % деяким незадоволенням та у 36,0 % – незадоволенням життям.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу; тривожність; рівень глюкози; задоволення життям; зв'язок.

## ВСТУП

Цукровий діабет є складною проблемою охорони здоров'я. За останні кілька десятиків років поширеність цукрового діабету в усьому світі зросла більш ніж удвічі серед чоловіків та в 1,6 раза серед жінок, охопивши понад 420 млн людей у 2014 р. [1]. У 2015 р. середня поширеність діабету в Європі становила 9,1%, де у 87–91 % випадків діагностувався цукровий діабет 2 типу (ЦД2). [2] Протягом 2000–2017 рр. поширеність діабету (як % від населення) зросла в США з 3,9 до 5,8, у Великобританії – із 4,4 до 6,1 %, в Польщі – з 5,5 до 6,3 % [3]. Поширеність цукрового діабету в Україні становить 3,5 млн осіб, при цьому кількість осіб із встановленим діагнозом – 1,23 млн осіб (35 % від усіх осіб з діабетом) [4]. Епідеміологічні дослідження вказують на постійне збільшення числа хворих на цукровий діабет серед населення України в середньому на 5–7 % щорічно. Потрібно також врахувати, що ЦД2 діагностується у все більш молодого населення – в світі кількість нових випадків діабету серед населення молодше 40 років зростає зі значною швидкістю – на 9 % щорічно [5]. За прогнозами, до 2040 р. поширеність цукрового діабету зросте до 642 млн, і найбільше збільшення відбудеться у регіонах, що переживають економічний перехід [2]. Щорічно діабет та його ускладнення призводять до понад 2 млн смертей у всьому світі [1].

Важливим питанням залишається роль стресових чинників в етіології і патогенезі ЦД2, оскільки при дії на організм будь-якого стресора запускається неспецифічна реакція у вигляді загального адаптаційного синдрому, що в разі латентного перебігу призводить до маніфестації ЦД, а при генетичній схильності є причиною виникнення захворювання [6]. Варто зазначити, що стрес найчастіше супроводжується гіперглікемією за рахунок посилення глікогенолізу і глюконеогенезу. У відповідь виникає гіперінсулінемія, яка веде до інсулінорезистентності, а також до виснаження резервів бета-клітин. У результаті зниження компенсації хронічна гіперглікемія зумовлює зниження секреції інсуліну, а «глюкозотоксичний ефект» призводить до апоптозу бета-клітин підшлункової залози. Хронічний стрес веде до хронізації вісцерально-вегетативних розладів, що вказує на можливість автономізації соматичних порушень

at moderate (10.5 %) and high (12.6 %) levels of anxiety, according to such data in patients with diabetes without stress. In type 2 diabetes mellitus some dissatisfaction with life predominates, while the combination of diabetes and stress is characterized by 40 % of some dissatisfaction and 36.0 % of dissatisfaction with life.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; anxiety; glucose level; life satisfaction; connection.

та обґрунтовує актуальність даного дослідження [7]. Депресія, розлади харчової поведінки та емоційний стрес ускладнюють самоконтроль над ЦД2, що потребує втручання медичної сестри [8].

**Метою дослідження** було встановити рівень тривожності та його вплив на концентрацію глюкози й задоволення життям у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від дії стресового чинника.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети було проанкетовано за допомогою шкали тривоги Спілбергера (STAI) (Спілбергер, 1983), зокрема україномовна модифікація цієї шкали Ю. Л. Ханіна (Ханін, 1976), 30 пацієнток жіночої статі з цукровим діабетом 2 типу віком 54–62 роки, які звернулися за медичною допомогою в КНП СМР «Старосамбірська районна лікарня». Респондентів було проанкетовано двічі: вперше у 2021 р., вдруге – після введення воєнного стану (24 лютого 2022 р.), який розглядали як стресовий чинник.

STAI складається з 2 підшкал: перша містить для оцінки тривожності як особистісної риси (20 запитань), друга – для оцінки тривожності як стану (20 запитань). Перша шкала оцінює поточний стан тривоги – ситуативну тривожність. Кожне з питань оцінювали за 4-бальною шкалою. Вищі показники свідчать про більш високий рівень тривожності та інтерпретуються наступним чином: до 30 балів – низька тривожність; 31–44 бали – помірна тривожність; 45 і більше – висока тривожність. Інтерпретацію результатів проводили окремо з кожною із підшкал.

Шкала задоволення життям (Дінер та ін., 1985) складена на основі двох компонентів: емоційного (афективного) та оцінювального (когнітивного) і розроблена як міра оцінювальної складової суб'єктивного благополуччя. Шкала включає 5 тверджень, оцінка кожного з яких ранжується від 1 – категорично не погоджуюся, до 7 – повністю погоджуюся. Сума балів за усі 5 тверджень є загальним показником задоволення життям та інтерпретується за наступним принципом: 31–35 балів – дуже задоволений; 26–30 балів – задоволений; 21–25 балів – дещо задоволений; 20–16 балів – ставлюся нейтрально; 15–19 балів – дещо незадоволений; 10–14 балів – незадоволений; 5–9 балів – повністю незадоволений.

Визначення глюкози капілярної крові проводили експрес-методом за допомогою глюкометра зранку натще.

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням комп'ютерної програми STATISTICA 7.0. Вибір методу статистичного дослідження базувався на правильності розподілу досліджуваних ознак.

Зважаючи на неправильний розподіл кількісних характеристик, їх описову статистику здійснювали у вигляді розрахунку медіани (Me) та нижнього (Lq) та верхнього (Uq) квантилей.

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Ситуативна тривожність – це стан, який наявний у даний момент та характеризується суб'єктивним переживанням напруження, занепокоєння, заклопотаності та нервозності, які виникають як емоційна реакція на конкретну стресову ситуацію. Цей стан може змінюватися як за інтенсивністю, так і в часі. За показником ситуативної тривожності встановлено, що у хворих на ЦД2 низький рівень тривожності виявляли у 5 осіб, помірний рівень тривожності – в 16 осіб і високий рівень тривожності – у 9 осіб. Друга шкала оцінює відносно стабільні аспекти та схильності особистості – особистісну тривожність, що є певним набором особистісних рис людини, набута поведінкова диспозиція, яка відображає схильність суб'єкта до тривоги та передбачає сприйняття більшості ситуацій як загрозливих, з відповідним

тривожним реагуванням на них. Інтенсивність станів тривоги часто не співпадає з реальним рівнем загрозовості ситуації. За показником особистісної тривожності розподіл хворих на ЦД2 був наступний: 4 осіб із низьким рівнем тривожності, 14 осіб з помірним рівнем тривожності та 12 осіб із високим рівнем тривожності (рис. 1).

В умовах дії стресового чинника особистісна тривожність практично не змінювалася, тоді як переважав високий рівень ситуативної тривожності (у 22 хворих) та не виявлявся низький рівень ситуативної тривожності (рис. 1).

Результати аналізу рівня глюкози показали, що показник глюкози залежав від рівня ситуативної тривожності, зокрема найвища концентрація глюкози зафіксована при високому рівні тривожності, яка вірогідно перевищує дані цього показника при помірному (на 14,5 %) і низькому (на 20,8 %) рівнях тривожності. При цьому встановлено, що у хворих на ЦД2 в умовах дії стресового чинника показники глюкози були вірогідно вищі при помірному (на 10,5 %) і високому (на 12,6 %) рівнях тривожності, стосовно таких даних у пацієнтів з діабетом без дії стресу (табл. 1).

Варто зазначити, що дія стресового чинника вплинула також на підвищення дози метформіну в пацієнтів із ЦД2 з помірним та високим рівнем тривожності за умови дії стресового чинника, що у сукупності могло вплинути на задоволення життям.

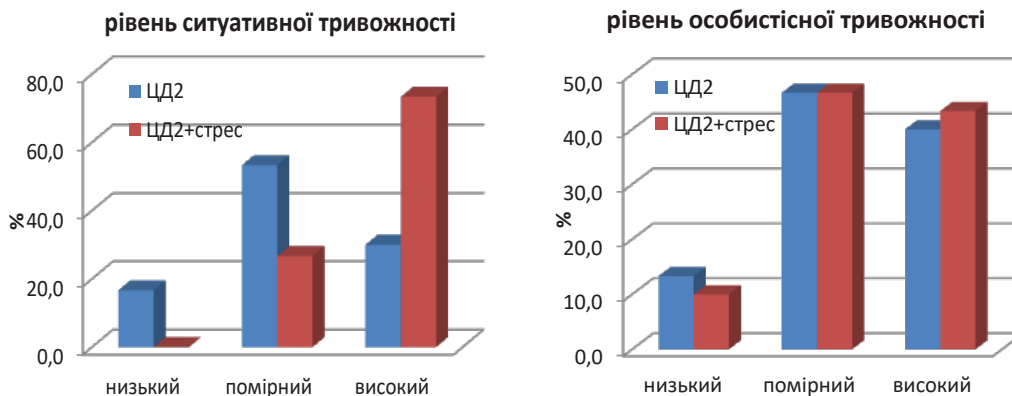


Рис. 1. Рівень ситуативної та особистісної тривожності у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах стресу.

Таблиця 1. Показник глюкози у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах стресу залежно від рівня ситуативної тривожності

Рівень	Хворі на ЦД2 (ммоль/л)	Хворі на ЦД2 в умовах стресу (ммоль/л)
Низький	7,2 (6,9; 7,4)	7,6 (7,2; 7,9)
$p_1$	>0,05	>0,05
Помірний	7,6 (7,2; 7,9)	8,4 (8,0; 8,7)*
$p_2$	<0,05	<0,01
Високий	8,7 (8,3; 9,1)	9,8 (9,4; 10,2)*
$p_3$	<0,01	<0,001

Аналіз шкали задоволення життям показав, що серед запропонованих тверджень (здебільшого моє життя близьке до мого ідеалу, умови мого життя просто чудові, я задоволений своїм життям, до цих пір я отримував важливі речі, які я хотів в житті, якби я міг прожити своє життя знову, я б не змінював майже нічого) хворі на цукровий діабет максимально ствердно відмічали на «я задоволений своїм життям», тоді як найменше балів мало твердження «якби я міг прожити своє життя знову, я б не змінював майже нічого». В результаті, лише 7 % пацієнтів задоволені життям, тоді як найбільший відсоток хворих дещо незадоволені життям (рис. 2).

За умови стресу хворі на цукровий діабет найменшу кількість балів віддали твердженням «я задоволений своїм життям» та «умови мого життя просто чудові». В результаті, в умовах стресу 7 % хворих на ЦД2 повністю незадоволені життям, тоді як найбільший відсоток хворих дещо незадоволені та незадоволені життям (рис. 3).

Встановлено, що стрес призводить до цукрового діабету [9]. Стрес стимулює вісь гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози і спричиняє зміни в рівнях

кількох гормонів, зокрема підвищення концентрації кортизолу в сироватці крові та зниження рівня статевих гормонів, які порушують дію інсуліну та підвищують рівень глюкози в крові [10]. Кортизол не тільки перешкоджає дії інсуліну, але також відіграє роль у пригніченні секреції інсуліну бета-клітинами підшлункової залози.

З іншого боку, цукровий діабет також є причиною стресу. У порівнянні із загальною популяцією пацієнти з цукровим діабетом мають більш високий рівень стресу, і в міру його зростання контроль глікемії погіршується [9], що підтверджено результатами нашого дослідження.

Також підвищується ризик депресії у хворих на цукровий діабет [11], однак раннє, відповідне лікування діабету та керування стресом можуть допомогти зменшити негативні наслідки діабету та депресії [12]. За даними дослідників, свідченням субклінічної депресії є не лише зниження задоволення життям, а також порушення професійного функціонування, розлучення, думки про самогубство, зловживання алкоголем чи наркотиками, розлади харчування, порушення сну [13], що ми не досліджували. Робота медичного персоналу полягає в діагностиці та корекції рівня ситуативної тривожності, також врахування рівня особистісної тривожності на перебіг захворювання. В умовах дії стресового чинника медичні сестри повинні враховувати високий рівень ситуативної тривожності, який зіставимий зі зростанням концентрації глюкози та зниженням задоволення життям хворих на ЦД2.

Літературні дані свідчать про те, що від поведінкових або психічних розладів страждає хоча б один член у кожній четвертій сім'ї. Рідні, які перебувають поруч таких хворих, не тільки забезпечують їм фізичну й емоційну підтримку, а й несуть на собі тягар стигматизації і дискримінації [14].

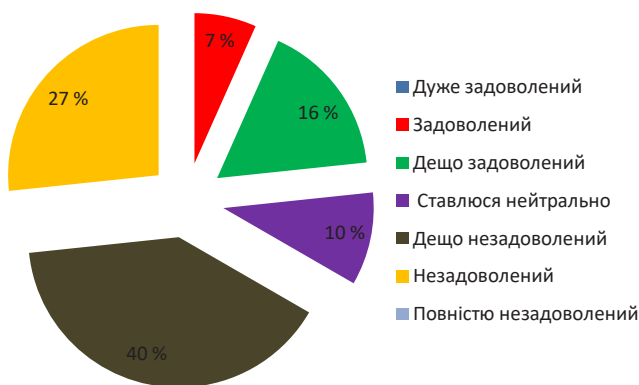


Рис. 2. Задоволення життям хворих на цукровий діабет 2 типу.

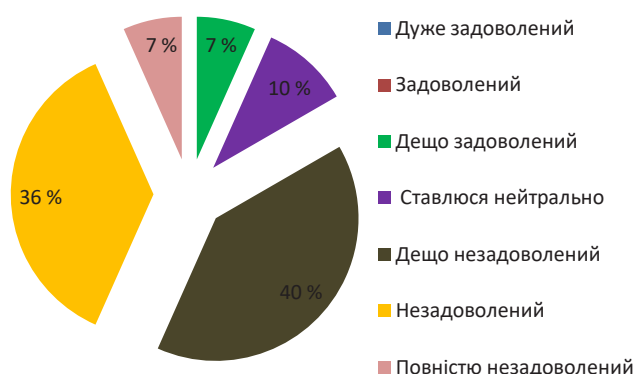


Рис. 3. Задоволення життям хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах стресу.

## ВИСНОВКИ

У хворих на цукровий діабет 2 типу переважає помірний рівень ситуативної й особистісної тривожності. В умовах дії стресового чинника – високий рівень ситуативної тривожності, тоді як особистісна тривожність практично не змінюється.

У хворих на ЦД2 в умовах дії стресового чинника показники глюкози вірогідно вищі при помірному (на 10,5 %) і високому (на 12,6 %) рівнях тривожності стосовно таких даних у пацієнтів із діабетом без дії стресу.

При цукровому діабеті 2 типу переважає деяке незадоволення життям, тоді як поєднання діабету й стресу характеризується у 40 % деяким незадоволенням та у 36,0 % – незадоволенням життям.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. IDF. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Belgium. 2015. URL : [https://www.scrip.org/\(S\(vtj3fa45qm1ean45vvfcz55\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2085700](https://www.scrip.org/(S(vtj3fa45qm1ean45vvfcz55))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2085700).
2. Global Burden of Disease database. Institute for health metrics and evaluation. Seattle, Washington. – 2017.
3. Аналіз системи лікування та розрахунків економічних втрат від цукрового діабету в Україні. Київ, 2020. URL: <https://kse.ua/ua/kse-research/analiz-sistemi-likuvannya-ta-rozrahunok-ekonomichnih-vtrat-vid-tsukrovogo-diabetu-v-ukrayini/>
4. Type 2 diabetes in adolescents and young adults / N. Lascar, J. Brown, H. Pattison [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – Vol. 6, No. 1. – P. 69–80.
5. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study / C. Bommer, F. Heesemann, V. Sagalova [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 8587, No. 17. – P. 1–8.
6. Шишкова В. Н. Взаимосвязь развития метаболических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, предиабетом и метаболическим синдромом / В. Н. Шишкова // *Consilium Medicum. Приложение Неврология / ревматология.* – 2010. – № 1. – С. 36–42.
7. Цівенко О. І. Роль емоційного стресу в розвитку цукрового діабету 2 типу / О. І. Цівенко, О. В. Лакно, А. С. Кот // *Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики: матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Одеса 15–16 травня 2020 року).* – Одеса : ГО «Південна фундація медицини», 2020. С. 64–67.
8. Ismail K. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes / K. Ismail, K. Winkley, S. Rabe-Hesketh // *Lancet.* – 2004. – No. 363. – P. 1589–1597.
9. Evaluation of stress in korean patients with diabetes mellitus using the problem areas in diabetes-Korea questionnaire / Y. S. Eom, H. S. Park, S. H. Kim [et al.] // *Diabetes Metab. J.* – 2011. – Vol. 35 (2). – P. 182–187.
10. Bjorntorp P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases / P. Bjorntorp // *Nutrition.* – 1997. – Vol. 13. – P. 795–803.
11. Nichols G. A. Unadjusted and adjusted prevalence of diagnosed depression in type 2 diabetes / G. A. Nichols, J. B. Brown // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – P. 744–749.
12. Diabetes, depression, and quality of life: a population study / R. D. Goldney, P. J. Phillips, L. J. Fisher, D. H. Wilson // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 1066–1070.
13. Mental health impact of the Iraq and Afghanistan conflicts: A review of US research, service provision, and programmatic responses / T. S. Wells, S. C. Miller, A. B. Adler [et al.] // *International Review of Psychiatry.* – 2011. – No. 23 (2). – P. 144–152.
14. Tzipkalo A. I. Особливості роботи медичних сестер у зоні бойових дій / А. І. Тzipkalo, М. І. Марушчак, І. У. Крyнытська // *Вісник медичних і біологічних досліджень.* – 2020. – № 1. – С. 50–53.

## REFERENCES

1. IDF. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Belgium; 2015. Available from: [https://www.scrip.org/\(S\(vtj3fa45qm1ean45vvfcz55\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2085700](https://www.scrip.org/(S(vtj3fa45qm1ean45vvfcz55))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2085700).
2. Global Burden of Disease database. Institute for health metrics and evaluation. Seattle, Washington; 2017.
3. Analysis of the treatment system and calculation of economic losses from diabetes in Ukraine. Kyiv; 2020. Available from: <https://kse.ua/ua/kse-research/analiz-sistemi-likuvannya-ta-rozrahunok-ekonomichnih-vtrat-vid-tsukrovogo-diabetu-v-ukrayini/>
4. Lascar N, Brown J, Pattison H. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1): 69-80.
5. Bommer C, Heesemann F, Sagalova V. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;8587(17): 1-8.
6. Shishkova VN. Relationship between the development of metabolic and cognitive impairments in patients with diabetes mellitus, prediabetes and metabolic syndrome. *Consilium Medicum. Application Neurology/Rheumatology.* 2010;1: 36-42.
7. Tsivenko OI, Lakhno OV, Kot AS. The role of emotional stress in the development of type 2 diabetes mellitus. *Human health in the modern world: issues of medical science and practice: materials of the international scientific-practical conference Odesa, May 15-16, 2020).* Odesa: NGO "Southern Foundation of Medicine". 2020.
8. Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 2004;363: 1589-97.
9. Eom YS, Park HS, Kim SH. Evaluation of stress in korean patients with diabetes mellitus using the problem areas in diabetes-Korea questionnaire. *Diabetes Metab J.* 2011;35(2): 182-7.
10. Bjorntorp P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition.* 1997;13: 795-803.
11. Nichols GA, Brown JB. Unadjusted and adjusted prevalence of diagnosed depression in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 744-9.
12. Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, Wilson DH. Diabetes, depression, and quality of life: A population study. *Diabetes Care.* 2004;27: 1066-70.
13. Wells TS, Miller SC, Adler AB, et al. Mental health impact of the Iraq and Afghanistan conflicts: A review of US research, service provision, and programmatic responses. *International Review of Psychiatry.* 2011;23(2): 144-52.
14. Tzipkalo AI, Marushchak MI, Krynyska IY. Peculiarities of nurses work in the zone of combat. *Bulletin of Medical and Biological Research.* 2020;1: 50-3.

УДК 616-056.52:615.036.8:618.177:612.397.1  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12902

О. П. Мялюк, Р. О. Сабадишин, М. Р. Демянчук, О. В. Штрімайтіс, О. В. Садовник

КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради

## БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ ВІД АНОВУЛЯТОРНОГО БЕЗПЛІДДЯ В ПЕРІОД ЛІКУВАННЯ КСЕНІКАЛОМ

**Біохімічні показники крові у жінок з ожирінням, які страждають від ановуляторного безпліддя в період лікування ксенікалом**

О. П. Мялюк, Р. О. Сабадишин, М. Р. Демянчук,  
О. В. Штрімайтіс, О. В. Садовник

КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської  
обласної ради

**Резюме.** Ожиріння є поширеною проблемою серед жінок репродуктивного віку. Відомо, що ожиріння негативно впливає на різні види обмінів, багато органів і систем, зокрема на фертильність жінки. Так, жінки репродуктивного віку, які мають ожиріння, можуть зіткнутися з порушенням менструального циклу, патологією ендометрія і безпліддям.

**Мета дослідження** – визначити зміни біохімічних показників сироватки крові в жінок з ановуляторним безпліддям, які провокує ксенікал.

**Матеріали і методи.** Обстежено 82 жінки з ожирінням, які звернулися зі скаргами на відсутність вагітності протягом 2 років і більше при наявності регулярного статевого життя без використання методів контрацепції. Пацієнток поділили на дві рівноцінні групи: до першої увійшли 42 жінки, до другої – 40 жінок. Комплексне лікування ожиріння пацієнток першої групи доповнили препаратом «Ксенікал». Проведено лабораторне дослідження на початку експерименту, через 3 і 6 місяців: ліпідного спектра крові, рівня АЛТ, АСТ, СРБ, ТТГ, адипонектину, інсуліну й орального глюкозотолерантного тесту.

**Результати.** Спостереження за пацієнтками на першому етапі дослідження проводили протягом 6-ти місяців. Через півроку маса тіла у жінок першої групи знизилася в середньому до (80,5±0,9) кг, у пацієнток другої – до (94,4±1,1) кг. У першій групі завагітніло 36 пацієнток, у другій – 19. На етапі скринінгу в дослідній, і у контрольній групах були підвищені показники ХС, ХС ЛПНЩ, тригліцеридів та знижені показники ХС ЛПВЩ і адипонектину. Через 6 місяців зафіксовано відмінності в динаміці показників ліпідного обміну. Так, ХС у основній групі знизився на -0,35 [-0,75; 0,05] моль/л, а контрольної – лише на -0,05 [-0,15; 0,25] моль/л ( $p=0,027$ ). Була виявлена статистично значуща відмінність між групами у зниженні атерогенних ЛПНЩ. За півроку дослідження у всіх жінок, які приймали ксенікал, відзначалася нормалізація рівня ХС, зниження вмісту СРБ і підвищення концентрації адипонектину.

**Biochemical indices of blood in women suffering from anovulatory infertility during xenical treatment**

О. Р. Мялюк, Р. О. Сабодышин, М. Р. Демианчук,  
О. В. Штримайтіс, О. В. Садовник

Rivne Medical Academy

e-mail: oksankampo@ukr.net

**Summary.** Obesity is a common problem among women of childbearing age. It is known that obesity negatively affects various types of metabolism, many organs and organ systems, and in particular, a woman's fertility. Thus, obese women of childbearing age may experience menstrual irregularities, endometrial pathology, and infertility.

**The aim of the study** – to determine changes in serum biochemical parameters in women with Xenical-induced anovulatory infertility.

**Materials and Methods.** We surveyed 82 obese women who complained of no pregnancy for 2 years or more in the presence of regular sex without the use of contraceptives. Patients were divided into two equal groups: group 1 included 42 women, group 2 – 40 women. Comprehensive treatment of obesity in patients of group 1 was supplemented with the drug Xenical. A laboratory study was performed at the beginning of the experiment, after 3 and 6 months: blood lipid spectrum, ALT, AST, CRP, TSH, adiponectin, insulin, and OGTT.

**Results.** Follow-up of patients in the first stage of the study was carried out for 6 months. Six months later, body weight in patients of group 1 decreased on average to (80.5±0.9) kg, in patients of group 2 – to (94.4±1.1) kg. In group 1, 36 patients became pregnant, in group 2 – 19. During the screening phase of the laboratory study in the experimental and control groups, elevated levels of cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, and decreased levels of HDL cholesterol and adiponectin. After 6 months, differences in the dynamics of lipid metabolism were recorded. Thus, cholesterol in the main group decreased by -0.35 [-0.75; 0.05] mol/l, and the control only -0.05 [-0.15; 0.25] mol/l ( $p = 0.027$ ). There was a statistically significant difference between the groups in the reduction of atherogenic LDL. In six months of the study, all women who took Xenical showed normalization of cholesterol levels, decreased CRP, and increased adiponectin levels.

©О. П. Мялюк та ін., 2022

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

Вісник медичних і біологічних досліджень  
Bulletin of Medical and Biological Research

1(11), 2022

**Висновки.** Ксенікал є ефективним у боротьбі з ожирінням, покращує лабораторні показники крові, особливо позитивно впливає на ліпідний обмін, що в результаті дало можливість завагітніти більшій частині пацієнток, які приймали даний препарат.

**Ключові слова:** ксенікал; ожиріння; ановуляторне безпліддя.

## ВСТУП

Ожиріння є поширеною проблемою серед жінок репродуктивного віку. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в Сполучених Штатах і в більшості європейських країн 60 % жінок мають надмірну масу тіла (ІМТ дорівнює або перевищує 25 кг/м<sup>2</sup>), 30 % страждають від ожиріння (ІМТ вище 30 кг/м<sup>2</sup>). Проблема ожиріння зачіпає більше 20 % жінок репродуктивного віку [1].

Відомо, що ожиріння негативно впливає на різні види обмінів, багато органів і системи, зокрема на фертильність жінки. Так, жінки репродуктивного віку, які мають ожиріння, можуть зіткнутися з порушенням менструального циклу, патологією ендометрія і безпліддям [2].

Жировий обмін у вагітних зазнає суттєвих змін. Посилюються окисні процеси, підвищується витрата холестерину в надниркових залозах і плаценті, що пов'язано з синтезом стероїдних гормонів і продукцією кальцитріолу в нирках. Це призводить до компенсаторної транзиторної гіперхолестеринемії. У крові збільшується кількість загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Рівень холестерину високої щільності (ЛПВЩ) практично не змінюється [3]. Жирова тканина прирівнюється до ендокринних органів, що відіграє важливу роль у регуляції багатьох фізіологічних процесів, таких, як репродукція, імунна відповідь, метаболізм глюкози і ліпідів, шляхом секреції різних біоактивних цитокінів, званих адипокінами. Нормальний рівень адипокінів має вирішальне значення для підтримки цілості осі гіпоталамус-гіпофіз-гонади, а також для регулювання овуляторних процесів, успішної імплантації ембріонів і в цілому фізіологічним перебігом вагітності [4].

Збільшення маси тіла тягне за собою зміну рівня статевих гормонів. Відомо, що жирова тканина здатна накопичувати статеві стероїдні гормони, що призводить до збільшення стероїдного пулу в жінок з ожирінням [5]. У цілому це призводить до стану «відносного функціонального гіперандрогенізму», яке може впливати на функцію яєчників, сприяючи розвитку безпліддя при ожирінні.

Ожиріння впливає на функцію яєчників за допомогою гіперінсулінемії, гіперандрогенії і гіпосоматотропізму [3, 4]. Дослідження на людях і тваринах

**Conclusions.** Xenical is effective in the fight against obesity, improves laboratory blood tests, has a particularly positive effect on lipid metabolism, which resulted in the possibility of pregnancy in most patients who took this drug.

**Key words:** Xenical; obesity; anovulatory infertility.

показують, що ожиріння може і напряду впливає на яйцеклітину, погіршуючи її якість. Так, при порівнянні невдало запліднених ооцитів пацієнток із тяжким ожирінням і з нормальною масою, було встановлено, що у жінок з ожирінням значно вище поширеність «безладних мейотичних веретен з невірними хромосомами» [6]. Один із запропонованих механізмів, що лежать в основі зміни якості ооцитів у жінок з ожирінням, полягає в зміні активності мітохондрій, які фактично виконують численні регуляторні функції під час дозрівання ооцитів, запліднення, преімплантації і нормального розвитку ембріонів [5]. Крім того, негативний вплив на якість яйцеклітини може надавати ліпотоксичність, що виникає при надмірному надходженні вільних жирних кислот (ВЖК) з раціону. ВЖК зберігаються в адипоцитах у вигляді тригліцеридів. Однак при тривалому надходженні їх з їжею, вони накопичуються і в інших тканинах, надаючи токсичну дію, відомою як ліпотоксичність. Високий рівень ВЖК у жінок з ожирінням призводить до ушкодження й апоптозу клітин, у тому числі і ооцитів, за рахунок мітохондріального стресу і стресу ендоплазматичного ретикулуму, внаслідок збільшення кількості активних форм кисню [7]. Цей ефект тісно пов'язаний з хронічним запаленням, що підтверджується підвищеними рівнями циркулюючого С-реактивного білка, лактату і тригліцеридів у фолікулярній рідині й підвищеною експресією генів оксидативного стресу [4].

Разом з тим, зниження маси тіла у жінок з ожирінням і безпліддям є необхідним для відновлення овуляції, поліпшення частоти спонтанної вагітності й зменшення частоти викиднів. У недавньому дослідженні було встановлено, що зниження маси на 6,9 % від початкової маси тіла досить для підвищення частоти вагітності [8]. Більш ранні дані свідчать про те, що втрата маси, що дорівнює 5–10 % від маси тіла, може значно поліпшити коефіцієнт фертильності [4].

**Метою дослідження** було визначити зміни біохімічних показників сироватки крові в жінок з ановуляторним безпліддям, які провокує ксенікал.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводилося у КНП «Пологовий будинок» Рівненської міської ради. Під наглядом

перебували 82 жінки, які звернулися у відділення центру планування сім'ї зі скаргами на відсутність вагітності протягом 2 років і більше при наявності регулярного статевого життя без використання методів контрацепції. Трубно-перитонеальний фактор безпліддя був виключений і встановлена фертильність статевого партнера. Жінок включили у дослідження після підтвердження ановуляторного фактора безпліддя та ожиріння. Виключенням з дослідження була наявність цукрового діабету 1 і 2 типів.

Пацієнок поділили на дві рівноцінні групи: до першої увійшли 42 жінки, середня маса тіла яких склала (107,3±1,4) кг, до другої контрольної групи – 40 жінок із середньою масою тіла (110,2±0,7) кг. Пацієнтки обох груп були ретельно обстежені, кожній був складений гіпокалорійний раціон харчування і підібрані оптимальні фізичні навантаження. На підставі проведеного до початку спостереження дослідження усім жінкам були роз'яснені причини відсутності вагітності (хронічна ановуляція, що виникла в результаті порушення харчової поведінки). Комплексне лікування ожиріння пацієнок першої групи було доповнено препаратом «Ксенікал» (по 120 мг з кожним основним споживання їжі).

Забір венозної крові проводили в ранкові години, натще, після 12-годинної перерви від споживання їжі. На етапі скринінгу всім жінкам проведено стандартний глюкозотолерантний тест з 75 г глюкози з визначенням рівня глюкози на 0 і 120 хв, біохімічний аналіз крові з визначенням ліпідного спектра крові (загальний холестерин, тригліцериди, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ), гормональний аналіз крові для визначення рівня ТТГ. Проводився забір крові для визначення рівня АЛТ, АСТ, СРБ, адипонектину. Визначено рівень інсуліну із замороженої сироватки крові, взятої при проведенні ОГТТ. Для оцінки безпеки й ефективності лікування через 3 місяці повторно проводилося біохімічне дослідження (АЛТ, АСТ, ліпідний спектр, глюкоза крові). Через 6 місяців після завершення фази активного лікування проведено повне обстеження пацієнок, що включало біохімічне, гормональне дослідження і проведення ОГТТ з визначенням інсуліну на 0 і 120 хв тесту. Після завершення дослідження всім пацієнткам проведено біохімічний аналіз крові (загальний холестерин, тригліцериди, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, АЛТ, АСТ, СРБ, глюкоза) і визначено рівень адипонектину.

Для статистичного аналізу був використаний пакет прикладних статистичних програм IBM SPSS Statistics (версії 18.0), SPSS Inc., Chicago, IL, USA. Всі порівняння проводилися як двосторонні, з критичним рівнем значущості відмінностей (для визнання нульової гіпотези помилковою) рівним 0,05. Для оцінки показників ефективності виконано порівняльний аналіз головної змінної між двома

групами до початку дослідження і на 3 та 6 місяці лікування, використовуючи t-тест Стюдента з підтвердженням результатів параметричного тесту ранговим критерієм Вілкоксона.

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Спостереження за пацієнтками на першому етапі дослідження проводилося протягом 6-ти місяців. Через півроку маса тіла у пацієнок першої групи знизилася в середньому до (80,5±0,9) кг, у пацієнок другої групи – до (94,4±1,1) кг. Протягом 6-ти місяців спонтанна вагітність настала у 6 пацієнок першої та в 1 – другої групи. У першій групі після підтвердження наявності вагітності ксенікал скасовували та спостерігали за пацієнтками, коригуючи харчування та фізичні навантаження відповідно до стану. Після закінчення етапу зниження маси тіла (6 місяців спостереження) пацієнткам обох груп було запропоновано подальше спостереження на фоні малокалорійного харчування, фізичних навантажень із включенням препарату для стимуляції овуляції (кломіфену в дозі 100 мг на добу), який застосовували протягом 6 менструальних циклів з 5-го по 9-й дні циклу. Із 42 пацієнок першої групи вагітність настала у 28. Зі 40 пацієнок другої групи вагітність зафіксована у 18 жінок.

На етапі скринінгу при лабораторному дослідженні групи не розрізнялися за величиною показників (табл. 1). Проте варто зазначити, що і в дослідній, і у контрольній групах були підвищені показники загального холестерину, ХС ЛПНЩ, тригліциридів та знижені показники ХС ЛПВЩ і адипонектину, що пояснюється наявністю у пацієнтів ожиріння.

Через 3 місяці в основній та контрольній групах відзначалося покращення лабораторних показників, але зміни були статистично незначні. Відсутність значних відмінностей при порівнянні основної та контрольної груп більшою мірою зумовлено суттєвою дисперсією показників ефективності у популяції дослідження, ніж відсутністю клінічно значимого ефекту. У зв'язку з цим, через 6 місяців дослідження була проведена оцінка динаміки показників ефективності на фоні терапії у групах дослідження. Статистично значимих відмінностей між основною та контрольною групою за динамікою показників вуглеводного обміну та печінкових трансаміназ не виявлено. Разом з тим, були відмінності в динаміці показників ліпідного обміну. Так, ХС у основній групі знизився на -0,35 [-0,75; 0,05] моль/л, а контрольної – лише на -0,05 [-0,15; 0,25] моль/л ( $p=0,027$ ). Була виявлена статистично значуща відмінність між групами у зниженні атерогенних ЛПНЩ (табл. 2).

За 6 місяців терапії у всіх жінок, які приймали ксенікал, відзначалася нормалізація рівня ХС, що зумовлено не лише зниженням маси, а й властивістю препарату зменшувати всмоктування холесте-

Таблиця 1. Лабораторні показники до початку терапії

Лабораторний показник	Дослідна група (n=42)	Контрольна група (n=40)	Значимість відмінностей, p*
Інсулін 0 хв, мкОд/мл	27,04±11,22	26,22±11,02	0,959
Інсулін 120 хв, мкОд/мл	114,71±112,65	100,20±94,31	0,922
ХС, ммоль/л	5,88±1,10	5,48±0,80	0,769
ЛПНЩ, ммоль/л	3,85±0,81	3,98±0,89	0,914
ЛПВЩ, ммоль/л	0,82±0,14	0,76±0,17	0,786
Тригліцериди, ммоль/л	1,81±0,26	1,67±0,20	0,649
ТТГ, мкОд/мл	3,49±1,31	3,29±1,28	0,913
Адипонектин, мкг/мл	4,66±1,04	4,97±1,03	0,833
Глюкоза 0 хв, ммоль/л	5,19±0,57	5,13±0,41	0,932
Глюкоза 120 хв, ммоль/л	7,07±1,80	6,91±1,46	0,945
АЛТ, Од/л	26,20±5,80	22,65±6,80	0,692
АСТ, Од/л	27,70±8,27	24,85±7,81	0,803
СРБ, мг/л	7,18±2,67	7,57±1,81	0,904

Примітка. У всіх випадках групи не відрізнялися між собою (рівень значущості відмінностей,  $p > 0,05$ , t-критерій Стьюдента).

Таблиця 2. Динаміка лабораторних показників через 6 місяців

Лабораторний показник	Дослідна група (n=42)	Контрольна група (n=40)	Значимість відмінностей, p**
ХС, ммоль/л	-0,35 [-0,75; 0,05]	-0,05 [-0,15; 0,25]	0,027**
ЛПНЩ, ммоль/л	-0,33 [-0,75; 0,26]	0,22 [-0,19; 0,31]	0,028**
ЛПВЩ, ммоль/л	0,07 [-0,20; 0,17]	0,08 [-0,14; 0,20]	0,505
Тригліцериди, ммоль/л	-0,25 [-0,75; 0,15]	-0,30 [-0,70; 0,20]	0,961
Адипонектин, мкг/мл	1,19 [-0,52; 1,34]	0,22 [-0,54; 0,33]	0,0038**
Глюкоза 0 хв, ммоль/л	-0,20 [-0,60; 0,10]	-0,20 [-0,50; 0,20]	0,761
Глюкоза 120 хв, ммоль/л	-0,80 [-1,70; 1,10]	-0,85 [-2,60; 0,70]	0,410
АЛТ, Од/л	-3,30 [-7,75; 1,55]	-2,20 [-8,80; 0,90]	0,577
АСТ, Од/л	-4,55 [-7,60; -0,80]	-4,15 [-6,8; -0,60]	0,792
СРБ, мг/л	-3,19 [-1,52; 0,34]	-0,29 [-1,75; 0,26]	0,033**

Примітка. Для тестування нульової гіпотези про відсутність відмінностей між групами дослідження використано непараметричний критерій Манна – Уїтні для незалежних вибірок.

рину в просвіті кишечника. Цікавим виявилось зниження вмісту СРБ, що є статистично достовірним. Ожиріння супроводжується системним хронічним запаленням у зв'язку зі здатністю адипоцитів та макрофагів жирової тканини продукувати цілий ряд прозапальних цитокінів і зниження рівня СРБ можна пояснити лише позитивним ефектом фармакотерапії ксенікалом. Згідно з даними світових науковців, при лікуванні ожиріння – зниженні маси тіла, відбувається зростання рівня адипонектину, що простежувалось у нашому дослідженні й виявилось статистично достовірним [5].

## ВИСНОВКИ

Згідно з нашим дослідженням, ксенікал є ефективним у боротьбі з ожирінням, покращує лабораторні показники крові, особливо позитивно впливає на ліпідний обмін, що в результаті дало можливість завагітніти більшій частині пацієнтів, які приймали даний препарат. Результати проведеного спостереження ще раз продемонстрували безпосередній зв'язок порушень репродуктивної функції із надмірною масою тіла та ожирінням й підтвердили дані про те, що лікування ожиріння є першим та необхідним етапом у терапії порушень репродуктивної системи.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Broughton D. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact / D. Broughton, K. Moley // *Fertil Steril.* – 2017. – No. 107 (4). – P. 840–847. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
2. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons / M. Persson, S. Cnattingius, E. Villamor [et al.] // *BMJ.* – 2017. – No. 375. DOI: 10.1136/bmj.j2563.
3. The complex relationship between obesity and the somatotropic axis: The long and winding road / S. Savastano, C. Di Somma, L. Barrea, A. Colao // *Growth Hormone & IGF Research.* – 2014. – No. 24 (6). – P. 221–226. DOI: 10.1016/j.ghir.2014.09.002.
4. Obesity as disruptor of the female fertility / E. Silvestris, G. de Pergola, R. Rosania, G. Loverro // *Reproductive Biology and Endocrinology.* – 2018. – No. 16 (1). – P. 200–223. DOI: 10.1186/s12958-018-0336-z.
5. Female infertility: which role for obesity? / A. Gambineri, D. Laudisio, C. Marocco, S. Radellini, A. Colao, S. Savastano // *Int. J. Obes. Suppl.* – 2019. – No. 9 (1). – P. 65–72. DOI: 10.1038/s41367-019-0009-1.
6. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes / R. Machtinger, C. Combelles, S. Missmer, K. Correia, J. Fox, C. Racowsky // *Human Reproduction.* – 2012. – No. 27 (11). – P. 3198–3207. DOI: 10.1093/humrep/des308.
7. Broughton D. A Focused Look at Obesity and the Preimplantation Trophoblast / D. Broughton, E. Jungheim // *Semin. Reprod. Med.* – 2015. – No. 34 (01). – P. 005–010. DOI: 10.1055/s-0035-1570032.
8. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial / K. Sim, G. Dezarnaulds, G. Denyer, M. Skilton, I. Caterson // *Clin. Obes.* – 2014. – No. 4 (2). – P. 61–68. DOI: 10.1111/cob.12048.

## REFERENCES

1. Broughton D, Moley K. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017;107(4): 840-47. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
2. Persson M, Cnattingius S, Villamor E et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. *BMJ.* 2017;j2563. DOI: 10.1136/bmj.j2563.
3. Savastano S, Di Somma C, Barrea L, Colao A. The complex relationship between obesity and the somatotropic axis: The long and winding road. *Growth Hormone & IGF Research.* 2014;24(6): 221-6. DOI: 10.1016/j.ghir.2014.09.002.
4. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2018;16(1). DOI: 10.1186/s12958-018-0336-z.
5. Gambineri A, Laudisio D, Marocco C, Radellini S, Colao A, Savastano S. Female infertility: which role for obesity?. *Int J Obes Suppl.* 2019;9(1): 65-72. DOI: 10.1038/s41367-019-0009-1.
6. Machtinger R, Combelles C, Missmer S, Correia K, Fox J, Racowsky C. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes. *Human Reproduction.* 2012;27(11): 3198-207. DOI: 10.1093/humrep/des308.
7. Broughton D, Jungheim E. A Focused Look at Obesity and the Preimplantation Trophoblast. *Semin Reprod Med.* 2015;34(01): 005-010. DOI: 10.1055/s-0035-1570032.
8. Sim K, Dezarnaulds G, Denyer G, Skilton M, Caterson I. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. *Clin Obes.* 2014;4(2): 61-8. DOI: 10.1111/cob.12048.

## АНАЛІЗ ЖИРНОЇ ОЛІЇ *NIGELLA SATIVA* L. ВИРОБНИЦТВА УКРАЇНИ ТА БОЛГАРІЇ

### Аналіз жирної олії *Nigella sativa* L. виробництва України та Болгарії

Н. С. Ніколова, С. І. Данилів

Івано-Франківський національний медичний  
університет

**Резюме.** У статті представлені результати дослідження спектра жирних кислот олії із насіння *Nigella sativa* L., вирощеного в різних географічних регіонах України та Болгарії. Актуальним залишається завдання дослідження багатого хімічного складу рослини, зумовлене широким спектром його фармакологічної дії.

**Мета дослідження** – дослідити жирнокислотний склад олії насіння *Nigella sativa* L., вирощеного в різних географічних та кліматичних регіонах.

**Матеріали і методи.** Зразки олії *Nigella sativa* L. були отримані з 2 різних географічно віддалених регіонів, а саме України та Болгарії; різних виробників: олія з чорнушки (фірма «Жестор», Україна) та Black seed oil (фірма «Здравниця», Болгарія). Для вивчення жирнокислотного складу *Nigella sativa* L. використали газову хроматографію.

**Результати.** Встановлено, що до складу обох досліджуваних зразків входять 9 жирних кислот: лауринова, арахінова, пальмітинова, пальмітоолеїнова, міристинова, пентадеценінова, олеїнова, стеаринова та пентадеканова. Вміст олеїнової кислоти в олії українського виробника був вдвічі більшим, ніж в олії болгарського виробництва. Також вміст пентадеканової кислоти в олії вітчизняного зразка був незначний (0,03 %). Відсоткове співвідношення інших семи знайдених жирних кислот незначно відрізняються у досліджуваних оліях. Це може свідчити про незначну відмінність в умовах зростання і, як наслідок, хімічного складу чорнушки посівної *Nigella sativa* L.

**Висновки.** Географічний та кліматичний регіон, в якому вирощується *Nigella sativa* L., відіграє важливу роль у формуванні його хімічного складу і це призводить до зміни його фармакологічної активності. Однак отримані результати свідчать про те, що різниця у відносному вмісті жирних кислот між досліджуваними оліями виробників України та Болгарії незначна.

**Ключові слова:** *Nigella sativa* L.; умови зростання; жирна олія; хімічний склад; фармакологічна дія.

### Analysis of fatty oil *Nigella sativa* L. produced in Ukraine and Bulgaria

N. S. Nikolova, S. I. Danyliv

Ivano-Frankiv National Medical University

e-mail: svetadanyliv@ukr.net

**Summary.** The article presents the results of the study of the fatty acid spectrum of *Nigella sativa* L. seed oil grown in different geographical regions – Ukraine and Bulgaria. The task of studying the rich chemical composition of the plant due to the wide range of its pharmacological action remains relevant.

**The aim of the study** – comparative study of the fatty acid composition of *Nigella sativa* L. seed oils grown in different geographical and climatic regions.

**Materials and Methods.** *Nigella sativa* L. oil samples were obtained from 2 different geographically remote regions, Ukraine and Bulgaria; various producers: black seed oil (Zhestor, Ukraine) and Black seed oil (Zdravnytsia, Bulgaria). Gas chromatography was used to study the fatty acid composition of *Nigella sativa* L.

**Results.** It was found that the composition of both studied samples includes 9 fatty acids: lauric, arachic, palmitic, palmitoleic, myristic, pentadecene, oleic, stearic and pentadecanoic. The content of oleic acid in the oil of the Ukrainian producer was twice as high as in the oil of the Bulgarian production. Also, the content of pentadecanoic acid in the oil of domestic sample was insignificant (0.03 %). The percentage of the other seven fatty acids found differed slightly in the oils studied. This may indicate a slight difference in growth conditions and, as a consequence, the chemical composition of *Nigella sativa* L.

**Conclusions.** The geographical and climatic region in which *Nigella sativa* L. is grown plays an important role in the formation of its chemical composition and this leads to changes in its pharmacological activity. However, the results obtained indicate that the difference in the relative content of fatty acids between the studied oils of Ukrainian and Bulgarian producers is insignificant.

**Key words:** *Nigella sativa* L.; growth conditions; fatty oil; chemical composition; pharmacological action.

**ВСТУП**

На сьогодні фітотерапію розглядають як складову частину не тільки народної, а й традиційної медицини. У сучасній медицині значення фітотерапії постійно зростає, що зумовлено незначною токсичністю і біологічною безпечністю для організму більшості рослинних препаратів. Серед лікарських рослин, що виявляють фармакологічну активність, важливе місце займає чорнушка посівна (чорний кмін) *Nigella sativa* L. Олія чорнушки посівної цінується за свої лікувальні властивості та давно використовується для профілактики багатьох захворювань [1].

Чорнушка посівна (*Nigella sativa* L.) – однорічна квіткова рослиною родини Жовтицеві (*Ranunculaceae*). Батьківщиною є Південно-Західна Азія та Середземномор'я. В даний час росте в Західній Азії (Ірак, Туреччина, Іран), на Балканському півострові (Кіпр, Болгарія та Румунія) і Північній Африці. Отже, зростає в теплому кліматі з помірною вологістю [2].

*Nigella sativa* L. зазвичай досягає від 20 до 30 см заввишки. Листя довжиною від 2 до 3 см, дрібно-розділені, двічі-тричі перисторозсічені на короткі, лінійні, розбіжні часточки, дрібнозубчасті, лінійні (довгасті, рівномірно широкі по всій довжині, але не нитчасті), на кінці злегка загострені. Квіти блідо-блакитні, з 5–10 пелюсток, повністю відокремлені одна від одної, на прямостоячих та добре розвинутих стеблах. Чашолистки довгасті, на їх верхівці притуплені, а при основі звужені в коротку ніжку. Цвіте влітку, з травня до серпня. Плоди дозрівають у серпні. Плоди чорнушки посівної коробочкоподібні, що складаються із 3–7 об'єднаних листянок, кожна з яких містить безліч насіння. Листянки зернисто-горбисті, їх довжина до 1,5 см, по спинці округлі, із заокругленим носиком. Дозрілі плоди поміщають у паперовий пакет до повного висихання. Потім протирають руками, щоб видалити насіння [3].

Насіння чорне, матове, зморшкувато-горбисте, тригранне, трикутної форми. Довжина від 1 до 3 мм, ширина від 1 до 5 мм. Дві сторони широкі, плоскі, третя вузька та опукла. Поверхня насіння попереочно-зморщена, матова, дрібнозерниста. Дуже ароматні, мають запах, схожий на мускатний горіх. Смак пряний, трохи гіркий. Після повного висихання насіння зберігають у герметично закритих скляних ємкостях. З насіння чорного кмину виготовляють олію, яка зберігає всі його корисні властивості [4].

Згідно з даними літератури, до складу насіння чорнушки посівної входить велика кількість біологічно активних речовин, які забезпечують основі фармакологічні властивості даної сировини. Зокрема, у насінні міститься велика кількість жирної олії (більше ніж 40 %), ефірної олії (до 2 %), дамасцеїну, сесквітерпенових вуглеводнів, мелантину, стероїдів, вітамінів А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, С, D, Е,

Р, К; білки, кальцій, фосфор, залізо, калій, магній, натрій, селен, лютеїн, мідь, цинк, фолієва кислота, рибофлавін, біотин, дубильні речовини, флавоноїди, каротиноїди, моносахариди, полісахариди, ензими, алкалоїди, тритерпенові сапоніни, каротин, антиоцин, ніацин [5].

У склад жирної олії *Nigella sativa* L. входять ненасичені жирні кислоти, найвищий вміст серед яких мають кон'югована лінолева кислота (від 50 до 60 % від вмісту ненасичених жирів) і олеїнова кислота (до 20 %); та насичені жирні кислоти (стеаринова кислота, пальмітинова). Ватро зазначити, що лінолева кислота є однією з незамінних жирних кислот, яка не виробляється в організмі.

Ефірна олія *Nigella sativa* L. складається з терпенів та продуктів їх окиснення, конденсації та циклізації (фенолів, тимогідроксінону та тимохінону). Ефірна олія в основному складається з монотерпенів, тимохінон, який відповідає за найважливіший терапевтичний ефект, тимогідроксінон, лонгіфолон,  $\alpha$  та  $\beta$ -пінен, карвакрол та п-цимін. Одним із найважливіших компонентів насіння чорнушки посівної є тимохінон. Тимохінон і нігелон забезпечують протиінфекційну, антигістамінну, бронхорозширювальну та антиоксидантну дії [6].

Насіння чорнушки посівної має такі фармакологічні властивості: антибактеріальну, антидепресивну, антиоксидантну, імуностимулюючу, гіпоглікемічну, гепатопротекторну, протипаразитарну, протигрибкову, протизапальну, противиразкову, протипухлинну [7, 8].

**Метою дослідження** було дослідити жирнокислотний склад олій з насіння *Nigella sativa* L., вирощеного в різних географічних та кліматичних регіонах.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

Зразки олії *Nigella sativa* L. були отримані з 2 різних географічно віддалених регіонів, а саме України та Болгарії; різних виробників: олія з насіння чорнушки (фірма «Жестор», Україна) та Black seed oil (фірма «Здравниця», Болгарія).

Вміст жирних кислот олій *Nigella sativa* L. досліджували методом газової хроматографії, згідно з методом визначення жирнокислотного складу ГОСТ 30418-96). Було використано газовий хроматограф марки «Купол 55» (Росія) з полум'яно-іонізаційним детектором. Капілярна колонка з нержавіючої сталі довжиною 2,5 м, внутрішній діаметр – 4 мм, нерухомою фазою – інертном, оброблений з 10 % діетиленглікольсукцинатом (DEGS), газ-носії – азот. Параметри: температура термостата колонок 175 °С, температура випарника 250 °С, температура детектора 200 °С. Швидкість потоку газоносія (азот) – 40 см<sup>3</sup>/хв. Загальний час аналізу – 30 хв.

Ідентифікацію жирних кислот визначали за часом отримання піків метилових ефірів достовірних

зразків жирних кислот порівняно зі стандартною сумішшю. Еталонний матеріал – Сертифікований стандарт суміш МЕЖК (метиловий ефір жирних кислот) в n-гексані FAME 01m<sup>2</sup>/1, виробник ДП «Укрметр-тестстандарт». Кожен зразок ідентифікували двічі.

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

У ході проведеного дослідження було встановлено жирнокислотний склад олії з насіння чорнушки посівної *Nigella sativa* L. двох виробників – «Здравниця» (Болгарія) і «Жестор» (Україна). Відсотковий вміст виявлених жирних кислот в олії *Nigella sativa* L. представлено у таблиці 1.

У результаті дослідження олії *Nigella sativa* L. виявлено 9 жирних кислот в обох досліджуваних зразках. Варто зазначити, що в зразку жирної олії українського виробника пентадеканова кислота була виявлена у слідових кількостях і її відносний вміст становив 0,03 %, що є у межах статистичної похибки. Вміст олеїнової кислоти в олії *Nigella sativa* L. українського виробника вдвічі більше, ніж у болгарській і становить 3,53 та 1,67 % відповідно. Різниця у відносному вмісті олеїнової кислоти становить 1,86 %.

Згідно з результатами досліджень зразка жирної олії з насіння чорнушки посівної болгарського ви-

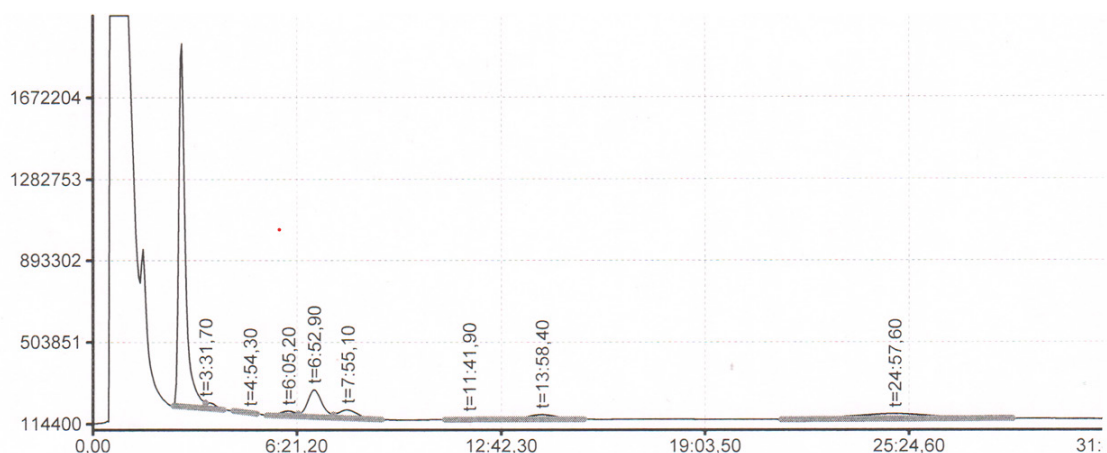
робництва, встановлено (рис. 1), що основний вміст від загальної кількості займає лауринова кислота – 64,92 %. Вміст арахінової та пальмітинової кислот у складі олії складає 11,73 та 10,59 % відповідно. Ці компоненти становлять 87,24 % з усіх компонентів жирної олії з насіння чорнушки посівної. Інші 12,76 % складаються з 6 жирних кислот: пальмітоолеїнова (4,20 %), олеїнова (3,67 %), пентадеценева (1,94 %), міристинова (1,43 %), стеаринова (3,66 %) та пентадеканова (0,14 %).

У ході проведених досліджень встановлено, що основним компонентом жирної олії з насіння чорнушки посівної *Nigella sativa* L. українського виробництва (рис. 2) є лауринова кислота (65,70 %). 12,02 % від загального вмісту жирних кислот складає арахінова олія та пальмітинова кислота – 9,66 %. Всі інші виявлені кислоти мають менше 5 % кожна: пальмітоолеїнова – 4,20 %, олеїнова – 3,53 %, міристинова – 2,13 %, стеаринова – 1,40 %, пентадеценева – 1,34 %.

Згідно з даними літератури, різні автори подають 11 жирних кислот, що входять до складу олії з чорнушки посівної *Nigella sativa* L. У ході даного дослідження було виявлено 6 компонентів жирної олії, що представлені у роботах інших авторів, зокрема міристинову, пальмітинову, пальмітоолеїнову,

**Таблиця 1.** Відсотковий вміст жирних кислот в олії *Nigella sativa* L. виробництва «Здравниця» (Болгарія) і «Жестор» (Україна)

Жирна кислота	Олія <i>Nigella sativa</i> L. (Болгарія), %	Олія <i>Nigella sativa</i> L. (Україна), %
Лауринова	64,92	65,70
Арахінова	11,72	12,02
Пальмітинова	10,60	9,66
Пальмітоолеїнова	4,20	4,20
Міристинова	1,43	2,13
Пентадеценева	1,94	1,34
Олеїнова	1,67	3,53
Стеаринова	1,38	1,40
Пентадеканова	0,14	0,03



**Рис. 1.** Хроматограма жирної олії з чорнушки посівної *Nigella sativa* L. виробництва «Здравниця» (Болгарія).

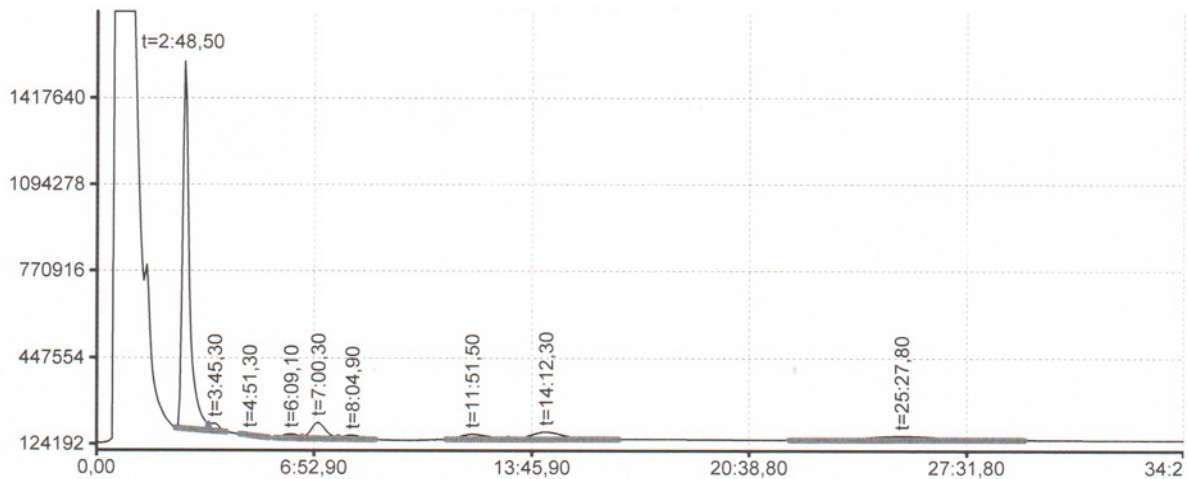


Рис. 2. Хроматограма жирної олії з чорнушки посівної *Nigella sativa* L. виробництва «Жестор» (Україна).

олеїнову, стеаринову та арахінову кислоти. Окрім перелічених, також знайдено лауринову, пентадецену та пентадеканову кислоти. Хоча даних літератури про наявність цих кислот у жирній олії з насіння чорнушки посівної не знайдено. Разом з тим, у статтях іноземних дослідників описано вміст лінолевої, ейкозадимової, петрозелінової, ліноленової та арахінодонової кислот [9, 10]. Можна припустити, що різний спектр кислотних компонентів жирної олії з насіння чорнушки посівної *Nigella sativa* L. залежить від умов зростання, місця зростання та терміну виготовлення досліджуваного зразка.

## ВИСНОВКИ

Географічний та кліматичний регіон, в якому вирощується *Nigella sativa* L., відіграє важливу роль у

формуванні його хімічного складу і це призводить до зміни його фармакологічної активності. Однак отримані результати свідчать про те, що різниця у відносному вмісті жирних кислот між досліджуваними оліями виробників України та Болгарії незначна (в межах статистичної похибки). Лише вміст олеїнової кислоти в олії *Nigella sativa* L. українського виробника вдвічі більше, ніж у болгарській і становить 3,53 % та 1,67 % відповідно. Найбільший вміст в обох досліджуваних зразках має лауринова кислота, 64,92 % та 65,70 % у оліях болгарського виробництва та українського відповідно. Вміст пентадеканової кислоти в олії українського виробництва був незначний (0,03 %). Це може свідчити про незначну відмінність в умовах зростання і, як наслідок, хімічного складу чорнушки посівної *Nigella sativa* L.

## REFERENCES

1. Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA et al. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2013;3(5): 337-52.
2. Hadi MY, Mohammed GJ, Hameed IH. Analysis of bioactive chemical compounds of *Nigella sativa* using gas chromatography-mass spectrometry. *J. Pharmacognosy Phytother.* 2016;8(2): 8-24.
3. Margout D, Kelly MT, Meunier S, Auinger D, Pelissier Y, Larroque M. Morphological, microscopic and chemical comparison between *Nigella sativa* L. (black cumin) and *Nigella damascena* L. *Journal of Food, Agriculture & Environment.* 2013;11(1): 165-71.
4. Almatrafi AA. Medicinal Uses of *Nigella Sativa* (Black Seeds). *International Journal of Alternative Medicine.* 2013;21(1): 1129-31.
5. Mamun MA, Absar N. Major nutritional compositions of black cumin seeds – cultivated in Bangladesh and the physicochemical characteristics of its oil. *International Food Research Journal.* 2018;25(6): 2634-9.
6. Hussain DSA, Hussain MM. *Nigella sativa* (black seed) is an effective herbal remedy for every disease except death – a Prophetic statement which modern scientists confirm unanimously. *Advancement in Medicinal Plant Research.* 2016;4(2): 27-57.
7. El-Naggar T, Gómez-Serranillos MP, Palomino OM, Arce C, Carretero ME. *Nigella sativa* L. Seed extract modulates the neurotransmitter amino acids release in cultured neurons in vitro. *J Biomed Biotechnol.* 2010;8.
8. Aftab A, Asif H, Mujeeb M, Siddiqui N, Damanhouri Z, Bhandari A. Physicochemical and phytochemical standardization with HPTLC fingerprinting of *Nigella sativa* L. Seeds. *Pak J Pharm Sci.* 2014;7(5): 1175-82.
9. Nergiz C, Otles S. Chemical composition of *Nigella sativa* L. seeds. *Food Chemistry.* 1993;48: 259-61.
10. Goryainov S, Khromov AV, Bakureza G, Sesar E, Ilev AV, Vorobiev NA et al. Results of a comparative study of *Nigella sativa* L. Seeds oil composition. *Pharmacy and Pharmacology.* 2020;8(1): 29-39.

## МІКРОСКОПІЧНИЙ АНАЛІЗ ТРАВ'ЯНИХ ЧАЇВ ПРОТИ ГРИПУ ТА ЗАСТУДИ

### Мікроскопічний аналіз трав'яних чаїв проти грипу та застуди

Р. С. Пенчева, С. І. Данилів

Івано-Франківський національний медичний університет

**Резюме.** Звичайна застуда та грип викликані звичайними респіраторними вірусними збудниками, іноді призводить до госпіталізації та навіть смерті. Серед вірусних інфекцій віруси грипу поширилися в усьому світі з великим впливом на здоров'я суспільства. Зміни в антигенних структурах вірусів грипу зумовлюють відсутність ефективних методів лікування. Тому використання препаратів рослинного походження є альтернативним способом лікування грипу та застуди. З цією метою можна використовувати як окремі лікарські рослини, так і їх збори.

**Мета дослідження** – вивчити анатомічну будову протизастудних трав'яних чаїв двох виробників (Україна та Болгарія) для встановлення мікроскопічних діагностичних ознак.

**Матеріали і методи.** Для аналізу використовували чай «Грипофітол» («Ліктрави» Україна) та трав'яний чай «При Студ и Зима» (Біопрोगрама, Болгарія). Виготовлення мікропрепаратів проводили за методикою, описаною в ДФУ.

**Результати.** При розгляді мікропрепаратів фіточаїв було знайдено фрагменти верхнього та нижнього епідермісу листків, дихальні апарати та встановлено їх типи, фрагменти великих волосків, численні прості волоски по краях листків, густоопушений внутрішній епідерміс імовірно оплодня шипшини, друзи оксалату кальцію та ін. Результати аналізу фрагментів анатомічної будови часток фіточаїв дав змогу ідентифікувати їх склад та скласти загальну картину мікроскопічної структури досліджуваних зразків.

**Висновки.** Проведено мікроскопічне дослідження та встановлено анатомічну будову фіточаїв «Грипофітол» (Україна) та «При Студ и Зима» (Болгарія). Встановлено основні мікроскопічні діагностичні ознаки анатомічної будови компонентів даних зборів, що можуть бути використані в майбутньому для діагностики вказаних трав'яних чаїв.

**Ключові слова:** фітотерапія; грип; застуда; збір лікарських рослин; анатомічна будова.

### Microscopic analysis of herbal teas for flu and cold

R. S. Pencheva, S. I. Danyliv

Ivano-Frankiv National Medical University

e-mail: svetadanyliv@ukr.net

**Summary.** The common cold and flu are caused by common respiratory viruses, sometimes leading to hospitalization and even death. Among viral infections, influenza viruses have spread around the world with a major impact on public health. Changes in the antigenic structures of influenza viruses lead to a lack of effective treatments. Therefore, the use of herbal remedies is an alternative way to treat flu and colds. For this purpose, you can use both individual medicinal plants and their collections.

**The aim of the study** – to learn the anatomical structure against cold herbal teas from two manufacturers (Ukraine and Bulgaria) to establish microscopic diagnostic features.

**Materials and Methods.** Gripophytol tea (Liktravy Ukraine) and Pri Stud i Zima herbal tea (Bioprograma, Bulgaria) were selected for analysis. The manufacture of drugs was performed according to the method described in the SPU.

**Results.** When examining phytotea remedies, fragments of the upper and lower epidermis of leaves, stomata complex and its types, fragments of large hairs, numerous simple hairs on the edges of leaves, densely pubescent inner epidermis, probably fertile rose hips, druze of calcium oxalate, etc were found. Particles of herbal teas made it possible to identify their composition and make a general picture of the microscopic structure of the studied samples.

**Conclusions.** Thus, a microscopic study was conducted and the anatomical structure of herbal teas Gripofitol (Ukraine) and "Pri Stud i Zima" (Bulgaria) was established. The main microscopic diagnostic features of the anatomical structure of the components of these fees, which can be used in the future to diagnose these herbal teas, have been identified.

**Key words:** phytotherapy; influenza; cold; collection of medicinal plants; anatomical structure.

## ВСТУП

Позитивний вплив рослин на здоров'я людини відзначається протягом тисяч років. Трави були невід'ємною частиною як традиційної, так і нетрадиційної форм медицини щонайменше протягом 5000 років [1, 2]. Лікарські рослини споконвіку використовувалися для зміцнення здоров'я, підтримки нормальної роботи організму та відновлення після тяжких хвороб. Багато хто з них пройшов тривалу перевірку часом і становить безцінний фонд сучасних методик фітотерапії. Основним ефектом лікування травами є мобілізація своїх захисних сил організму, вкладених у лікування [3]. При цьому дія відбувається максимально м'яко, оскільки: трави не мають токсичності як у багатьох фармакологічних лікарських засобів; побічні дії та алергічні реакції на трави виникають у 8–10 разів рідше, ніж на похідні хімічного синтезу; фітозбирання можна приймати тривалий час на відміну від традиційних ліків; дари природи діють м'якше, адже вони біологічно ближчі до організму людини, ніж медикаментозні препарати; при тривалому застосуванні трав організм перебудовується і починає працювати в іншому, здоровішому режимі, який зберігається і після проведеного курсу лікування [4].

Грип та застуда – гострі інфекційні захворювання дихальних шляхів. Грип є дуже заразний, оскільки легко поширюється повітряно-краплинним шляхом, і може прогресувати до небезпечних для життя захворювань, таких, як пневмонія або енцефаліт при загостренні. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) повідомляє про щорічне зараження 5–10 % серед дорослих і 20–30 % серед дітей [5]. Застуда (гострий вірусний назофарингіт) є найпоширенішим захворюванням людини, м'яка вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів. Зазвичай застуда не є небезпечною для життя, хоча її ускладнення (наприклад пневмонія) можуть призвести до смерті, якщо лікування неправильне. Тому необхідний пошук нових підходів до профілактики і лікування цих захворювань. Останнім часом профілактичний дія катехінових сполук, що містяться в зеленому чаї та деяких інших рослинах, проти грипозної інфекції та застуди привертає значну увагу [6, 7].

У Болгарії дуже поширений збір лікарських рослин, який застосовують при застудних захворюваннях – трав'яний чай «При Студ та Зима» (фірма «Біопрोगрама», Болгарія). До його складу входять плоди шипшини – *Fructus Rosae*, род. Розові – *Rosaceae*, трава чебрецю – *Herba Serpylli*, род. Губоцвіті – *Lamiaceae*, квітки ромашки – *Flores Chamomillae*, род. Айстрові – *Asteraceae*, квітки бузини чорної – *Flores Sabuci nigrae*, род. Жимолостеві – *Caprifoliaceae*, трава ехінацеї – *Herba Echinaceae*, род. Айстрові – *Asteraceae*, трава базилика – *Herba Basilici*, род. Губоцвіті – *Lamiaceae*.

В Україні при простудних захворюваннях використовують чай «Грипофітол» (ПрАТ «Лектрави», Україна). До його складу входять квітки липи – *Flores Tiliae*, род. Липових – *Tiliaceae*, листя шавлії – *Folia Salviae*, род. Губоцвіті – *Lamiaceae*, листя малини – *Folia Rubi idaei*, род. Розові – *Rosaceae*, квіти акації білої – *Flores Robiniae pseudoacacia*, род. Бобові – *Fabaceae*, плоди шипшини – *Fructus Rosae*, род. Розові – *Rosaceae*.

**Мета дослідження** – вивчити анатомічну будову протизастудних трав'яних чаїв двох виробників (Україна та Болгарія) для встановлення мікроскопічних діагностичних ознак.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Зразки фіточаїв були отримані з двох регіонів: Україна та Болгарія – чай «Грипофітол» виробництва ПрАТ «Ліктрави» та трав'яний чай «При Студ и Зима» виробництва фірми Біопрोगрама відповідно. Виготовлення мікропрепаратів проводили за методикою, описаною в ДФУ. Мікроскопічний аналіз проводили за допомогою оптичного приладу Delta Optical Genetic Pro, та фіксували за допомогою камери Delta Optical DLT-Cam Pro 3 MP USB 2.0.

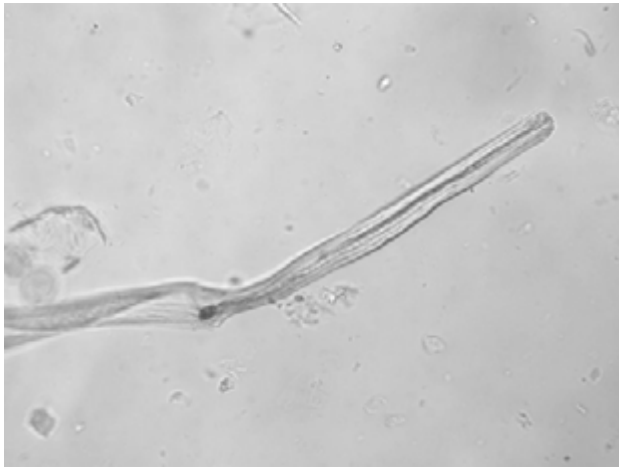
## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Було вивчено мікроскопічну будову трав'яного чаю «При Студ и Зима» (фірма «Біопрोगрама», Болгарія, рис. 1) та чаю «Грипофітол» (ПрАТ «Ліктрави», Україна, рис. 2), встановлено основні діагностичні мікроскопічні ознаки.

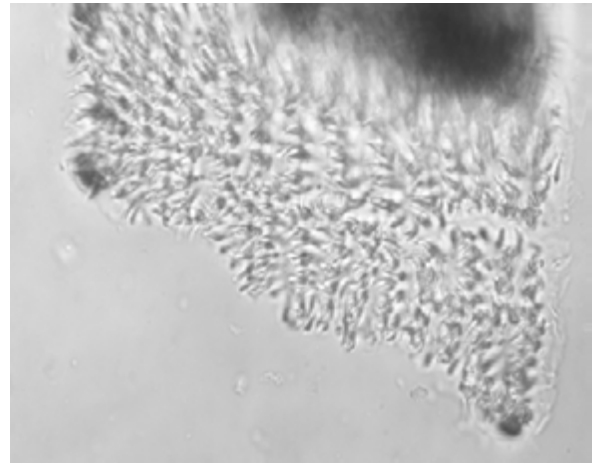
При розгляді препарату видно уривки зовнішнього епідермісу у вигляді світло-жовтих пластів, що складаються з багатокутних клітин із прямими неоднаково потовщеними, місцями чітко-потовщеними стінками (рис. 1, Д), численні великі одноклітинні волоски, прямі з товстою стінкою та вузькою порожниною (рис. 1, А). Також видно фрагмент епідермісу, щільно вкритий простими, короткими волосками слабо-оранжевого кольору (рис. 1, Б), що схоже на будову внутрішньої сторони гіпантія плода шипшини. Таким чином, можна припустити, що даний опис відповідає анатомічній будові порошку плодів шипшини.

Видно фрагмент листової пластинки з центральною жилкою, уздовж якої проходять секреторні ходи з маслянистим жовтуватим вмістом (рис. 1, В). За описаними діагностичними ознаками можна припустити, що це фрагмент листка обгортки квітів ромашки.

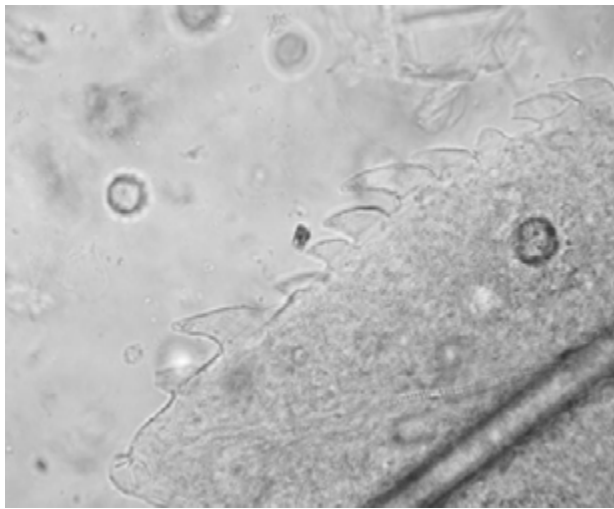
Виявлено епідерміс зі звивистими стінками, помітна складчастість кутикули та чітко проглядається потовщення стінок, фрагмент простого волоска. Продихи оточені двома клітинами, розташованими паралельно до продихової щілини (парацитний тип продихового апарату) (рис. 1, Г). Волоски розташовані по краю



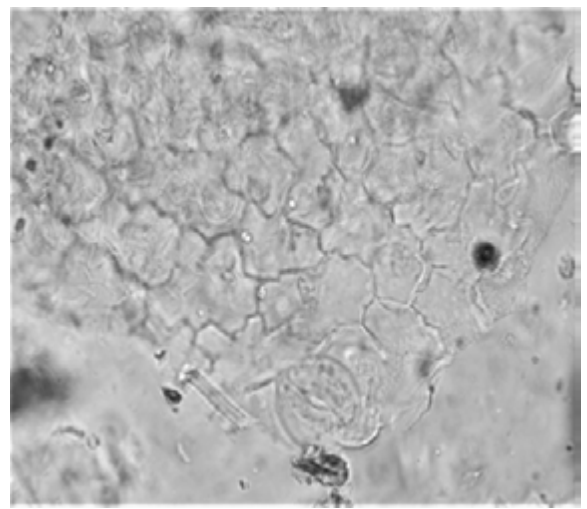
А



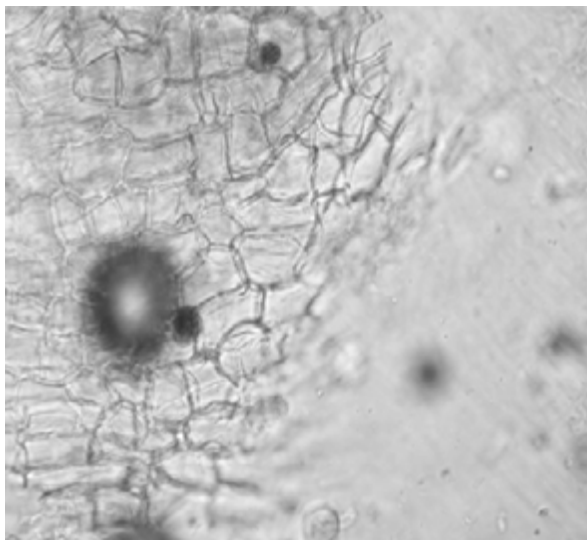
Б



В



Г



Д

Рис. 1. Фото мікропрепаратів трав'яного чаю «При Студ и Зима» виробництва фірми «Біопрोगрама», Болгарія.

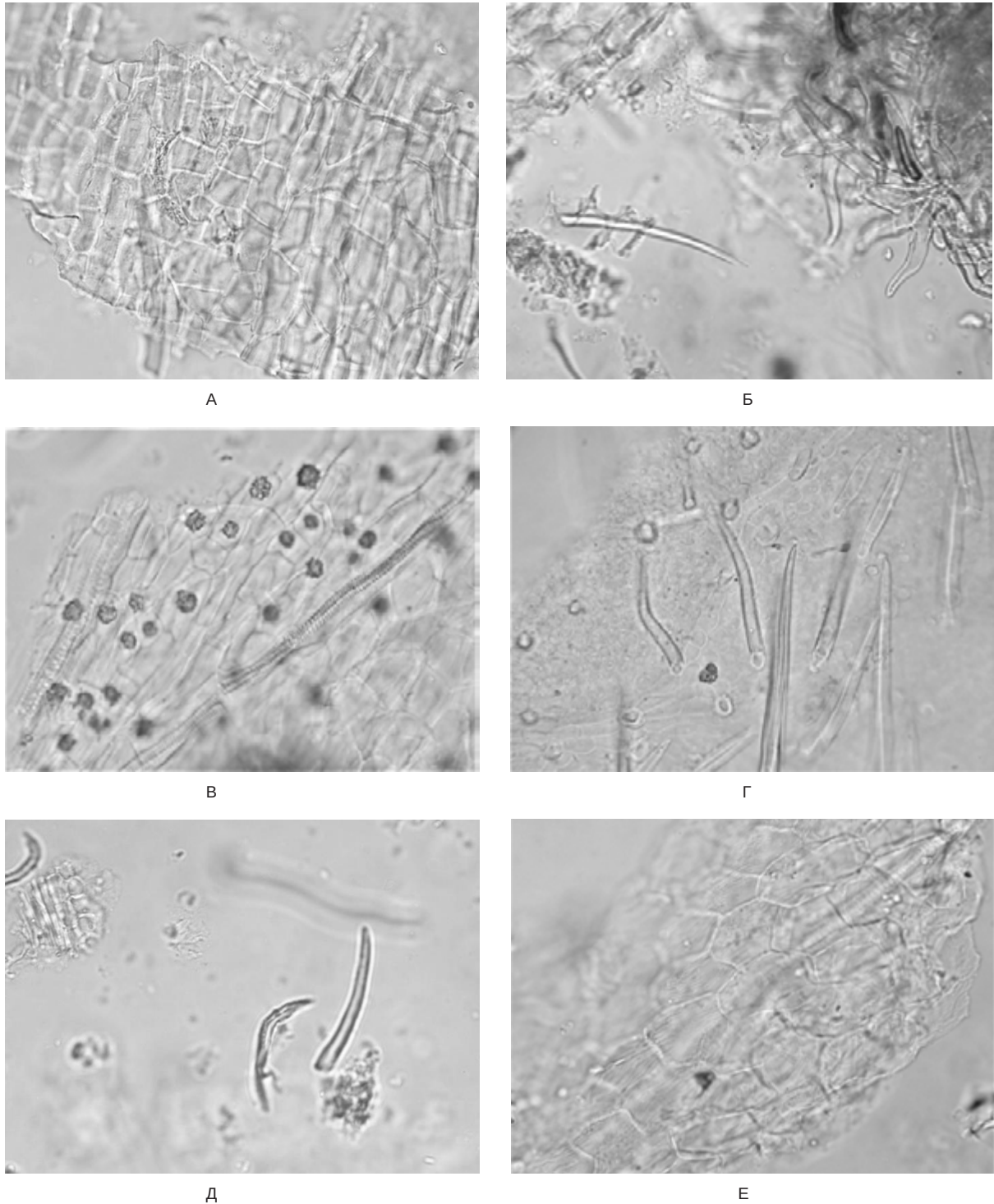


Рис. 2. Фото мікропрепаратів чаю «Грипофітол» виробництва ПрАТ «Ліктрави», Україна.

листової пластинки ближче до верхівки, дрібні. За встановленими діагностичними ознаками можна припустити, що даний фрагмент відповідає анатомічній будові подрібнених листків чебрецю.

При розгляді мікропрепарату видно багатокутні зі слабозвивистими тонкими стінками клітини епідермісу, по краю – із сосочкоподібними виростами; клітини іншого фрагменту епідермісу більші, сильно

звивисті. Волоски прості дрібні, одноклітинні, тонкостінні. Можна припустити, що дані фрагменти відповідають анатомічній будові квітів бузини чорної.

На мікропрепараті видно клітини епідермісу зі звивистими стінками. Прориди овальні, аномоцитного типу. Над жилками та уздовж них витягнуті прямостінні клітини епідермісу. На жилках бувають прості довгі одноклітинні та іноді 2–4-клітинні волоски.

Можливо даний фрагмент відповідає мікроскопічній будові подрібненої трави ехінацеї.

При розгляді мікропрепарату видно багатокутні клітини зі слабозвивистими стінками та з більш звивистими стінками на іншому боці. Продиховий апарат діацитного типу. Ефіроолійні залозки округлої форми, з ніжкою. Волоски численні, особливо з нижнього боку, прості та головчасті. Прості волоски короткі, з тонкими стінками, краще помітні по краю (рис. 2, Б) та по жилці листа. За будовою даний фрагмент відповідає мікропрепарату подрібненого листка шавлії.

Знайдено уривки тканин, які складається із тонкостінних паренхімних клітин, що містять оранжево-червоні глибокі каротиноїдів та численні друзи оксалату кальцію; уривки провідних пучків зі спіральними судинами (рис. 2, В). Можна припустити, що описаний фрагмент за анатомічною будовою відповідає порошку м'якоті плодів шипшини.

На мікропрепараті видно клітини з прямими стінками (рис. 2, А); численні, прості, прямі або вигнуті волоски з тонкими стінками, що складаються з короткої базальної та довгої термінальної клітини, рідше – одноклітинні (рис. 2, Г). Епідерміс складається з шестикутних клітин із прямими або звивистими стінками та поздовжньою складчастістю кутикули. Можливо даний фрагмент відповідає мікроскопічній будові подрібнених квітів акації білої.

Виявлено багатокутні полігональні клітини з прямими та слабозвивистими стінками, продовгуваті. Клітини епідермісу вздовж жилок витягнуті прямокутної та комбінованої форми (рис. 2, Е). Видно прості волоски та їх фрагменти, продиховий апарат аномоцитного типу. Кутикула рівна. Прості волоски одноклітинні товстостінні одиночні, майже прямі (рис. 2, Д). Проаналізований мікропрепарат за анатомічною структурою відповідає листку малини.

При розгляді мікропрепарату видно звивисті клітини епідермісу, продиховий апарат аномоцитного типу. Волоски головчасті з багатоклітинною овальною головкою на короткій ніжці й зірчато-променисті. Також знайдено довгі прямі волоски, що складаються з двох паралельних клітин, зрощених основами. Можна припустити, що даний фрагмент відповідає анатомічній будові квітів липи.

#### ВИСНОВКИ

У даний час активно проводяться дослідження щодо клінічного впливу різноманітних фіточаїв на перебіг захворювань грипу та застуди, особливо в стадії розвитку. В ході даної роботи проведено мікроскопічне дослідження фіточаїв, встановлено анатомічну будову «Грипофітол» (Україна) та «При Студ и Зима» (Болгарія). Встановлено основні мікроскопічні діагностичні ознаки анатомічної будови компонентів даних зборів, що можуть бути використані в майбутньому для діагностики вказаних трав'яних чаїв.

#### REFERENCES

1. Andreucci AC, Ciccarelli D, Desideri I, Pagni AM. Glandular hairs and secretory ducts of *Matricaria chamomilla* (Asteraceae): morphology and histochemistry. *Ann Bot Fennici*. 2008;45: 11-8.
2. Schmitzer V, Veberic R, Stampar F. European elderberry (*Sambucus nigra* L.) and American Elderberry (*Sambucus canadensis* L.): Botanical, chemical and health properties of flowers, berries and their products. [www.researchgate.net/publication/267033120](http://www.researchgate.net/publication/267033120)
3. Lindenmuth GF, Lindenmuth EB. The efficacy of *Echinacea* compound herbal tea preparation on the severity and duration of upper respiratory and flu symptoms: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2004;6(4).
4. Winther K, Hansen AS, Campbell-Tofte J. Bioactive ingredients of rose hips (*Rosa canina* L.) with special reference to antioxidative and antiinflammatory properties: in vitro studies. *Botanics: Targets and Therapy*. 2016;6: 11-23.
5. Furushima D, Ide K, Yamada H. Effect of tea Catechins on influenza infection and the common cold with a focus on epidemiological/clinical studies. *Molecules*. 2018;23: 1795-803.
6. Barretta B. Medicinal properties of *Echinacea*: A critical review. *Phytomedicine*. 2003;10(1): 66-86.
7. Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: A herbal medicine of the past with bright future. *Mol Med Report*. 2010;3(6): 895-901.

УДК 378.22:614.253.5  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12976

М. Ю. Синенко, М. І. Марущак, А. В. Черномида

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

## ВИМОГИ ДО РІВНЯ ПІДГОТОВКИ ДОКТОРІВ ФІЛОСОФІЇ ІЗ МЕДСЕСТРИНСТВА: РЕЗУЛЬТАТИ АНКЕТУВАННЯ СТЕЙКХОЛДЕРІВ

**Вимоги до рівня підготовки докторів філософії  
із медсестринства: результати анкетування  
стейкхолдерів**

М. Ю. Синенко, М. І. Марущак, А. В. Черномида

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

**Резюме.** Зростання здібностей медсестринського персоналу є важливою стратегією для досягнення цілей сталого розвитку та зміцнення системи охорони здоров'я.

**Мета дослідження** – проаналізувати потреби закладів медичної освіти у фахівцях ступеня доктора філософії з медсестринства та вимоги до них, а також можливості освітньо-наукової програми за спеціальністю 223 «Медсестринство», яка реалізується в Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, забезпечити необхідний рівень підготовки таких спеціалістів.

**Матеріали і методи.** Для реалізації поставленої мети було розіслано на електронні поштові скриньки 30 закладів медичної освіти листи-прохання щодо згоди взяти участь в анкетуванні. У результаті, 10 закладів надали свої згоди на проходження анкетування та надіслали заповнені анкети.

**Результати.** Основні вимоги до докторів філософії з медсестринства з боку зовнішніх стейкхолдерів такі: дуже високий рівень теоретичної та практичної підготовки з формуванням значної кількості необхідних компетентностей, які забезпечуються освітньо-науковою програмою за спеціальністю 223 «Медсестринство», що реалізується в Тернопільському національному медичному університеті (ТНМУ) імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. При цьому рекомендується переглянути і повною мірою забезпечити формування психолого-педагогічних компетентностей та умінь застосовувати отримані знання у споріднених спеціальностях галузі 22 «Охорона здоров'я». Якість підготовки фахівців на третьому рівні вищої освіти з медсестринства підтверджується високою зацікавленістю зовнішніх стейкхолдерів у прийомі на роботу (70 %) та готовністю рекомендувати іншим керівникам брати на роботу (100 %) випускників ТНМУ зі спеціальності «Медсестринство».

**Висновки.** Освітньо-наукова програма за спеціальністю 223 «Медсестринство», що реалізується в Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, забезпечує високий рівень підготовки докторів філософії з медсестринства.

©М. Ю. Синенко та ін., 2022

**Requirements for the level of doctors  
of philosophy training in nursing: results of  
stakeholder survey**

M. Yu. Synenko, M. I. Marushchak, A. V. Chornomydz

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: marushchak@tdmu.edu.ua

**Summary.** Increasing the skills of nursing staff is an important strategy for achieving the goals of sustainable development and strengthening the health care system.

**The aim of the study** – to analyze the needs of medical schools for specialists in the degree of Doctor of Philosophy in nursing and the requirements for them, as well as the educational program in 223 "Nursing", which is implemented at I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, to provide the necessary level of training.

**Materials and Methods.** In order to achieve this goal, letters of request were sent to the e-mails of 30 medical education institutions to agree to take part in the survey. As a result, 10 institutions agreed to take the questionnaire and sent the completed questionnaires.

**Results.** The main requirements for doctors of nursing from external stakeholders are as follows: a very high level of theoretical and practical training with the formation of a significant number of necessary competencies provided by the educational-scientific program in 223 "Nursing" implemented at Ternopil National Medical University. It is recommended to review and fully ensure the formation of psychological and pedagogical competencies and the ability to apply the acquired knowledge in related specialties of the field 22 "Health". The quality of training of specialists at the 3rd level of higher education in nursing is confirmed by the high interest of external stakeholders in hiring (70 %) and willingness to recommend other managers to hire (100 %) graduates of TNMU in Nursing.

**Conclusions.** The educational and scientific program in the specialty 223 "Nursing", implemented at the Ternopil National Medical University, provides a high level of training for doctors of philosophy in nursing.

**Ключові слова:** медсестра; доктор філософії; освітньо-наукова програма; стейкхолдери.

**Key words:** nurse; doctor of philosophy; training; educational and scientific program.

## ВСТУП

Системи охорони здоров'я усіх країн швидко розвиваються. Складне реформування охорони здоров'я в сучасних умовах вимагає все більше фахівців різних профілів, у тому числі впливових лідерів медсестер, які вмюють керувати змінами в нестабільному середовищі [1]. Медсестри є найбільшою професійною групою в галузі охорони здоров'я, проте їх кількість в Україні катастрофічно зменшується. У всьому світі підготовку медичних сестер на третьому рівні вищої освіти було визначено як основний фактор у проведенні реалістичних досліджень, керівництві, розробці політики та освітній підготовці в галузі медсестринства [2]. Докторська сестринська освіта визнана ключовою у розвитку наукових лідерів у сфері медсестринської практики, управління, досліджень, політики, освіти та навчання. Крім того, підготовка медичних сестер на третьому рівні вищої освіти є незамінною для багатомірного та трансформаційного процесу особистісного та професійного зростання медичних сестер [3–5]. У глобальному масштабі було зрозуміло, що зростання здібностей медсестринського персоналу є важливою стратегією для досягнення цілей сталого розвитку та зміцнення системи охорони здоров'я [6].

**Метою дослідження** було проаналізувати потреби закладів медичної освіти у фахівцях ступеня доктора філософії з медсестринства та вимоги до них, а також можливості освітньо-наукової програми за спеціальністю 223 «Медсестринство», яка реалізується в Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, забезпечити необхідний рівень підготовки таких спеціалістів.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети було розіслано на електронні поштові скриньки 30 закладів медичної освіти листи-прохання щодо згоди взяти участь в анкетуванні. У результаті, 10 закладів надали свої згоди на проходження анкетування та надіслали заповнені анкети. Варто відмітити, що з них 5 закладів вищої медичної освіти і 5 закладів передфахової медичної освіти; 3 заклади державної форми власності, 7 закладів – комунальної форми власності. Запитання в анкеті включали: Наскільки для Вас важливий рівень теоретичної підготовки випусників за даною спеціальністю? Наскільки для Вас важливий рівень практичної підготовки випусників за даною спеціальністю? Наскільки

Ви зацікавлені в прийомі на роботу випусників ТНМУ зі спеціальності Медсестринство? Чи плануєте Ви в подальшому залучати фахівців зі спеціальності «Медсестринство», підготовлених у ТНМУ до роботи у Вашому закладі (організації)? Чи рекомендували б Ви іншим керівникам приймати на роботу випусників ТНМУ зі спеціальності «Медсестринство»? Які додаткові знання, уміння та навички повинна забезпечувати освітньо-наукова програма підготовки аспірантів зі спеціальності «Медсестринство» у закладі вищої освіти? Які з наведених чинників мають найбільший вплив на ефективність професійної діяльності медичної сестри, доктора філософії. Які заходи для вирішення проблем дефіциту кваліфікованих кадрів важливо реалізувати? Ваші пропозиції, щодо покращення якості підготовки працівників для Вашого закладу?

У ході досліджень використані такі загальнонаукові методи, як аналіз, синтез, групування та узагальнення, а також прогнозування динамічних рядів за рівнем середньої арифметичної величини.

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів анкетування показав, що більшість респондентів вважає важливим рівень теоретичної підготовки здобувачів з рівня вищої освіти (рис. 1). Зазначимо, що в освітньо-науковій програмі (ОНП) за спеціальністю 223 «Медсестринство», яка реалізується в ТНМУ, цикл обов'язкових дисциплін загальної підготовки складає 18 кредитів та забезпечує оволодіння загальнонауковими (філософськими) компетентностями, спрямованими на формування системного наукового світогляду, професійної етики та загального культурного кругозору (6 кредитів), набуття універсальних навичок дослідника, зокрема усної та письмової презентації результатів власного наукового дослідження, застосування сучасних інформаційних технологій у науковій діяльності, методів статистичного аналізу управління науковими проектами та/або складання пропозицій щодо фінансування наукових досліджень, реєстрації прав інтелектуальної власності (6 кредитів) та здобуття мовних компетентностей, достатніх для представлення та обговорення результатів своєї наукової роботи іноземною мовою (англійською або іншою відповідно до специфіки спеціальності) в усній та письмовій формі, а також для повного розуміння іншомовних наукових текстів із відповідної спеціальності (6 кредитів).

Аналіз результатів анкетування показав, що більшість респондентів вважає дуже важливим актуальність практичних навичок, достатність їх для

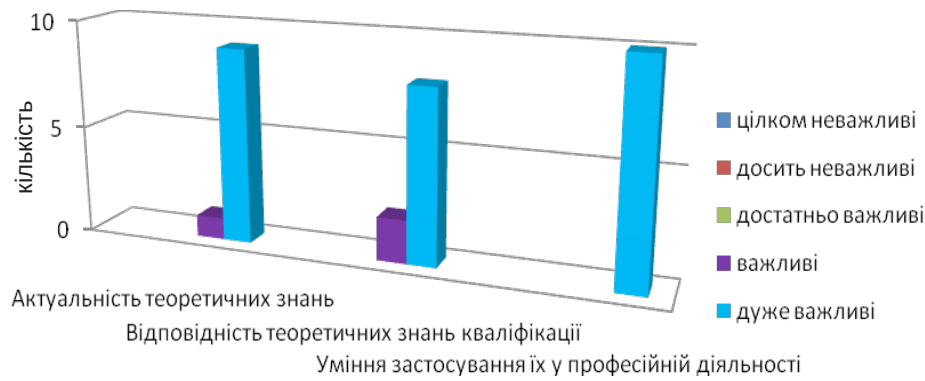


Рис. 1. Насільки для Вас важливий рівень теоретичної підготовки випусників за даною спеціальністю?

практичного застосування та вміння їх застосовувати в нестандартних ситуаціях (рис. 2). Згідно з ОНП, за спеціальністю 223 «Медсестринство» в нашому університеті цикл обов'язкових дисциплін професійної підготовки передбачає здобуття глибоких знань із спеціальності, за якою аспірант проводить дослідження, зокрема засвоєння основних концепцій, розуміння теоретичних і практичних проблем, історії розвитку та сучасного стану наукових знань за обраною спеціальністю, оволодіння термінологією з досліджуваного наукового напрямку, кількісних та якісних методів дослідження, організації та проведенні навчальних занять та складає 19 кредитів.

Оцінку якості та ефективності ОНП за спеціальністю 223 «Медсестринство», яка реалізується в ТНМУ, ми проводили за рядом показників, які вказують, що 70 % респондентів мають зацікавленість в прийомі на роботу випусників ТНМУ зі спеціальності «Медсестринство» (рис. 3), 90 % респондентів зазначили, що планують у подальшому залучати фахівців зі спеціальності «Медсестринство», підготовлених у ТНМУ до роботи у своєму закладі й усі 100 % закладів, які взяли участь в анкетуванні, рекомендували б іншим керівникам приймати на роботу випусників ТНМУ зі спеціальності «Медсестринство».

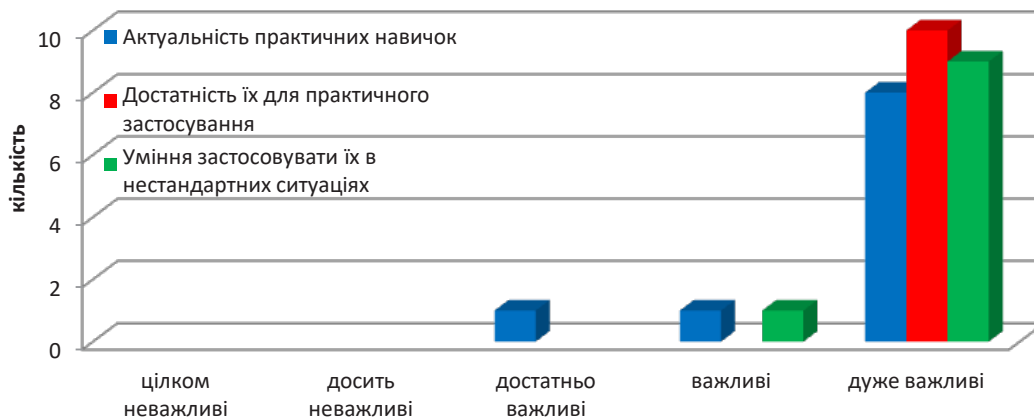


Рис. 2. Насільки для Вас важливий рівень практичної підготовки випусників за даною спеціальністю?

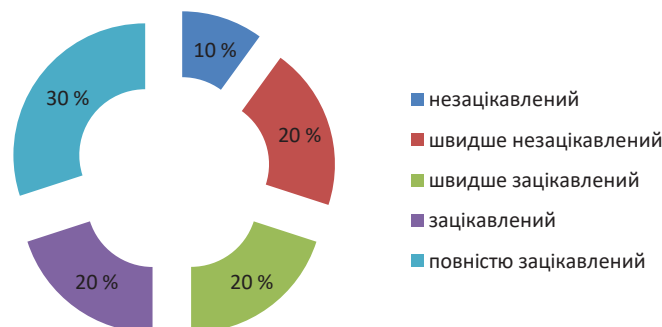


Рис. 3. Насільки Ви зацікавлені в прийомі на роботу випусників Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України зі спеціальності «Медсестринство»?

На запитання щодо додаткових знань, умінь та навичок, які повинна забезпечувати освітньо-наукова програма підготовки аспірантів зі спеціальності «Медсестринство» у закладі вищої освіти респонденти надали свої відповіді, серед яких:

Освітній заклад 1: «1. Здатність розв'язувати комплексні проблеми у сфері медсестринства на основі системного наукового світогляду та загального культурного кругозору. 2. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу. 3. Здатність до пошуку, оброблення та аналізу інформації з різних джерел; володіння сучасними методами наукового дослідження. 4. Здатність виявляти, ставити та вирішувати проблеми, генерувати ідеї, приймати обґрунтовані рішення. 5. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології. 6. Здатність проводити дослідження на відповідному рівні; працювати автономно, з дотриманням дослідницької етики, стандартів академічної доброчесності та авторського права. 7. Здатність спілкуватися державною мовою як усно, так і письмово; опанувати іноземну мову в обсязі, достатньому для повного розуміння іншомовних наукових текстів з відповідної спеціальності та представлення й обговорення результатів наукової роботи. 8. Здатність розробляти проекти та управляти ними у національному та міжнародному контексті. 9. Здатність проводити усну та письмову презентацію результатів власного наукового дослідження; оцінювати та забезпечувати якість виконаних робіт».

Освітній заклад 2: «Формування психолого-педагогічних компетентностей».

Освітній заклад 3: «1. Вміння проводити науково-дослідну роботу. 2. Вміння систематизувати отриману інформацію. 3. Вміння навчати проводити науково-дослідну роботу. 4. Володіти навичками soft skills».

Освітній заклад 4: «1. Здатність аналізувати, різноманітні тенденції, концепції та підходи в організації галузі медсестринства. 2. Здатність організовувати та виконувати грантові проекти, міжнародну академічну мобільність тощо. 3. Проводити аналіз та впроваджувати у практику новітні технології».

Освітній заклад 5: «1. Володіння здобувачами ґрунтовними фаховими теоретичними та методологічними підходами наукової діяльності. 2. Критичний аналіз та оцінка комплексних ідей. 3. Управління науковими проектами».

Освітній заклад 6: «ґрунтовні знання педагогіки».

Освітній заклад 7: «Уміння застосовувати отримані знання у споріднених спеціальностях галузі 22 «Охорона здоров'я».

З заклади медичної освіти не потребували додаткових знань, умінь та навичок, які повинна за-

безпечувати освітньо-наукова програма підготовки аспірантів зі спеціальності 223 «Медсестринство» у закладі вищої освіти.

При аналізі запропонованих додаткових знань, умінь та навичок, які повинна забезпечувати ОНП підготовки аспірантів зі спеціальності «Медсестринство» у закладі вищої освіти, можна стверджувати що їх більшість включена в перелік програмних компетентностей аналізованої ОНП, зокрема інтегральна компетентність – здатність розв'язувати комплексні проблеми професійної діяльності, проводити оригінальне наукове дослідження, здійснювати дослідницько-інноваційну, педагогічну діяльність у сфері медсестринства, що передбачає глибоке переосмислення наявних та створення нових цілісних знань/вмінь та їх практичне втілення; загальні компетентності – здатність до вдосконалення та розвитку власного інтелектуального та загальнокультурного рівня (ЗК 1); вміння працювати автономно, з дотриманням дослідницької етики, стандартів академічної доброчесності та авторського права (ЗК 2), здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу даних (ЗК 3), здатність до пошуку, оброблення, синтезу та аналізу інформації з різних джерел (ЗК 4), здатність до спілкування і роботи у професійному середовищі та з представниками інших професій у національному та міжнародному контексті (ЗК 5), вміння виявляти, ставити та вирішувати проблеми, здатність генерувати нові ідеї (ЗК 6), володіння сучасними методами наукового дослідження (ЗК 7), здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт (ЗК 8), вміння планувати та управляти часом (ЗК 9), а також спеціальні (фахові) компетентності – глибокі знання і систематичне розуміння предметної галузі за напрямком та тематикою наукових досліджень у медсестринстві (СК 1), здатність до визначення потреби у додаткових знаннях за напрямком наукових досліджень, формулювати дослідницькі питання, генерувати наукові гіпотези у сфері медсестринства (СК 2), здатність розробляти та управляти науковими проектами у сфері медсестринства з дотриманням норм біоетики та академічної доброчесності (СК 3), здатність обирати методи та критерії оцінки досліджуваних феноменів та процесів в галузі медсестринства відповідно до цілей та завдань наукового проекту (СК 4), здатність застосовувати відповідні методи аналізу даних (якісні, кількісні та змішані) (СК 5), здатність проводити коректний аналіз та узагальнення результатів наукового дослідження (СК 6), здатність оцінювати перспективи та ризики впровадження отриманих результатів власних наукових досліджень, їх відповідність національним та міжнародним стандартам і практикам (СК 7), здатність захищати права інтелектуальної власності, впроваджувати нові наукові дані в освітній процес та практику охорони здоров'я (СК 8), оприлюднення

результатів наукових досліджень в усній і письмовій формах відповідно до національних та міжнародних стандартів (СК 9), організувати та реалізувати педагогічну діяльність у закладах вищої та перед-вищої фахової медичної освіти, керувати науково-педагогічним (науковим) колективом (СК 10).

Варто звернути увагу на рекомендацію щодо формування психолого-педагогічних компетентностей, які є базовими компонентами педагогічної культури викладача [7]. За даними Н. Полицяк, є три блоки психолого-педагогічної орієнтації, зокрема *грамотність*, тобто загальнопрофесійні знання, *вміння*, тобто здатність викладача використовувати наявні знання у педагогічній діяльності та організації взаємодії; *професійно значимі особистісні якості*, наявність котрих безпосередньо пов'язана із самим процесом педагогічної діяльності [8]. Завдяки дисципліні «Теорія і практика педагогічної діяльності» ОНП забезпечується СК 10, в тому числі й формування психолого-педагогічних компетентностей. Проте більшу увагу необхідно звернути на психологізацію професійної підготовки, яка полягає в об'єктивній необхідності суттєвого підвищення психологічної культури майбутнього педагога в навчальній, виховній, методичній, науковій та науково-технічній діяльності [9].

Важливою є також пропозиція щодо уміння застосовувати отримані знання у споріднених спеціальностях галузі 22 «Охорона здоров'я», яка

частково реалізується на даній ОНП через ЗК 5 та ПРН 12 (здатність працювати результативно у команді однодумців та в мультидисциплінарній команді, відігравати провідну роль в окремих випадках під час дебатів та дискусій у міжнародній та мультикультурній групі), проте потребує перегляду і вдосконалення.

### ВИСНОВКИ

Основні вимоги до докторів філософії із медсестринства з боку зовнішніх стейкхолдерів такі: дуже високий рівень теоретичної та практичної підготовки з формуванням значної кількості необхідних компетентностей, які забезпечуються освітньо-науковою програмою за спеціальністю 223 «Медсестринство», що реалізується в Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. При цьому рекомендується переглянути і повною мірою забезпечити формування психолого-педагогічних компетентностей та уміння застосовувати отримані знання у споріднених спеціальностях галузі 22 «Охорона здоров'я».

Якість підготовки фахівців на третьому рівні вищої освіти з медсестринства підтверджується високою зацікавленістю зовнішніх стейкхолдерів в прийомі на роботу (70 %) та готовністю рекомендувати іншим керівникам приймати на роботу (100 %) випускників ТНМУ зі спеціальності «Медсестринство».

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Murphy M. P. Collaboration among DNP-and PhD prepared nurses: Opportunity to drive positive change / M. P. Murphy, B. A. Staffileno, E. Carlson // J. Prof. Nurs. – 2015. – Vol. 31 (5). – P. 388–394.
2. Issues and challenges in international doctoral education in nursing / S. Ketefian, P. Davidson, J. Daly [et al.] // Nurs. Health Sciences. – 2005. – No. 7 (3). – P. 150–156.
3. Lee C. J. The experience of nurse faculty members enrolled in doctoral study / C. J. Lee // International Journal of Doctoral Studies. – 2009. – No. 9. – P. 59–75.
4. Марущак М. І. Особливості підготовки здобувачів третього освітнього-наукового рівня за спеціальністю 223 «Медсестринство» / М. І. Марущак, Л. П. Мазур, І. Я. Криницька, І. М. Кліщ // Вісник медичних і біологічних досліджень. – 2021. – № 3(9). – С. 54–57.
5. Zerwekh J. Nursing today: Transition and trends / J. Zerwekh, A. Z. Garneau // Elsevier Health Sciences, 2014.

6. Марущак М. І. Питання підготовки докторів філософії за спеціальністю 223 «Медсестринство» / М. І. Марущак, І. М. Кліщ // Вісник медичних і біологічних досліджень. – 2021. – № 4 (10). – С. 54–57.

7. Ярошенко Н. Н. Развивающая среда и социально-культурная деятельность в контексте педагогики культуры / Н. Н. Ярошенко // Вестник МГУКИ. – 2012. – 6(50). – С. 130–134.

8. Полицяк Н. Формування психолого-педагогічної компетентності педагогів, які працюють з академічно обдарованими учнями / Н. Полицяк // Нова пед. думка. – 2015. – № 3. – С. 66–68.

9. Красильник Ю. С. Психолого-педагогічна компетентність як складова педагогічної майстерності науково-педагогічного працівника / Ю. С. Красильник // Вісник Національної академії Державної прикордонної служби України. – 2010. – № 4. – С. 1–12.

REFERENCES

1. Murphy MP, Staffileno BA, Carlson E. Collaboration among DNP-and PhDprepared nurses: Opportunity to drive positive change. *J Prof Nurs*. 2015;31(5): 388-94.
2. Ketefian S, Davidson P, Daly J. Issues and challenges in international doctoral education in nursing. *Nurs Health Sciences*. 2005;7(3): 150-6.
3. Lee CJ. The experience of nurse faculty members enrolled in doctoral study. *International Journal of Doctoral Studies*. 2009;9: 59-75.
4. Marushchak MI, Mazur LP, Krynytska IYa, Klishch IM. Features of training of applicants for the third educational and scientific level in the specialty 223 "Nursing". *Bulletin of Medical and Biological Research*. 2021;3(9): 54-57. Ukrainian.
5. Zerwekh J, Garneau AZ. *Nursing today: Transition and trends*. Elsevier Health Sciences; 2014.
6. Marushchak MI, Klishch IM. Questions of training doctors of philosophy in the specialty 223 "Nursing". *Bulletin of Medical and Biological Research*. 2021;4(10): 54-7. Ukrainian.
7. Yaroshenko NN. Developing environment and socio-cultural activities in the context of pedagogy of culture. *Bulletin of the Moscow State University*. 2012;6(50): 130-4. Ukrainian.
8. Polytsyak N. Formation of psychological and pedagogical competence of teachers who work with academically gifted students. *Nova ped. opinion*. 2015;3: 66-8. Ukrainian.
9. Krasyllyuk YS. Psychological and pedagogical competence as a component of pedagogical skill of a scientific and pedagogical worker. *Bulletin of the National Academy of the State Border Guard Service of Ukraine*. 2010;4: 1-12. Ukrainian.

УДК 616-092.19:616.05-001.3:[616.71-001+616-005.1]-085.382-092.9  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12977

З. В. Смаглій

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

## ВПЛИВ МЕХАНІЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ШКІРИ НА ПРОЯВИ ЕНДОТОКСИКОЗУ ТА ІМУННИХ РЕАКЦІЙ ЗА УМОВ СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ, УСКЛАДНЕНОЇ ГОСТРОЮ КРОВОВТРАТОЮ, ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ PRP-ТЕРАПІЇ

**Вплив механічного пошкодження шкіри на прояви ендотоксикозу та імунних реакцій за умов скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та ефективність PRP-терапії**

**З. В. Смаглій**

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

**Резюме.** Останніми роками суттєво зростає частота надзвичайних ситуацій мирного і воєнного часу. За цих обставин у структурі травми домінують тяжкі множинні та поєднані ураження, викликані ураженням кісток скелета, гострою крововтратою, масивним пошкодженням м'яких тканин та шкіри. У доступній літературі недостатньо висвітлено роль механічного ураження шкіри при перебігу тяжкої травми. Немає даних про ефективність за цих умов біотрансплантатів на основі тромбоцитів (Platelet Rich Plasma (PRP)-терапія), які здатні значно пришвидшити регенерацію пошкоджених м'яких тканин та шкіри, а відтак зменшити прояви системних порушень, зокрема ендотоксикозу та імунних реакцій.

**Мета дослідження** – з'ясувати вплив механічного пошкодження шкіри на динаміку показників ендогенної інтоксикації та імунних реакцій під впливом скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та оцінити ефективність PRP-терапії.

**Матеріали і методи.** Експерименти проведено на 186 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г. У першій дослідній групі тваринам моделювали механічне пошкодження шкіри (на спинці тварини викроювали шкірний клапоть 2×2 см). У другій дослідній групі моделювали скелетну травму, ускладнену гострою крововтратою. У третій дослідній групі ці пошкодження поєднували. У четвертій дослідній групі тваринам з поєднаною травмою по кутах рани внутрішньодермально вводили по 0,1 мл збагаченої тромбоцитами плазми. Через 3; 7; 14; 21 і 28 днів після нанесення травми тварин виводили з експерименту. В сироватці крові визначали вміст фракції молекул середньої маси (MCM<sub>280</sub>) та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Контрольну групу склали інтактні тварини.

**Результати.** Дослідження показали, що нанесення ізольованого пошкодження шкіри супроводжується накопиченням у сироватці крові фракції MCM<sub>280</sub> та ЦІК, вміст яких у всі терміни перевищує рівень контролю з

**The effect of mechanical skin damage on manifestations of endotoxemia and immune response under the influence of skeletal trauma complicated by acute blood loss and PRP-therapy effectiveness**

**Z. V. Smahlii**

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: arsgudyma@gmail.com

**Summary.** The frequency of emergencies in both peacetime and wartime conditions has significantly increased in recent years. Under those circumstances, severe multiple and combined traumas, caused by skeletal trauma, acute blood loss and massive soft-tissue and skin damage, predominate among the various kinds of injuries. The role of mechanical skin damage in the course of severe trauma is insufficiently presented in the existing studies and literature. There are no data on the effectiveness of platelet-rich plasma grafts (PRP-therapy) under those conditions, which can greatly accelerate the regeneration of damaged soft tissues and skin, and thus inhibit the manifestations of systemic disorders, in particular endotoxemia and immune responses.

**The aim of the study** – to establish the effect of mechanical skin damage on the dynamics of indicators of endogenous intoxication and immune responses under the influence of skeletal trauma complicated by acute blood loss and evaluate the PRP-therapy effectiveness.

**Materials and Methods.** The experimental studies were performed on 186 nonlinear white male rats weighing 180–200 g. In the first experimental group, the animals were simulated a mechanical damage of skin (a skin flap of 2×2 cm on the back of the animal was cut). The animals of the second experimental group were subjected to a skeletal trauma complicated by acute blood loss. In the third experimental group, these lesions were combined. In the fourth experimental group, the animals with combined trauma were administered an intradermal injection of 0.1 ml of platelet-rich plasma in wound edges. After 3, 7, 14, 21 and 28 days of trauma infliction, the animals were removed from the experiment. Contents of middle molecular weight (MMW<sub>280</sub>) fraction and circulation immune complexes (CICs) were measured in serum. The control group consisted of intact animals.

**Results.** The research findings have shown that the infliction of isolated damage to skin is accompanied by the accumulation of the MMW<sub>280</sub> fraction and CICs in serum, the contents were higher than control values at all experimental

©З. В. Смаглій, 2022

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

Вісник медичних і біологічних досліджень  
Bulletin of Medical and Biological Research

1(11), 2022

максимумом через 7 діб і повторним підвищенням через 21 добу. Аналогічною була й закономірність динаміки досліджуваних показників за умов нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, однак з більшою амплітудою. Моделювання поєднаної травми супроводжувалося ще більшим посиленням процесів ендотоксикозу та імунних реакцій у всі терміни експерименту. Внаслідок застосування PRP-терапії у групі з поєднаною травмою, порівняно з травмованими тваринами без корекції, з 7 доби експерименту відмічали зниження вмісту в сироватці крові фракції МСМ<sub>280</sub> а з 21 доби – ЦІК.

**Висновки.** Нанесення механічного пошкодження шкіри викликає суттєве зростання у сироватці крові вмісту фракції МСМ<sub>280</sub> і ЦІК та здатне посилювати процеси ендотоксикозу та імунні реакції за умов скелетної травми та гострої крововтрати. Внутрішньодермальне введення на цьому тлі збагаченої тромбоцитами аlogenної плазми порівняно з травмованими тваринами без корекції суттєво знижує вміст у сироватці крові фракції МСМ<sub>280</sub> та ЦІК.

**Ключові слова:** механічне пошкодження шкіри; скелетна травма; крововтрата; ендотоксикоз; циркулюючі імунні комплекси; PRP-терапія.

## ВСТУП

Останніми роками суттєво зросла частота надзвичайних ситуацій мирного і воєнного часу. За цих обставин у структурі травми домінують тяжкі множинні та поєднані ураження, викликані ураженням кісток скелета, гострою крововтратою, масивним пошкодженням м'яких тканин та шкіри. Незважаючи на значні успіхи у розробці технологій надання медичної допомоги травмованим на догоспітальному та госпітальному етапах, летальність при тяжкій травмі продовжує залишатися високою і зумовлена сукупністю системних порушень, які призводять до розвитку поліорганної недостатності [1]. Її пусковим механізмом є розвиток системної відповіді організму на запалення, що зумовлено надмірним синтезом медіаторів запалення, посиленням утворенням активних форм кисню, розвитком системної мембранопатії та накопиченням ендотоксинів [2, 3].

Однак у доступній літературі недостатньо висвітлено роль механічного ураження шкіри при перебігу тяжкої травми. Немає даних про ефективність за цих умов біотрансплантатів на основі тромбоцитів (Platelet Rich Plasma (PRP)-терапія), які здатні значно пришвидшити регенерацію пошкоджених м'яких тканин та шкіри [4], а відтак зменшити прояви системних порушень, зокрема ендотоксикозу та імунних реакцій.

**Метою дослідження** було з'ясувати вплив механічного пошкодження шкіри на динаміку показників ендогенної інтоксикації та імунних реакцій під впливом скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, та оцінити ефективність PRP-терапії.

periods reaching their maximum after 7 days and starting to increase again after 21 days. The pattern of the dynamics of the studied indicators in conditions of skeletal trauma complicated by acute blood loss was similar, but with greater amplitude. A combined trauma model resulted in an even greater increase in the intensity of endogenous intoxication and immune responses at all experimental time points. The administration of the PRP-therapy led to the decrease in the contents of MMW<sub>280</sub> fraction and CICs in serum of rats with the combined trauma model starting from 7<sup>th</sup> day and 21<sup>st</sup> day of the experiment, respectively, as compared to the animals with the trauma model without correction.

**Conclusions.** The infliction of damage to skin provokes the significant increase in the contents of MMW<sub>280</sub> fraction and CICs in serum and can enhance the endogenous intoxication and immune responses in the presence of skeletal trauma complicated by acute blood loss. Intradermal administration of allogeneic platelet-rich plasma injection under these conditions leads to the decrease in the contents of MMW<sub>280</sub> fraction and CICs as compared to the untreated animals with trauma model.

**Key words:** mechanical skin damage; skeletal trauma; blood loss; endogenous intoxication; circulation immune complexes; PRP-therapy.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експерименти проведено на 186 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г. Усіх тварин поділили на п'ять груп: контрольну та чотири дослідних. Нанесення травм проводилося в умовах тіопентало-натрієвого наркозу в дозі 40 мг на кілограм маси тварини. До контрольної групи увійшли інтактні тварини, яких тільки вводили в наркоз. У першій дослідній групі тваринам моделювали механічне пошкодження шкіри. На депільованій поверхні спинки щура наносили механічне пошкодження шкіри. Вирізували шкірний клапоть разом з підшкірною жировою клітковиною розміром 2×2 см. У другій дослідній групі моделювали скелетну травму, ускладнену гострою крововтратою. Шляхом одноразового дозованого удару викликали закритий перелом стегнової кістки та моделювали гостру крововтрату зі стегнової вени (20 % об'єму циркулюючої крові). У третій дослідній групі ці пошкодження поєднували. У четвертій дослідній групі тваринам з поєднаною травмою проводили PRP-терапію із застосування збагаченої тромбоцитами аlogenної плазми. Останню заготовляли за методом Messori et al. (2011) [5]. Отриману таким чином збагачену тромбоцитами галогенну плазму вводили внутрішньодермально по 0,1 мл на стандартну глибину по кутах рани на відстані не більше 5 мм від краю рани. В контрольній групі аналогічно вводили фізіологічний розчин. Рану покривали асептичною пров'язкою, а через 3 доби вели відкритим способом. Маркером ендотоксикозу стало визначення у сироватці крові вмісту фракції молекул середньої маси (МСМ), яку визначали при

довжині хвилі 280 нм ( $MCM_{280}$ ) [6], що є свідченням появи аномального метаболізму з утворенням ароматичних амінокислот [7]. Маркером імунних реакцій став вміст у сироватці крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які визначали преципітацією їх розчином поліетиленгліколю – 6000 [8].

Усі проведені експерименти виконували відповідно до загальних правил і положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України «Про захист тварин від жорстокої поведінки» (2006, додаток 4), а також згідно з Науково-практичними рекомендаціями з утримання лабораторних тварин та роботи з ними.

Оцінку вірогідності відмінностей між експериментальними групами проводили з використанням непараметричного критерію Манна – Уїтні.

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з таблиці 1 і рисунка 1, після моделювання ізольованого пошкодження шкіри (перша дослідна група) вміст фракції  $MCM_{280}$ , порівняно з контролем, через 3 доби зростав (на 40,2 %,  $p < 0,05$ ) й досягав максимуму через 7 діб – на 69,2 % ( $p < 0,05$ ). В цей термін спостереження показник виявився статистично вірогідно більшим, ніж через 3 доби (на 20,6 %,  $p < 0,05$ ). У подальшому показник знижувався, проте до 28 доби не досягав рівня контрольної групи й залишався на 21,0 % більшим ( $p < 0,05$ ). В цей термін показник виявився статистично вірогідно меншим порівняно з усіма попередніми термінами спостереження ( $p < 0,05$ ).

Нанесення скелетної травми і гострої крововтрати (друга група) теж через 3 доби зумовлювало статистично значуще зростання досліджуваного показника порівняно з контролем (на 59,8 %,  $p < 0,05$ ). На такому ж рівні показник залишався до 14 доби ( $p > 0,05$ ), проте через 21 добу відмічали його повторне зростання – на 82,6 %, порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ), що також виявилось статистично вірогідним порівняно з 3 добою спостереження (на 14,0 %,  $p < 0,05$ ). До 28 доби показник знижувався, проте на 41,3 % продовжував перевищувати рівень контролю ( $p < 0,05$ ). В цей термін показник виявився статистично вірогідно меншим, порівняно з усіма попередніми термінами спостереження ( $p < 0,05$ ).

Нанесення поєднаної травми супроводжувалося найбільшим зростанням вмісту в сироватці крові фракції  $MCM_{280}$ . Показник досягав максимальної величини через 7 діб (у 2,07 раза порівняно з контролем) і залишався на такому ж рівні до 21 доби ( $p > 0,05$ ). Через 28 діб показник знижувався, проте на 69,2 % продовжував залишатися більшим стосовно контролю ( $p < 0,05$ ). В цей термін показник виявився статистично вірогідно меншим, порівняно з 7, 14 і 21 добами спостереження (відповідно на 18,8, 14,6 та 11,7 %,  $p < 0,05$ ).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що в дослідній третій групі вміст у сироватці крові фракції  $MCM_{280}$  виявився статистично вірогідно більшим, ніж у дослідній першій групі (на 24,7 %,  $p_{1-3} < 0,05$ ). Аналогічну закономірність спостерігали через 7 і 14 діб експерименту (відповідно на 22,2 та 28,0 %,  $p_{1-3} < 0,05$ ). Через 21 і 28 діб велична досліджуваного показника істотно перевищувала у дослідних другій і третій групах, порівняно з дослідною

**Таблиця 1.** Вміст фракції  $MCM_{280}$  (ум. од.) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartили)

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	0,138 (0,126; 0,143)				
Перша дослідна група Пошкодження шкіри	0,194* (0,186; 0,214) (n=6)	0,234* (0,225; 0,245) (n=6)	0,214* (0,209; 0,229) (n=6)	0,221* (0,202; 0,232) (n=6)	0,167* (0,158; 0,175) (n=6)
Друга дослідна група Скелетна травма + гостра крововтрата	0,221* (0,208; 0,228) (n=9)	0,243* (0,224; 0,257) (n=8)	0,233* (0,227; 0,246) (n=8)	0,252* (0,240; 0,262) (n=7)	0,195* (0,187; 0,201) (n=7)
Третя дослідна група Поєднана травма	0,242* (0,239; 0,259) (n=8)	0,286* (0,271; 0,312) (n=7)	0,274* (0,271; 0,280) (n=6)	0,265* (0,258; 0,275) (n=6)	0,234* (0,226; 0,238) (n=6)
$p_{1-2}$	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
$p_{1-3}$	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
$p_{2-3}$	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Примітки. Тут і в таблиці 2:

- 1) \* – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ( $p < 0,05$ );
- 2)  $p_{1-2}$  – вірогідність відмінностей стосовно першої і другої дослідних груп;
- 3)  $p_{1-3}$  – вірогідність відмінностей стосовно першої і третьої дослідних груп;
- 4)  $p_{2-3}$  – вірогідність відмінностей стосовно другої і третьої дослідних груп.

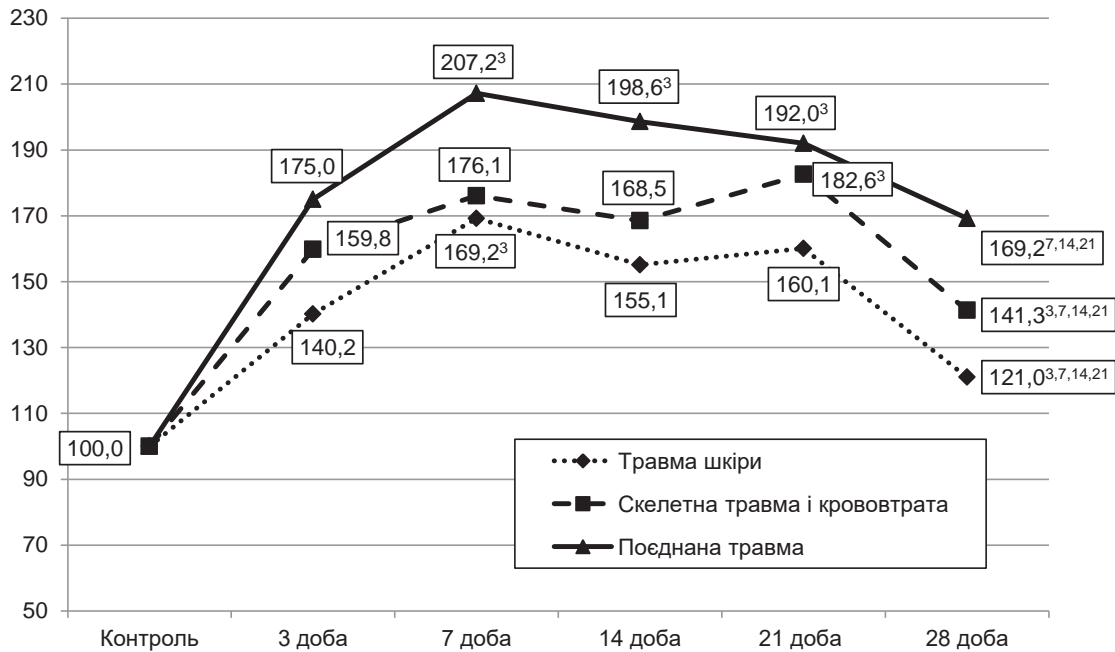


Рис. 1. Вплив поєднаної травми на динаміку вмісту в сироватці крові фракції MCM<sub>280</sub> (у відсотках до рівня контролю).

Примітка. Тут і на рисунку 3: <sup>3</sup> – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні, p<0,05.

першою групою: через 21 добу – відповідно на 14,0 % (p<sub>1-2</sub><0,05) та 19,9 % (p<sub>1-3</sub><0,05); через 28 дів – відповідно на 16,8 % (p<sub>1-2</sub><0,05) та 40,1 % (p<sub>1-3</sub><0,05).

Унаслідок PRP-терапії вміст у сироватці крові фракції MCM<sub>280</sub> порівняно з тваринами без корекції (рис. 2), суттєво знижувався, починаючи з 7 доби експерименту (на 15,4 %, p<0,05). Через 14 дів показник у цій групі ставав меншим на 15,3 % (p<0,05),

через 21 добу – на 17,7 % (p<0,05), через 28 дів – на 16,2 % (p<0,05).

Таким чином, нанесення ізольованого пошкодження шкіри супроводжується накопичення у сироватці крові фракції MCM<sub>280</sub>, вміст яких у всі терміни перевищує рівень контролю. Враховуючи, що фракція MCM<sub>280</sub> відображає переважно вміст ароматичних амінокислот [7], які є наслідком тяжких

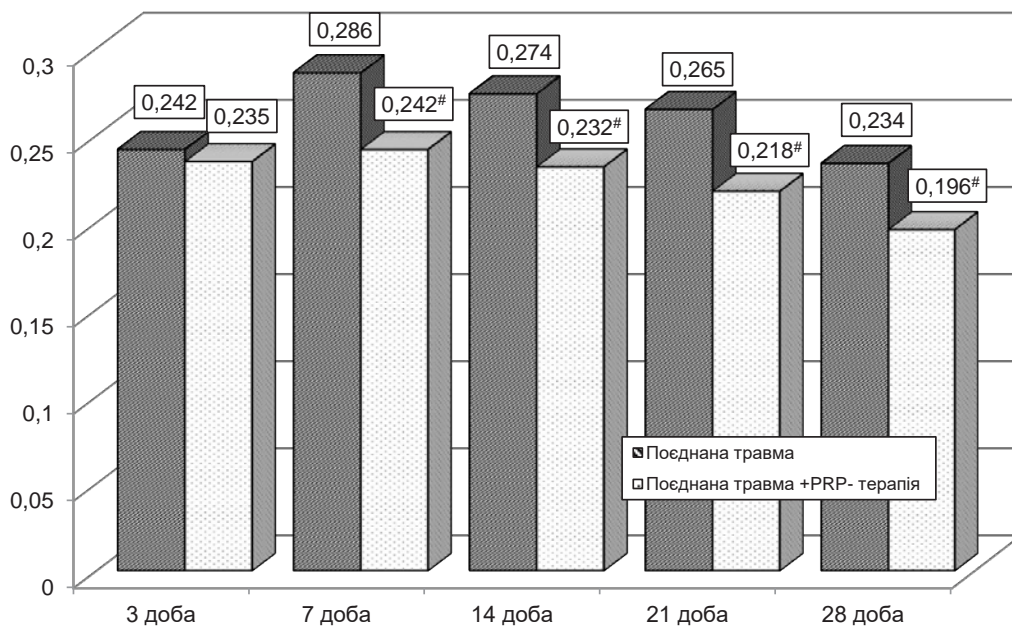


Рис. 2. Вплив PRP-терапії на динаміку вмісту в сироватці крові фракції MCM<sub>280</sub> за умов поєднаної травми (у відсотках до рівня контролю).

Примітка. Тут і на рисунку 4: <sup>#</sup> – відмінності стосовно групи тварин із поєднаною травмою без корекції статистично вірогідні, p<0,05.

метаболических порушень у внутрішніх органах, можна припустити, що модельоване пошкодження шкірних покривів здійснює системний вплив на організм із формуванням синдрому ендогенної інтоксикації. В його основі, очевидно, лежить поява аномального метаболізму в печінці, а також порушення видільної функції нирок. Отриманий результат дозволяє припустити вагому роль ураження шкіри в патогенезі системних порушень організму. Показник досягав максимуму через 7 діб експерименту й до 28 доби поступово знижувався, не досягаючи рівня контролю.

За умов моделювання скелетної травми та гострої крововтрати накопичення у сироватці крові фракції МСМ<sub>280</sub> було ще більшим, однак протягом 3; 7 і 14 діб експерименту їх рівень статистично вірогідно не відрізнявся від аналогічного після ізолюваного пошкодження шкіри. Враховуючи, що в патогенезі посилення ендотоксикозу за умов скелетної травми та гострої крововтрати є поглиблення гіпоксії внутрішніх органів із посиленням процесів ліпідної пероксидації та вратою мембранозалежних функцій [2, 3], можна припустити, що й після механічного пошкодження шкіри виникають передумови для аналогічних порушень, що, ймовірно, може бути зумовлено активацією лейкоцитів і макрофагів у ділянці пошкодження з посиленням утворення активних форм кисню та прозапальних медіаторів, які, потрапляючи в кровотік, здійснюють системний вплив на організм. Подібний механізм, очевидно, зумовлює й посилення процесів цитолізу, яке ми показали у попередніх дослідженнях [9]. Звертає на себе увагу той факт, що через 21 добу посттравматичного періоду за умов скелетної травми та гострої крововтрати вміст фракції МСМ<sub>280</sub> тимчасово зростає, до 28 доби – знижувався і в обидва терміни був суттєво більшим,

ніж за умов ізолюваного механічного пошкодження шкірних покривів. Можна припустити, що сукупність системних порушень за умов скелетної травми та гострої крововтрати, особливо в період пізніх проявів травматичної хвороби, є більшим, ніж після ізолюваного ураження шкіри.

Додатковим свідченням вагомої ролі пошкодження шкіри у системних проявах травматичної хвороби є моделювання поєднаної травми, за якої порушення вмісту в сироватці крові фракції МСМ<sub>280</sub>, особливо через 7 і 14 доби експерименту, є більшими, ніж після нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою. Отже, додаткове нанесення механічного пошкодження шкіри суттєво поглиблює ендотоксикоз, особливо в період ранніх проявів травматичної хвороби.

Виражені дисметаболическі порушення відобразилися й на проявах імунних реакцій. Так, після нанесення механічного пошкодження шкіри (табл. 2, рис. 3) в сироватці крові істотно зростає вміст ЦІК, який у всі терміни посттравматичного періоду істотно перевищував рівень контролю ( $p < 0,05$ ). Динаміка досліджуваного показника носила двофазний характер з першим максимумом через 7 діб (у 2,03 рази порівняно з контролем,  $p < 0,05$ ) та другим – через 21 добу (на 91,4 %,  $p < 0,05$ ). У ці терміни показник був суттєво більшим, ніж через 3 доби спостереження (відповідно на 37,2 та 29,1 %,  $p < 0,05$ ). До 28 доби показник суттєво знижувався, що було статистично значущим порівняно з 7 і 21 добами експерименту (відповідно на 31,4 та 27,0 %,  $p < 0,05$ ), проте продовжував залишатися статистично вірогідно більшим, ніж у контролі (на 39,7 %,  $p < 0,05$ ).

Нанесення скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою, теж супроводжувалося статистично вірогідним збільшенням порівняно з контролем вмісту ЦІК у сироватці крові з максимумом

**Таблиця 2.** Вміст ЦІК у сироватці крові (ум. од.) після моделювання пошкодження шкіри, скелетної травми з гострою крововтратою та їх поєднання ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі))

Група тварин	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контрольна група	58,00 (56,25; 59,75)				
Перша дослідна група Пошкодження шкіри	86,0* (78,0; 91,0) (n=6)	118,0* (99,5; 123,0) (n=6)	94,0* (85,5; 101,0) (n=6)	111,0* (98,8; 115,0) (n=6)	81,0* (77,0; 85,0) (n=6)
Друга дослідна група Скелетна травма + гостра крововтрата	98,0* (86,0; 104,0) (n=9)	121,0* (115,5; 126,5) (n=8)	115,0* (107,0; 121,5) (n=8)	117,0* (113,0; 124,0) (n=7)	94,0* (88,5; 97,0) (n=7)
Третя дослідна група Поєднана травма	116,5* (109,5; 120,5) (n=8)	152,0* (138,0; 166,0) (n=7)	137,0* (128,5; 144,0) (n=6)	148,0* (142,5; 155,0) (n=6)	122,0* (118,5; 130,0) (n=6)
$P_{1-2}$	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
$P_{1-3}$	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
$P_{2-3}$	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

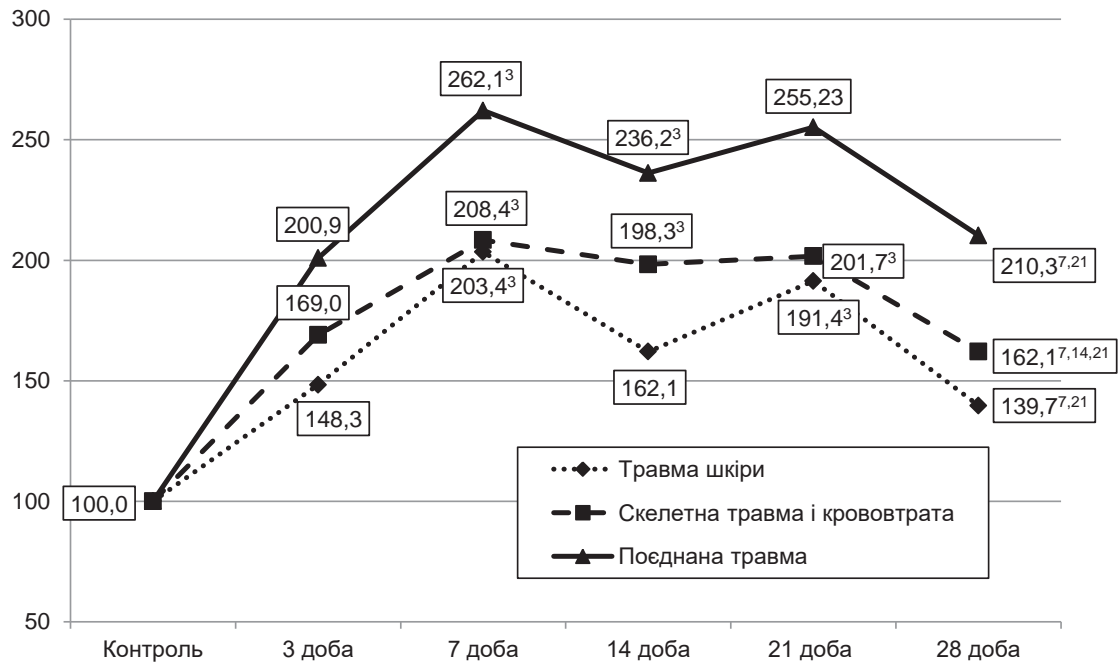


Рис. 3. Вплив поєднаної травми на динаміку вмісту в сироватці крові циркулюючих імунних комплексів (у відсотках до рівня контролю).

мом через 7 діб (у 2,08 раза,  $p < 0,05$ ). На такому рівні показник залишався до 21 доби ( $p > 0,05$ ) й у подальшому через 28 діб знижувався, що виявилось статистично значущим порівняно з 7, 14 і 21 добами спостереження (відповідно на 22,3, 18,3 та 19,6 %,  $p < 0,05$ ). В цей термі показник перевищував рівень контролю на 62,1 % ( $p < 0,05$ ).

Моделювання поєднаної травми супроводжувалося найбільшим зростанням вмісту ЦІК у сироватці крові порівняно з контролем з першим максимумом через 7 діб (у 2,62 раза,  $p < 0,05$ ) та другим – через 21 добу (в 2,55 раза,  $p < 0,05$ ). Через 28 діб показник знижувався, що виявилось статистично значущим порівняно з 7 і 2 добами (відповідно на 19,7 та 17,6 %,  $p < 0,05$ ), проте у 2,10 раза залишався більшим порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що через 3 доби вміст у сироватці крові ЦІК був істотно більшим у третій дослідній групі порівняно з іншими дослідними групами (відповідно на 35,5 та 18,9 %,  $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ). Аналогічно через 7; 21 та 28 діб показник у третій дослідній групі виявився більшим, ніж у першій і другій дослідних групах ( $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ). Через 14 діб встановлено, що із збільшенням тяжкості травми у сироватці крові зростає вміст ЦІК ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ).

Застосування PRP-терапії у дослідній групі щурів з поєднаною травмою, порівняно з тваринами без корекції, супроводжувалося зниженням вмісту ЦІК у сироватці крові (рис. 4), що виявилось статистично значущим через 21 і 28 діб експерименту (відповідно на 31,0 та 26,2 %,  $p < 0,05$ ).

Отримані результати свідчать про те, що наряду з посиленням рівня ендогенної інтоксикації, в організмі травмованих тварин посилюють імунні реакції, що призводить до накопичення в сироватці крові ЦІК. Подібні результати за умов експериментальної політравми унаслідок додаткового антигенного навантаження встановили й інші автори [10]. Звертає на себе увагу той факт, що за умов ізолюваного механічного пошкодження шкіри та поєднаної травми динаміка ЦІК носила двофазний характер з першим максимумом через 7 діб і другим, проте з меншою амплітудою – через 21 добу. Отже, антигенне навантаження організму має дві фази підвищення, що свідчить про специфіку адаптаційно-компенсаторних процесів в організмі дослідних тварин. Можна припустити, що накопичення ЦІК є одним із патогенних механізмів розвитку системних реакцій на модельовані травми. Відомо, що ЦІК, накопичуючись у тканинах, сприяє посиленій агрегації та адгезії тромбоцитів з порушенням процесів мікроциркуляції та облітерацією судин гемомікроциркуляторного русла, що може призвести до пошкодження і некрозу тканин. Взаємодіючи з моноцитами та макрофагами, ЦІК може стимулювати вихід протеолітичних ферментів та інших медіаторів запалення, стимулюючи каскад реакцій органів і тканин запального характеру [11].

Отже, механічне пошкодження шкіри викликає суттєве зростання ендотоксикозу та імунних реакцій, а також зумовлює їх значне поглиблення та тлі скелетної травми, ускладненої гострою крововтратою. Все це дозволило припустити, що стимуляція про-

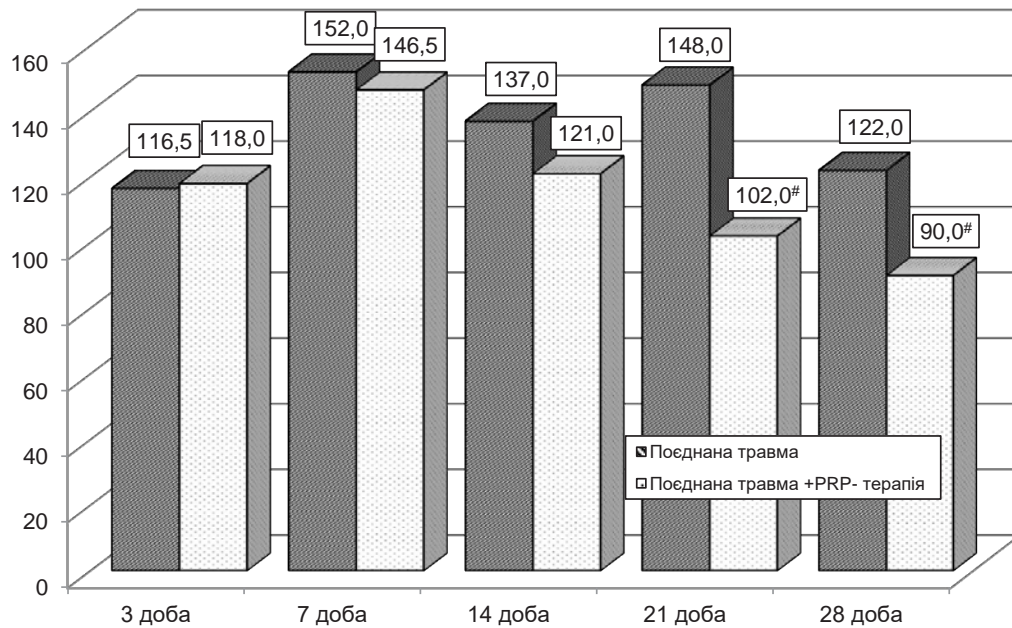


Рис. 4. Вплив PRP-терапії на динаміку вмісту в сироватці крові циркулюючих імунних комплексів за умов поєднаної травми (у відсотках до рівня контролю).

цесів репаративної регенерації шкіри є важливим компонентом лікування політравми та зниження інтенсивності її системних проявів. Дійсно, застосування PRP-терапії супроводжувалося істотним зниженням вмісту в сироватці крові фракції  $MCM_{280}$  та ЦІК, особливо у період пізніх проявів травматичної хвороби. Отриманий результат, очевидно, пов'язаний зі значним репаративним і регенераторним потенціалом біотрансплантатів на основі тромбоцитів, що з одного боку сприяє пришвидшенню загоєння шкіри, а з іншого, ймовірно володіє системним впливом на організм, що зумовлене виділенням ряду факторів росту (тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор росту фібробластів (FGF), трансформуючий фактор росту (TGF- $\beta$ 1), інсуліноподібний фактор росту (IGF-1), фактор росту судин та ендотелію (VEGF, VGF)), які стимулюють гістіогенез, хемотаксис і диференціювання клітин [12, 13].

Таким чином, PRP-терапія є вагомим чинником корекції тяжкої травми, в патогенезі якої відіграє вагомую роль механічне пошкодження шкіри, що вимагає свого подальшого поглибленого доклініч-

ного вивчення. У подальшому необхідно розширити спектр досліджень системних порушень, зумовлених механічним пошкодженням шкірних покривів, та оцінити ефективність PRP-терапії.

#### ВИСНОВКИ

1. Механічне пошкодження шкіри в організмі дослідних щурів викликає посилення процесів ендотоксикозу та імунних реакцій, що порівняно з контролем, проявляється зростанням вмісту в сироватці крові фракції  $MCM_{280}$  та ЦІК з максимумом через 7 діб, який не стихає до рівня контролю до 28 доби експерименту.

2. Нанесення механічного пошкодження шкіри суттєво поглиблює виявлені порушення, зумовлені скелетною травмою та гострою крововтратою. Внутрішньодермальне введення на цьому тлі збагаченої тромбоцитами аллогенної плазми порівняно з травмованими тваринами без корекції суттєво знижує вміст у сироватці крові фракції  $MCM_{280}$ , починаючи з 7 доби експерименту та ЦІК – починаючи з 21 доби.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гур'єв С. О. Аналіз безпосередніх причин смерті у постраждалих із політравмою та пошкодженням скелета / С. О. Гур'єв, Ю. А. Філь, О. М. Танасієнко // Травма. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 7–10.
2. Горбань І. І. Вплив гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, на антиоксидантно-прооксидантний баланс печінки та його корекція карбацетамом / І. І. Горбань // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2020. – № 2. – С. 93–100.
3. Jeremy W. Hemorrhagic Shock / W. Jeremy // The New England J. of Med. – 2018. – Vol. 378 (4). – P. 370–379.
4. Lacci K. M. Platelet-rich Plasma: support for its use in wound healing / K. M. Lacci, A. Dardik // Yale. J. Biol. Med. – 2010. – Vol. 83 (1). – P. 1–9.
5. Standardized research protocol for platelet-rich plasma (PRP) preparation in rats / M. R. Messori, M. J. H. Nagata, F. A. C. Furlaneto [et al.] // RSBO. – 2011. – Vol. 8 (3). – P. 299–304.
6. Андрейчин М. А. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму : методичні рекомендації / М. А. Андрейчин, М. Д. Бех, В. В. Дем'яненко [та ін.] – К. : Здоров'я. – 1998. – С. 10–13.
7. Зяблицев С. В. Механизмы и ключевые звенья развития синдрома эндогенной интоксикации при черепно-мозговой травме / С. В. Зяблицев, С. Я. Коровка, П. А. Чернобривцев // Міжнародний вісник медицини. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 18–23.
8. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические методы исследования в клинике / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. – К. : Здоров'я, 1978. – С. 159.
9. Смаглий З. В. Динаміка показників цитолітичного синдрому під впливом скелетної травми в поєднанні з гострою крововтратою, ушкодженням шкіри та ефективність PRP-терапії / З. В. Смаглий, С. О. Галнікіна // Медична та клінічна хімія. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 75–81.
10. Козак Д. В. Вплив карбацетаму на динаміку показників цитолізу та вміст циркулюючих імунних комплексів в умовах полі травми / Д. В. Козак // Вісник наукових досліджень. – 2014. – № 2 (75). – С. 80–82.
11. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В. Є. Казмірчук, Л. В. Ковальчук // Вінниця : Нова книга, 2006. – С. 267–275.
12. Alves R. Clinical Indications and Treatment Protocols with Platelet-Rich Plasma in Dermatology. Conde Montero E: PRP in wound healing /R. Alves, R. Grimalt // Ediciones Mayo. – Barcelona, 2016. – P. 59–72.
13. Ozdemir B. Treatment of intrabony defects with betatricalciumphosphate alone and in combination with plateletrich plasma / B. Ozdemir, E. J. Okte // Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater. – 2012. – Vol. 100 (4). – P. 976–983.

## REFERENCES

1. Guryev SO, Fil AY, Tanasienko OM. [Analysis of direct causes of death in victims with polytrauma and skeletal damage]. Trauma. 2015;16(4): 7-10. Ukrainian.
2. Gorban I [Influence of acute blood loss complicated by limb ischemia-reperfusion on antioxidant-prooxidant balance of the liver and its correction by carbacetam]. Zdobut kiln i eksperym med. 2020;2: 93-100. Ukrainian.
3. Jeremy W. Hemorrhagic Shock. New Engl J Med. 2018;378(4): 370-9.
4. Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich Plasma: support for its use in wound healing. Yale J Biol Med. 2010;83(1): 1-9.
5. Messori MR, Nagata MJH, Furlaneto FAC, et al. A standardized research protocol for platelet-rich plasma (PRP) preparation in rats. RSBO. 2011;8(3): 299-304.
6. Andreychin MA, Bekh MD, Demyanenko VV, Nichik AZ, Nichik NA. Methods of research of endogenous intoxication of an organism: methodical recommendations. [Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму : методичні рекомендації] Kyiv: Zdorovia; 1998. Ukrainian.
7. Zyablitsev SV, Korovka SYa, Chernobrivtsev PA. [Mechanisms and key links in the development of endogenous intoxication syndrome in traumatic brain injury]. Mizhnar visn med. 2013;6(1): 18-23. Russian.
8. Chernushenko EF, Kogosova LS. Immunological research methods in the clinic. [Иммунологические методы исследования в клинике] Kyiv: Zdorovia. 1978. Russian.
9. Smaglyi ZV, Galnykina SO. [Dynamics of cytolytic syndrome under the influence of skeletal trauma in combination with acute blood loss, skin damage and the effectiveness of PRP-therapy]. Med i kiln khim. 2021;23(4): 75-81. Ukrainian.
10. Kozak DV. [Influence of carbacetam on the dynamics of cytolysis and the content of circulating immune complexes in the field of trauma]. Visn nauk dosl. 2014;2(75): 80-2. Ukrainian.
11. Kazmirchuk VE, Kovalchuk LV. Clinical immunology and allergology. [Клінічна імунологія і алергологія] Vinnytsia: Nova Knyha. 2006; 267-75. Ukrainian.
12. Alves R, Grimalt R. Clinical Indications and Treatment Protocols with Platelet-Rich Plasma in Dermatology. Conde Montero E: PRP in wound healing. Barcelona: Ediciones Mayo. 2016; 59-72.
13. Ozdemir B, Okte EJ. Treatment of intrabony defects with betatricalciumphosphate alone and in combination with plateletrich plasma. Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2012;100(4): 976-83. DOI: 10.1002/jbm.b.32660.

УДК 618.14-072.1:[618.11-002.191+618.14-002]-06:618.177-089.888.11  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12936

А. С. Хміль Досвальд, Л. М. Маланчук

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України  
МЦ «Клініка професора С. Хміля»

## ГІСТЕРОСКОПІЧНО-МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ В ПРОТОКОЛАХ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ

Гістероскопічно-морфологічна оцінка ендометрія у жінок репродуктивного віку при коморбідності синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту в протоколах екстракорпорального запліднення

А. С. Хміль Досвальд, Л. М. Маланчук

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України  
МЦ «Клініка професора С. Хміля»

**Резюме.** На сьогодні безпліддя, яке пов'язане із синдромом полікістозних яєчників, є актуальною проблемою акушерства, гінекології та репродуктології. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – поширене ендокринне захворювання, яке спостерігається близько у 6–20 % жінок репродуктивного віку. Основними ознаками його є порушення овуляторної та менструальної функції (у тому числі ановуляція), підвищення рівнів гонадотропін-рилізінг-гормону, гіперсекреція лютеїнізуючого гормону, гіперандрогенемія, метаболічні порушення та морфологічні зміни ендометрія та яєчників.

**Мета дослідження** – оцінити гістероскопічні та морфологічні зміни стану ендометрія у жінок із безпліддям на тлі СПКЯ і хронічного ендометриту та проаналізувати вплив модифікованої схеми лікування у протоколах екстракорпорального запліднення на прояви хронічного ендометриту.

**Матеріали і методи.** Проведено обстеження 140 жінок із ендокринним безпліддям на тлі СПКЯ та хронічного ендометриту, яких поділили на 2 клінічні групи залежно від причини та схеми лікування безпліддя, а також 35 жінок із чоловічим фактором безпліддя, які склали контрольну групу. Усім обстеженим пацієнткам проводили гістероскопію, здійснювали прицільну біопсію та імуногістохімічне дослідження ендометрія. З метою вивчення структурних змін ендометрія у жінок дослідних груп проводилось гістологічне дослідження. Тканину ендометрія фіксували у нейтральному формаліні, забарвлювали гематоксилином та еозином, досліджували за стандартною методикою. Проведення імуногістохімічного дослідження включало виявлен-

Hysteroscopic and morphological evaluation of endometrium in reproductive age women with comorbid polycystic ovarian syndrome and chronic endometritis in the protocols of in vitro fertilization

A. S. Khmil Doswald, L. M. Malanchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University  
"Professor S. Khmil Clinic"

e-mail: klinika\_khmil@ukr.net

**Summary.** Today, infertility, which is associated with polycystic ovary syndrome, is a pressing problem in obstetrics, gynecology and reproductive medicine. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disease that affects about 6 to 20 % of women of childbearing potential. Its main signs are ovulatory and menstrual dysfunction (including anovulation), increased levels of gonadotropin-releasing hormone, hypersecretion of luteinizing hormone, hyperandrogenemia, metabolic disorders and morphological changes in the endometrium and ovaries.

**The aim of the study** – to evaluate hysteroscopic and morphological changes in the endometrium of women with infertility against the background of PCOS and chronic endometritis and to analyze the effect of a modified treatment regimen in the protocols of in vitro fertilization on the manifestations of chronic endometritis.

**Materials and Methods.** We examined 140 women with endocrine infertility against the background of PCOS and chronic endometritis, who were divided into 2 study groups, depending on the cause and treatment approach for infertility, as well as 35 women with male-caused infertility who comprised the control group. All examined patients underwent hysteroscopy, targeted biopsy and immunohistochemical study of the endometrium. Histological study of the endometrium was performed by staining the tissue with hematoxylin and eosin according to a standard protocol in order to understand the structural changes of the endometrium in women of the study groups. Immunohistochemical testing involved the detection of CD138 using standard Dako antibody kits (Denmark).

**Results.** Patients with PCOS and chronic endometritis used standard anti-inflammatory treatment which followed

©А. С. Хміль Досвальд, Л. М. Маланчук, 2022

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

Вісник медичних і біологічних досліджень  
Bulletin of Medical and Biological Research

1(11), 2022

ня CD138 із використанням стандартних наборів антитіл «Дасо» (Данія).

**Результати.** У пацієнок із СПКЯ та хронічним ендометритом застосування стандартної протизапальної терапії за схемою, яку ми модифікували, включає інозитол та альфа-ліпоєву кислоту в прегравідарній підготовці, PRP-терапію порожнини матки та інфузію ліпофундину на 2–3 день менструального циклу та в день перенесення ембріонів, достовірно знижує прояви хронічного ендометриту, що відображено у результатах наших досліджень.

**Висновки.** Гістологічне дослідження ендометрія із проявами стромально-аденоматозних поліпів та/або гіперплазії виявляло зниження ознак проліферації цитогенної стромы, зменшення периваскулярного набряку та кількості еритродіapedезів. Кількість залозистих елементів та розміри залоз також зменшувались.

**Ключові слова:** безпліддя; гістероскопія; екстракорпоральне запліднення; синдром полікістозних яєчників; хронічний ендометрит; CD138.

## ВСТУП

На сьогодні безпліддя, яке пов'язане із синдромом полікістозних яєчників, є актуальною проблемою акушерства, гінекології та репродуктології. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – поширене ендокринне захворювання, яке спостерігається близько у 6–20 % жінок репродуктивного віку [1, 2]. Основними ознаками його є порушення овуляторної та менструальної функції (у тому числі ановуляція), підвищення рівнів гонадотропін-рилізінг-гормону, гіперсекреція лютеїнізуючого гормону, гіперандрогенемія, метаболічні порушення та морфологічні зміни ендометрія та яєчників [3]. Протягом останнього часу все більша кількість наукових досліджень спрямована на вивчення змін у структурі ендометрія при синдромі полікістозних яєчників. У пацієнок із синдромом полікістозних яєчників часто бувають наступні репродуктивні порушення: низька частота настання вагітності, високі показники виникнення ранніх та пізніх викиднів, низька частота живонародження. Саме ці прояви зумовлені не лише вищеперерахованими симптомами, характерними при даній ендокринопатії, але й зумовлені змінами у стані слизової оболонки матки у пацієнок на тлі СПКЯ. Доведено, що кілька факторів, таких, як: відсутність овуляції, наявність метаболічних та ендокринних порушень зумовлюють зміни у структурі ендометрія, а саме, призводять до виникнення запальних та гіперпластичних процесів, порушення імплантації ембріонів та перебігу вагітності [4]. Хронічний ендометрит також впливає на імплантацію перенесених ембріонів під час циклів ЕКЗ/ІКСІ шляхом сповільнення дозрівання децидуальної оболонки, зменшуючи дію естрогену та прогестерону за рахунок запалення, яке може бути відповідальним за резистентність до статевих стероїдів [5, 6], що потребує додаткових методів корекції. Основними маркерами для встановлення діагнозу ХЕ

our modified protocol. This resulted in significantly reduced manifestations of chronic endometritis. The modified protocol includes inositol and alpha-lipoic acid in pre-pregnancy preparation; PRP therapy of the uterine cavity; and lipofundin infusions on day 2–3 of the menstrual cycle and on the day of embryo transfer.

**Conclusions.** Histological examination of the endometrium with manifestations of stromal-adenomatous polyps revealed reduced signs of cytogenic stroma proliferation, decreased perivascular edema and the number of erythrocyte diapedesis. The number of glandular elements and the size of the glands also decreased.

**Key words:** infertility; hysteroscopy; IVF; PCOS; chronic endometritis; CD138.

є наявність маркерів запалення методом імуногістохімії за результатами біопсії ендометрія (CD138+) або діагностичної гістероскопії. Проте інформативність результатів біопсії ендометрія є відносно низькими, лише 27,1 % [7]. Це пов'язано із проведенням так званого сліпого дослідження ендометрія без попередньої візуальної оцінки стану порожнини матки, що можливе під час проведення діагностичної гістероскопії. Отже, гістероскопія підвищує чутливість/точність діагностики ХЕ [8]. Під час гістероскопії виявляють мікрополіпи, гіперемію (симптом «полуниці»), набряк стромы і гіперплазію ендометрія [9].

До сучасних потенційних методів лікування безпліддя у протоколах ДРТ відносять введення ліпідних емульсій та аутоплазми, збагаченої тромбоцитами [10, 11].

Таким чином, коморбідність СПКЯ та хронічного ендометриту є зростаючою проблемою, яка супроводжується безпліддям. Актуальним залишається вивчення проведення одночасної гістероскопії та біопсії ендометрія для виявлення морфологічних змін ендометрія, що буде сприяти верифікації діагнозу хронічного ендометриту та розробці нових підходів до лікування.

**Мета дослідження** – оцінити гістероскопічні та морфологічні зміни стану ендометрія у жінок із безпліддям на тлі СПКЯ і хронічного ендометриту та проаналізувати вплив модифікованої схеми лікування у протоколах екстракорпорального запліднення на прояви хронічного ендометриту.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено клінічне обстеження 140 жінок з ендокринним безпліддям на тлі СПКЯ та хронічного ендометриту. Пацієнок поділили на три клінічні групи залежно від причини та схем лікування безпліддя.

У першу клінічну групу включили 43 жінки (30,71 %) із ендокринним безпліддям на тлі СПКЯ та хронічного ендометриту, яким було запропоновано загальноприйняте лікування хронічного ендометриту та проведено відтерміноване перенесення ембріонів у криоциклах через 2–4 місяці із використанням замісної гормональної терапії та в природному циклі.

У другу клінічну групу були включені 62 жінки (44,29 %) із ендокринним безпліддям на тлі СПКЯ та хронічного ендометриту. Перед проведенням КОС та після пункції фолікулів до ембріотрансферу пацієнтки отримували комбіновану терапію вітамінним комплексом «FT 500 Plus» («Інозитол» – 2000 мг (вітамін B<sub>6</sub>), вітамін С – 160 мг, вітамін Е –12 мг, фолевіа кислота – 400 мкг, селен – 55 мкг, глутатіон – 50 мг, цинк – 10 мг, лютеїн – 3 мг) 1 пакетик 1 раз на добу, та препарат «Pelvidol» (600 мг альфа-ліпоєвої кислоти та 241,2 мг магнію) у середньопрофілактичних дозах (1 таблетка 1 раз на добу протягом 2–4 місяців). Ці препарати використовували з метою відновлення овуляції та в комплексі лікування хронічного ендометриту. Пацієнткам було зроблено відтерміноване кріоперенесення – через 2–4 місяці після проведеного лікування хронічного ендометриту за модифікованою схемою, яка включала препарат альфа-ліпоєвої кислоти, PRP-терапію ендометрія та інфузію ліпофундину на 2–3 день менструального циклу та в день кріоембріотрансферу. Кріопротокол вели із використанням замісної гормональної терапії та в природному циклі. Контрольну групу (25,0 %) склали 35 жінок із чоловічим фактором безпліддя.

Оскільки у жінок із СПКЯ часто виявляють гіперпластичні процеси ендометрія, їм рекомендована підготовка ендометрія перед ембріотрансфером у вигляді гістероскопії, а також гормонотерапії препаратами прогестеронового ряду.

Під загальним знеболюванням проводили гістероскопію механічним чи електрохірургічним шляхом за допомогою гістерорезектоскопа фірми «KarlStorz». Оцінювали стан порожнини матки, кутів матки, огляд вічка маткових труб, стан ендометрія, наявність та локалізацію патологічних утворень, цервікальний канал.

За допомогою ріжучої петлі механічним шляхом видаляли поліпи ендометрія чи гіперплазовані ділянки. Також здійснювали прицільну біопсію ендометрія із наступним імуногістохімічним дослідженням з використанням маркера для виявлення хронічного ендометриту (CD138). Після проведеного оперативного втручання усім пацієнткам була призначена адекватна гемостатична, антибактеріальна та гормональна терапія.

З метою вивчення структурних змін ендометрія у жінок дослідних груп проводилось гістологічне дослідження ендометрія шляхом забарвлення тканини гематоксилином та еозином за стандартною

методикою [12]. Проведення імуногістохімічного дослідження включало виявлення CD138 із використанням стандартних наборів антитіл «Дасо» (Данія). Імунозабарвлене предметне скло оцінювали на наявність мембранного імуного фарбування плазматичних клітин за допомогою світлової мікроскопії, щонайменше 10 HPF. Кожен зріз оцінювався як негативний (-): коли не було забарвлених плазматичних клітин CD138; позитивний (+) при виявленні <5 плазматичних клітин; (++) , коли було виявлено 5–10 плазматичних клітин, і (+++) , коли було забарвлено >10 плазматичних клітин [13].

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

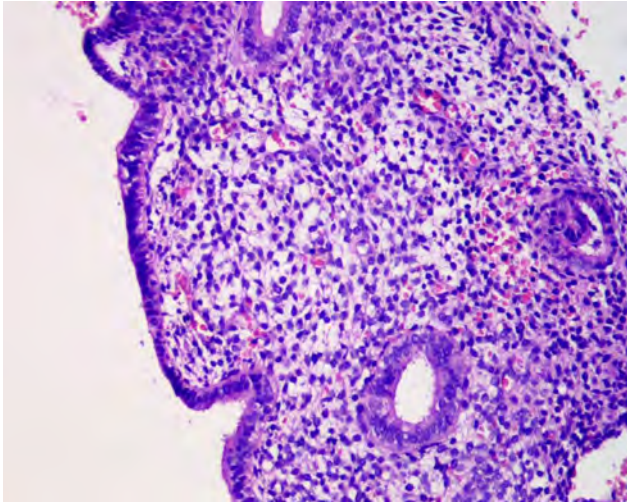
Для досягнення позитивного результату в програмах ДРТ важлива не тільки адекватна відповідь яєчників на контрольовану оваріальну стимуляцію суперовуляції, а й необхідно мати відповідність стану ендометрія. Саме тому одним з етапів нашого дослідження стало проведення гістероскопії для визначення оптимальних умов для імплантації ембріона та оптимізації тактики ведення пацієнток у програмах ЕКЗ. Пацієнткам було проведено діагностично-лікувальну гістероскопію з дослідженням біоптату ендометрія та імуногістохімічним дослідженням CD138 для верифікації його патологічного стану та подальшої розробки індивідуальної тактики ведення пацієнток.

Під час виконання гістероскопії візуально проводилася оцінка форми та розмірів порожнини матки, її деформації, наявність внутрішньоматкових синехій, ендометріодних ходів, складчастість ендометрія, огляд вічка маткових труб, наявність та локалізацію патологічних утворень, цервікальний канал.

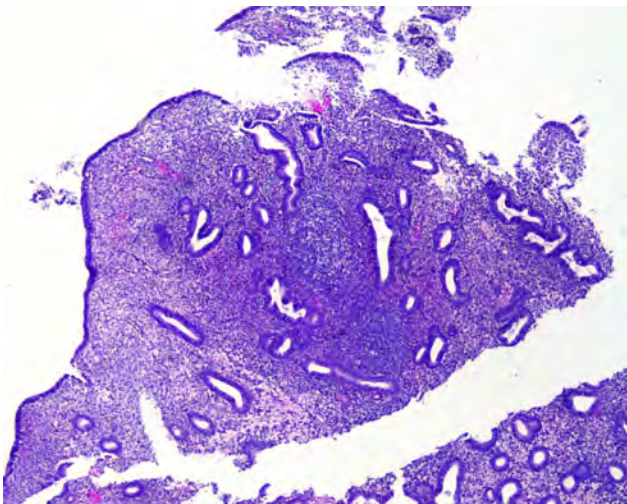
У першій та другій дослідних групах під час виконання гістероскопії мали місце морфологічні ознаки хронічного ендометриту: наявність склерозованих судин, прояви склерозу строми, наявність лімфоїдних фолікулів або лімфоїдних інфільтратів. Також в окремих випадках візуалізувались пучки спіральних артерій та плазматичних клітин. Мікрополіпоз та гіперплазія ендометрія становили 36,20 % досліджуваних випадків. Практично у всіх досліджуваних випадках мала місце дифузна або вогнищева гіперемія слизової оболонки із помірним набряком цитогенної строми.

Ми виконали функціональну оцінку ендометрія і провели порівняльний аналіз із структурою ендометрія групи контролю.

Так, у жінок досліджуваних груп виявлялись морфологічні ознаки хронічного ендометриту, а саме, ущільнення строми через насиченість дрібними лімфоцитами, місцями із формуванням дрібних фолікулів (рис. 1, 2). В полі зору спостерігались сегментоядерні лейкоцити, переважно навколо судин. Окремі маткові залози відставали у розвитку.



**Рис. 1.** Хронічний ендометрит. Вогнищева гіперемія судин цитогенної стромі, помірний набряк, помірна дифузна лімфоїдна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$ .



**Рис. 2.** Комплексна гіперплазія ендометрія. Формування лімфоїдних фолікулів у цитогенній стромі, помірне розширення окремих залоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$ .

Цитогенна строма була представлена великими клітинами проміжного та епітеліального типу, із ділянками лімфоцитарної та лейкоцитарної інфільтрації (рис. 2). Окремі залози частково розширювались, у їх просвітах виявлялась десквамація епітеліоцитів унаслідок збільшення лімфоцитарної та лейкоцитарної інфільтрації базального шару із частковим їх проникненням у просвіт залоз. Більшість залоз не розгалужена, а їх просвіти не містили секрету. Таким чином, хронічний ендометрит супроводжується недостатнім розвитком залозистих структур ендометрія, що ймовірно перешкоджає імплантації ембріонів через структурні зміни ендометрія.

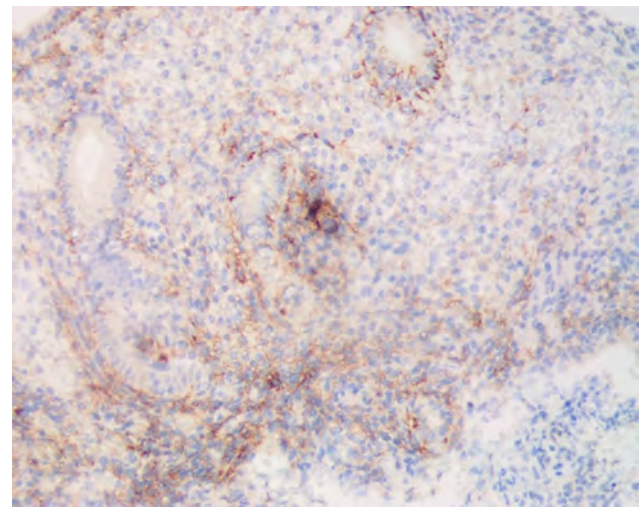
Результати гістологічного дослідження більшості випадків виявили ознаки хронічного ендометриту, які супроводжувались функціональними змінами

залоз та стромі, що викликало необхідність проведення імуногістохімічного дослідження біопсії для визначення експресії CD138 Ab-2 (Clone Mi 15) маркер плазматичних клітин, що підтверджує діагноз хронічного запалення ендометрія.

Невелику кількість плазматичних клітин у біопсії ендометрія важко ідентифікувати на зрізах, забарвлених гематоксиліном та еозином. Крім того, гістологічні зміни проліферативної та секреторної фаз ендометрія також можуть перешкоджати виявленню плазматичних клітин та діагностиці хронічного ендометриту. Так, у ранній стадії проліферації в тканині ендометрія з'являються значні лімфоцитарні інфільтрації, збільшується кількість мітозів у стромі та плазмоцитоїдних клітин, схожих на стромальні клітини. Вони можуть імітувати плазматичні клітини в тканині ендометрія і заважати діагностиці хронічного ендометриту.

У ході імуногістохімічної реакції CD138+ виявлявся у вигляді забарвлених мембран або цитоплазми клітин у коричневий колір. Даний маркер був виявлений як при фарбуванні плазматичних клітин інфільтрату, так і у вигляді окремих клітин при розсіяній лімфогістіоцитарній інфільтрації (рис. 3). У всіх випадках реакція була позитивною, що дозволило підтвердити наявність класичного хронічного ендометриту в усіх пацієнтів з попереднім діагнозом хронічного ендометриту, що становило 15 % 2+.

Дослідження ендометрія у пацієнтів із проявами хронічного ендометриту підтверджують, що лімфоцити цитогенної стромі стимулюють імунні реакції, які потенційно повертають циркулюючі В-клітини в строму ендометрія та в ділянці залоз. Мігруючі В-клітини можуть диференціюватися в плазматичні клітини у стромі ендометрія. Встановлено, що стромальні плазматичні клітини ендометрія експресують кілька підкласів імуноглобулінів (IgM, IgA1, IgA2,



**Рис. 3.** Плазмоцити у лімфогістіоплазматичних інфільтратах стромі ендометрія при хронічному ендометриті (15% 2+). ІГХ з МАТ до CD138+  $\times 100$ .

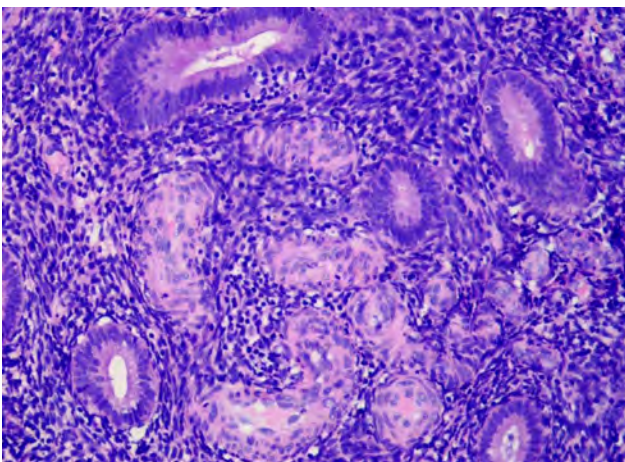
IgG1 та IgG2) з переважаючим IgG2. Збільшена кількість антитіл до слизової оболонки негативно впливає на процес імплантації ембріона [6].

Після проведення стандартної протизапальної терапії за модифікованою схемою, яка включає інозитол та альфа-ліпоєву кислоту в прегравідарній підготовці, PRP-терапію порожнини матки та інфузію ліпофундину на 2–3 день менструального циклу та в день перенесення ембріонів протягом 2–4 місяців, ми встановили різке зменшення проявів хронічного ендометриту. Так, при гістологічному дослідженні ендометрія із проявами стромально-аденоматозних поліпів візуалізувалось зниження ознак проліферації цитогенної строми, зменшувався периваскулярний набряк та кількість еритродіapedезів. Кількість залозистих елементів та розміри залоз також зменшувались. Проте в ділянках судинних пучків візуалізувались вогнищеві лімфогістіоцитарні інфільтрати (рис. 4).

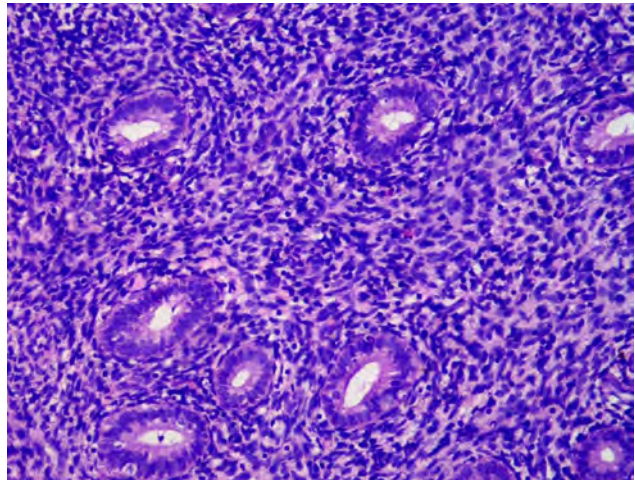
У пацієнтів із попередньою верифікацією простої гіперплазії ендометрія помірно зменшувалась проліферація цитогенної строми та знижувались прояви гіперплазії епітелію залоз. Кількість залозистого компоненту знижувалась, розміри та форми залоз практично не змінювались (рис. 5).

Імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до CD138 не виявило плазмочитів як у ділянках базальних мембран залоз, так і в цитогенній стромі ендометрія (рис. 6). ІГХ дослідження лімфоїдних інфільтратів навколо судинного пучка строми (рис. 7) також не встановило наявності клітин запалення – плазмочитів, що свідчить про відсутність класичного хронічного ендометриту. В стромі різко зменшувався набряк та прояви проліферації епітелію залоз (рис. 8). Лімфогістіоцитарна інфільтрація залишалась помірною.

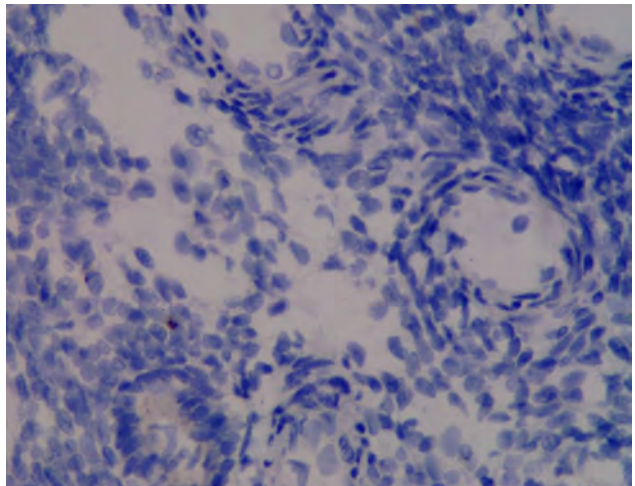
Таким чином, у пацієнтів першої та другої груп із синдромом полікістозних яєчників морфологічно



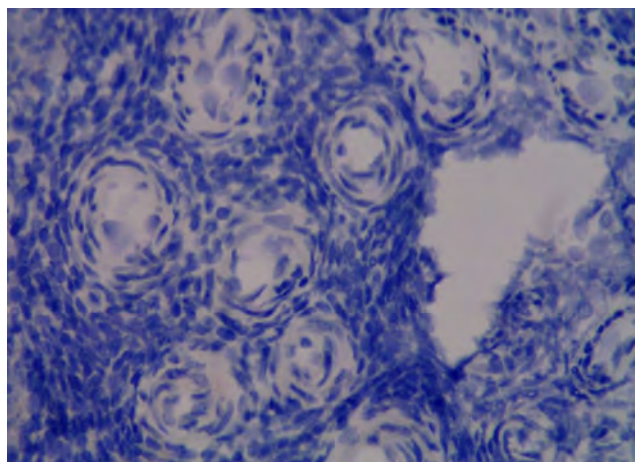
**Рис. 4.** Вогнищева гіперплазія залоз ендометрія, порушення їх структури та розмірів. Вогнищеві лімфогістіоцитарні інфільтрати навколо структур судинного пучка цитогенної строми. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$ .



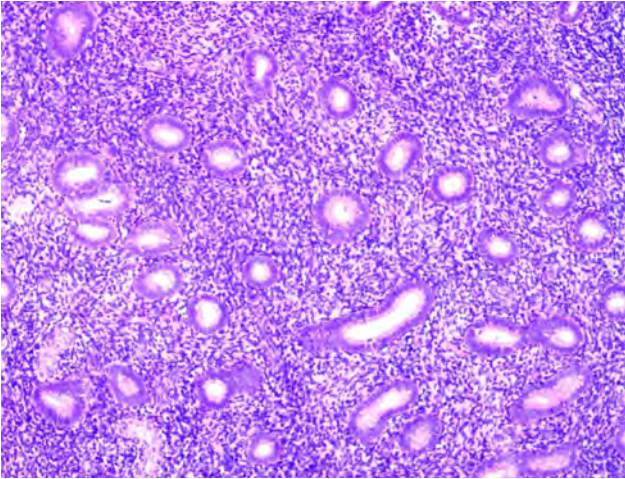
**Рис. 5.** Зменшення проявів набряку цитогенної строми та практична відсутність еритродіapedезів. Залози переважно округлої форми, невеликих розмірів. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$ .



**Рис. 6.** Імунореактивність до синдекану-1 у цитогенній стромі ендометрія не відмічається. ІГХ з МАТ до CD138.  $\times 400$ .



**Рис. 7.** Імунореактивність до синдекану-1 у цитогенній стромі ендометрія навколо судинного пучка не відмічається. ІГХ з МАТ до CD138.  $\times 400$ .



**Рис. 8.** Вогнищева гіперплазія залоз ендометрія. Залози невеликих розмірів, переважно округлої форми, без проявів проліферації залозистого епітелію. Забарвлення гематоксиліном та еозиним.  $\times 200$ .

було виявлено прояви хронічного ендометриту за комплексом основних гістологічних проявів: наявність в ендометрії запальних інфільтратів, які складаються переважно з лімфоїдних елементів із домішкою макрофагів, розташованих частіше навколо залоз, і кровоносних судин, рідше дифузно, наявність плазматичних клітин; осередкований фіброз стромі, склеротичні зміни стінок спіральних артерій ендометрія. Прояви хронічного ендометриту були підтверджені імуногістохімічним дослідженням,

а саме, маркерами запалення ендометрія CD138, які верифікують плазмоцити в лімфоїдних інфільтратах.

Перспективи подальших досліджень полягають в удосконаленні методів лікування безпліддя в жінок із СПКЯ у поєднанні з ХЕ в протоколах ЕКЗ із застосуванням сучасних медикаментозних засобів, які ґрунтуються на впливі на основні патогенетичні ланки досліджуваних патологій.

### ВИСНОВКИ

У пацієнток із СПКЯ та хронічним ендометритом після проведення стандартної протизапальної терапії за модифікованою схемою, яка включає інозитол та альфа-ліпоєву кислоту в прегравідарній підготовці, PRP-терапію порожнини матки та інфузію ліпофундину на 2–3 день менструального циклу та в день перенесення ембріонів протягом 2–4 місяців ми встановили різке зменшення проявів хронічного ендометриту. Гістологічне дослідження ендометрія із проявами стромально-аденоматозних поліпів візуалізувало зниження ознак проліферації цитогенної стромі, зменшення периваскулярного набряку та еритродіapedезів. Кількість залозистих елементів та розміри залоз також зменшувались. ІГХ-дослідження не встановило наявності плазмоцитів у цитогенній стромі та базальних мембранах залоз, що свідчить про відсутність класичного хронічного ендометриту.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Comparison of Cumulative Live Birth Rate Between Aged PCOS Women and Controls in IVF/ICSI Cycles, *Front Endocrinol (Lausanne)*. Published online. – 2021. – No. 12. – P. 724–733.
2. Юзько О. М. Подолання безпліддя за допомогою допоміжних репродуктивних технологій / О. М. Юзько, Т. А. Юзько // *Медичні аспекти здоров'я жінки*. – 2009. – № 3 (20). – С. 50–55.
3. An integrated in silico analysis highlighted angiogenesis regulating miRNA-mRNA network in PCOS pathophysiology / Krutika Patil, Shaini Joseph, Jatin Shah, Srabani Mukherjee // *J. Assist. Reprod. Genet.* Published online. – 2022. – No. 39 (2). – P. 427–440.
4. Research progress on the mechanism between polycystic ovary syndrome and abnormal endometrium / Zhu Xue, Juanli Li, Jiaying Feng [et al.] // *Front. Physiol.* Published online. – 2021. – No. 12. – P. 772–778.
5. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / J. C. Kasius, F. J. Broekmans, D. M. Sie-Go [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27 (1). – P. 153–158. DOI: 10.1093/humrep/der341. Epub 2011 Oct 24. PMID: 22025228.
6. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review / G. Buzzaccarini, A. Vitagliano, A. Andrisani [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2020. – Vol. 37 (12). – P. 2897–2911. DOI: 10.1007/s10815-020-01955-8. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025403; PMCID: PMC7714873.
7. A new hysteroscopic scoring system for diagnosing chronic endometritis / H. Liu, J. Song, F. Zhang [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2020. – Vol. 27 (5). – P. 1127–1132.
8. Higher chronic endometritis incidences within infertile polycystic ovary syndrome clinical cases / Wang Huishan Zhao, Fenghua Li, Yanping Xu [et al.] // *Hindawi Journal of Healthcare Engineering*. Vol. 2022. – P. 6. Article ID 9748041.
9. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis / D. Song, T.-C. Li, Y. Zhang [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2019. – Vol. 111, No. 4. – P. 772–779.
10. Evaluating the utility of intralipid infusion to improve live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss or recurrent implantation failure / A. E. Martini, S. Jasulaitis, L. F. Fogg [et al.] // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2018. Vol. 11 (3). – P. 261–268. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS\_28\_18. PMID: 30568356; PMCID: PMC6262661.

11. Lin Y. Platelet-rich plasma as a potential new strategy in the endometrium treatment in assisted reproductive technology / Y. Lin, J. Qi, Y. Sun // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 18 (12). – P. 7075–7084. DOI: 10.3389/fendo.2021.707584. PMID: 34733236; PMCID: PMC8558624

12. Методики морфологічних досліджень : монографія / М. М. Баррій, В. А. Діброва, О. Г. Попадинець,

І. М. Грищук ; за ред. М. М. Баррія, В. А. Діброви. – Вінниця : Нова книга, 2016. – 238 с.

13. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study / Yq. Chen, Rl. Fang, Yn. Luo [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2016. – Vol. 16 (60). DOI: 10.1186/s12905-016-0341-3

## REFERENCES

1. Comparison of Cumulative Live Birth Rate Between Aged PCOS Women and Controls in IVF/ICSI Cycles, *Front Endocrinol (Lausanne)*. Published online. 2021;12: 724-33.

2. Yuzko OM, Yuzko TA. [Overcoming infertility with the help of assisted reproductive technologies]. *Med aspekt zdorov zhin*. 2009;3(20): 50-5. Ukrainian.

3. Patil K, Joseph S, Shah J, Mukherjee S. An integrated in silico analysis highlighted angiogenesis regulating miRNA-mRNA network in PCOS pathophysiology. *J Assist Reprod Genet*. Published online. 2022;39(2): 427-40.

4. Zhu Xue, Juanli Li, Jiaying Feng, Han Han, Jing Zhao, Jiao Zhang, Yanhua Han, Xiaoke Wu, Yuehui Zhang.. Research Progress on the Mechanism Between Polycystic Ovary Syndrome and Abnormal Endometrium. *Front Physiol*. Published online. 2021;12: 772-8.

5. Kasius JC, Broekmans FJ, Sie-Go DM, Bourgain C, Eijkemans MJ, Fauser BC, Devroey P, Fatemi HM. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Hum Reprod*. 2012;27(1): 153-8.

6. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Cicinelli R, Nardelli C, Ambrosini G, Cicinelli E. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(12): 2897-911. DOI: 10.1007/s10815-020-01955-8. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025403; PMCID: PMC7714873.

7. Liu H, Song J, Zhang F. A new hysteroscopic scoring system for diagnosing chronic endometritis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020;27(5): 1127-32.

8. Shuang Wang, Huishan Zhao, Fenghua Li, Yanping Xu, Hongchu Bao, Dongmei. Higher chronic endometritis incidences within infertile polycystic ovary syndrome clinical cases. *Hindawi Journal of Healthcare Engineering*. 2022;6.

9. Song D, Li TC, Zhang Y. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertility and Sterility*. 2019;111(4): 772-9.

10. Martini AE, Jasulaitis S, Fogg LF, Uhler ML, Hirshfeld-Cytron JE. Evaluating the utility of intralipid infusion to improve live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss or recurrent implantation failure. *J Hum Reprod Sci*. 2018;11(3): 261-8. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS\_28\_18. PMID: 30568356; PMCID: PMC6262661.

11. Lin Y, Qi J, Sun Y. Platelet-rich plasma as a potential new strategy in the endometrium treatment in assisted reproductive technology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12: 7075-84. DOI: 10.3389/fendo.2021.707584. PMID: 34733236; PMCID: PMC8558624

12. Bagriy MM, Dibrova VA, Popadynets OG, Grishchuk IM. Methods of morphological research: monograph. [Методики морфологічних досліджень : монографія] Vinnitsia: Nova knyha; 2016. Ukrainian.

13. Chen Yq, Fang Rl, Luo Yn. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: A cohort study. *BMC Women's Health*. 2016;(16): 60. DOI: 10.1186/s12905-016-0341-3

**ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЛЕПТИНУ В ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ****Діагностичне значення лептину в пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі метаболічного синдрому**

М. М. Щурко, Л. Є. Лаповець, Н. Д. Бойків

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме.** У презентованій статті наведено зміни показників лептину, вуглеводного та ліпідного обміну в пацієнтів із хронічною хворобою серця (ІХС) та при ускладненні метаболічним синдромом (МС). Ожиріння позитивно корелює із втратою здоров'я та скороченням тривалості життя [1], оскільки сприяє високому ризику розвитку багатьох патологічних процесів, таких, як ішемічна хвороба серця, інсульт, цироз печінки, ЦД 2 типу та низки випадків різних типів раку [1, 2]. Ожиріння та інсулінорезистентність є основними компонентами метаболічного синдрому та основними факторами ризику серцево-судинних захворювань [6]. Високий рівень лептину позитивно пов'язаний із системними маркерами запалення.

**Мета дослідження** – вивчити рівні лептину, глюкози, триацилгліцеролів (ТГ), глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) у крові хворих на ІХС та у пацієнтів з ІХС на тлі метаболічного синдрому.

**Матеріали і методи** Обстежено 120 пацієнтів із верифікованою ІХС, з них 60 осіб із ІХС без МС (30 чоловіків, 30 жінок) і 60 пацієнтів з ІХС на тлі МС (29 чоловіків, 31 жінка). Середній вік пацієнтів (50±5) року. Контрольна група – 30 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

**Результати.** Результати дослідження показали, що ожиріння супроводжується високим рівнем лептину, який поглиблює резистентність до інсуліну та є тригером розвитку ІХС. Також було виявлено більш виражені зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з ІХС на тлі метаболічного синдрому, що свідчить про тяжкість клінічного перебігу ІХС на тлі МС.

**Висновки.** Дослідження показали, що резистентність до лептину може бути потенційною причиною інсулінорезистентності, а отже, ожиріння, що в кінцевому підсумку призводить до метаболічного синдрому і розвитку ІХС. Отримані дані свідчать про більшу схильність до ожиріння жінок, хворих на ІХС, ускладнену МС.

**Ключові слова:** лептин; ожиріння; глюкоза; триацилгліцероли; холестерол; метаболічний синдром; ішемічна хвороба серця; інсулінорезистентність.

**Diagnostic significance of leptin in patients with ischemic heart disease on the basis of metabolic syndrome**

M. M. Shchurko, L. Ye. Lapovets, N. D. Boikiv

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

e-mail: moyseyivna@ukr.net

**Summary.** This article presents changes in leptin, carbohydrate and lipid metabolism in patients with coronary heart disease and complicated by metabolic syndrome (MS). Obesity is positively correlated with loss of health and reduced life expectancy, as it contributes to a high risk of many pathological processes, such as coronary heart disease, stroke, liver cirrhosis, type 2 diabetes and a number of different cancers. Obesity and insulin resistance are major components of the metabolic syndrome and major risk factors for cardiovascular disease. High leptin levels are positively associated with systemic markers of inflammation.

**The aim of the study** – to research the levels of leptin, glucose, triacylglycerols (TG), glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) in the blood of patients with coronary heart disease and patients with coronary heart disease on the background of metabolic syndrome.

**Materials and Methods.** 120 patients with verified coronary heart disease were examined, including 60 patients with coronary heart disease without MS (30 men, 30 women) and 60 patients with coronary heart disease on the background of MS (29 men, 31 women). The mean age of patients was (50±5) years. Control group – 30 healthy people of appropriate age and sex.

**Results.** Studies have shown that obesity is accompanied by high levels of leptin, which deepens insulin resistance and is a trigger for coronary heart disease. Also, more pronounced changes in carbohydrate and lipid metabolism in patients with coronary heart disease on the background of metabolic syndrome, which indicates the severity of the clinical course of coronary heart disease on the background of MS.

**Conclusions.** Studies have shown that leptin resistance can be a potential cause of insulin resistance and therefore obesity, which ultimately leads to metabolic syndrome and the development of coronary heart disease. The data indicate a greater tendency to obesity in women with coronary heart disease complicated by MS.

**Key words:** leptin; obesity; glucose; triacylglycerols; cholesterol; metabolic syndrome; coronary heart disease; insulin resistance.

**ВСТУП**

Надмірне споживання висококалорійної їжі в поєднанні з малорухливим способом життя різко підвищує ризик розвитку ожиріння. Останнє позитивно корелює із втратою здоров'я та скороченням тривалості життя [1], оскільки сприяє високому ризику розвитку багатьох патологічних процесів, таких, як ішемічна хвороба серця, інсульт, цироз печінки, ЦД 2 типу та низки випадків різних типів раку [1, 2].

Ожиріння та інсулінорезистентність є основними компонентами метаболічного синдрому та основними факторами ризику серцево-судинних захворювань [6]. Позитивна кореляція між ожирінням та інсулінорезистентністю добре відома з даних літературних джерел та досліджень. Однак у них є ще одна спільна ланка у вигляді гіперлептинемії [1, 3].

Лептин – це гормон, що виділяється жировою тканиною та клітинами тонкої кишки для регулювання енергетичного балансу через певні нейронні шляхи, головним чином, гіпоталамус, щоб пригнічувати відчуття голоду, що, у свою чергу, зменшує накопичення жиру в адипоцитах [2, 4, 8]. Вважають, що через свій механізм дії лептину відіграє важливу роль у розвитку ожиріння та інсулінорезистентності [2, 3, 5].

У всьому світі поширеність ожиріння неухильно зростає протягом останніх 30 років [2]. Гіперлептинемія призводить до блокування пригнічення відчуття голоду і збільшення споживання їжі, що в кінцевому підсумку призводить до ожиріння [9]. У людей з ожирінням також частіше розвивається резистентність до інсуліну та виявляється високий рівень триацилгліцеролів, що може призвести до розвитку численних хронічних захворювань, зокрема ІХС [5, 9]. Резистентність до інсуліну (ІР) визначається нечутливістю тканин до регулюючої вуглеводний обмін концентрації інсуліну, як це відбувається у здорових людей [1]. Вважають, що патофізіологія індукованого ожирінням ІР та цукрового діабету 2 типу зумовлена системним запаленням. Лептин також бере участь у запаленні. Високий рівень лептину позитивно пов'язаний із системними маркерами запалення, такими як С-реактивний білок [2, 3, 7].

Необхідно звернути увагу на те, що розвиток ускладнює ІХС ряд захворювань, зокрема метаболічний синдром (МС) [3, 4].

За даними Національного інституту серця, легенів і крові, у пацієнтів із МС в три рази частіше розвивається ІХС [1, 6].

Тому раннє виявлення та лікування факторів ризику розвитку ІХС вкрай необхідні для пришвидшення профілактики та зменшенню розвитку ускладнень [1, 6].

**Метою дослідження** було вивчити рівень лептину, глюкози, триацилгліцеролів (ТГ), глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) у крові хворих на ІХС та у пацієнтів з ІХС на тлі метаболічного синдрому.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

Обстежено 120 пацієнтів із верифікованою ІХС, з них 60 пацієнтів з ІХС без МС (30 чоловіків, 30 жінок) і 60 пацієнтів з ІХС на тлі МС (29 чоловіків, 31 жінка). Середній вік пацієнтів (50±5) року. Контрольна група – 30 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Вміст глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) визначали колориметричним методом, вміст глюкози – ензиматичним методом на автоматичному аналізаторі COBAS INTEGRA 400 plus. Триацилгліцероли визначали колориметричним ензиматичним методом (GPO-PAP). Рівень лептину – імуноферментним методом.

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали за допомогою даних із використанням методів математичної статистики за допомогою програми STATISTICA 8,0 (Statsoft, USA).

Результати представлені у вигляді середнього значення й стандартного відхилення. Вірогідними вважали значення при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ**

При аналізі отриманих результатів лабораторних досліджень крові пацієнтів виявлено вірогідні відмінності показників різних груп (табл.1).

Згідно з результатами досліджень, рівень лептину в першій групі вірогідно перевищував показник контрольної групи у жінок на 16 % ( $p < 0,05$ ), а у чоловіків – на 22 % ( $p < 0,05$ ). Показники рівня лептину в пацієнтів другої групи перевищували показники контрольної групи у жінок у 5,5 рази ( $p < 0,05$ ), а у чоловіків – у 4 рази ( $p < 0,05$ ). Показники другої групи перевищували рівень лептину

**Таблиця 1.** Показники лептину, глюкози, ХС, ТГ, HbA<sub>1c</sub> у пацієнтів з ІХС та з ІХС на тлі МС

Показник	Контрольна група		Перша група (ІХС)		Друга група (ІХС з МС)	
	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки
Лептин, нг/мл	7,4±2,8	3,8±1,8	8,8±2,2*	4,8 ±1,7	40,85±9,7*#	14,87±3,7*#
Глюкоза, ммоль/л	3,8±0,1		5,88±0,19*		6,63±0,10*#	
ТГ, ммоль/л	1,0±0,09		1,12±0,05		2,37±0,12*#	
Глікований Hb, %	4,1±0,2		5,6±0,17*		6,5±0,9*#	

Примітки: 1) \* – вірогідність відмінності порівняно з показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ );

2) # – вірогідність відмінності порівняно з показниками першої групи ( $p < 0,05$ ).

в першій групі: у 4,6 рази в жінок та у 3 рази в чоловіків ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Можна вирахувати «гендерний» показник лептину (ГПЛ): співвідношення рівнів лептину в жінок та чоловіків у контрольній групі та при патології (рис. 2).

Отримані дані свідчать про більшу схильність до ожиріння жінок, хворих на ІХС, ускладнену МС.

Вміст глюкози в плазмі крові хворих на ІХС перевищував показники норми на 35 % ( $p < 0,05$ ),

у пацієнтів з ІХС на тлі МС вміст глюкози перевищує контроль на 43 % ( $p < 0,05$ ). Між показниками в групах пацієнтів теж виявляється вірогідна відмінність ( $p < 0,05$ ): показники другої групи пацієнтів перевищують показники у пацієнтів першої групи на 19 %.

Вміст триацилгліцеролів у плазмі крові хворих на ІХС вірогідно не відрізняється від показників норми ( $p > 0,05$ ), у хворих на ІХС на тлі МС, вміст триацил-

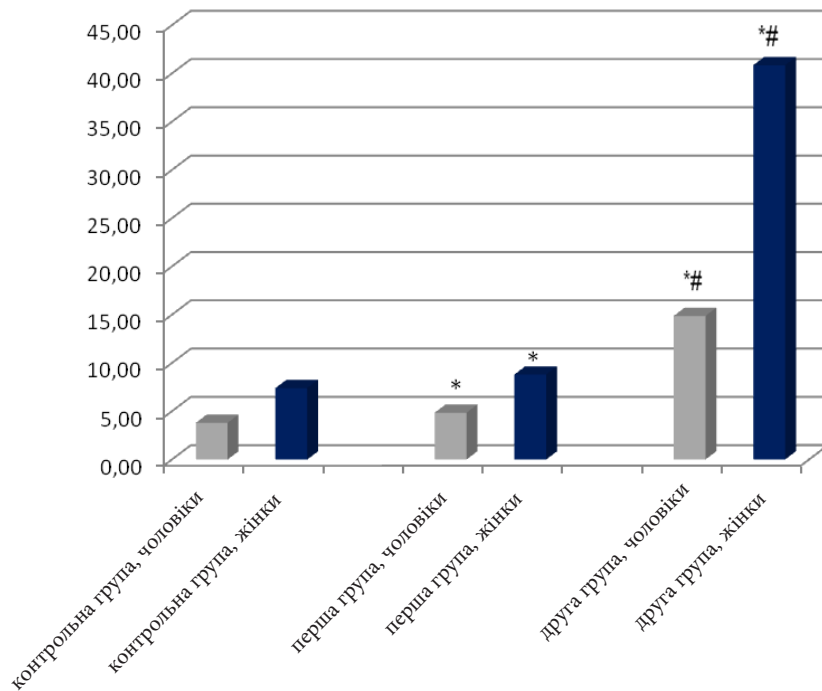


Рис. 1. Зміни рівня лептину в сироватці крові при ішемічному ураженні серця у поєднанні з метаболічним синдромом.

Примітки: 1) \* – вірогідність відмінності показників порівняно з показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ );  
2) # – вірогідність відмінності показників порівняно з показниками першої групи ( $p < 0,05$ ).

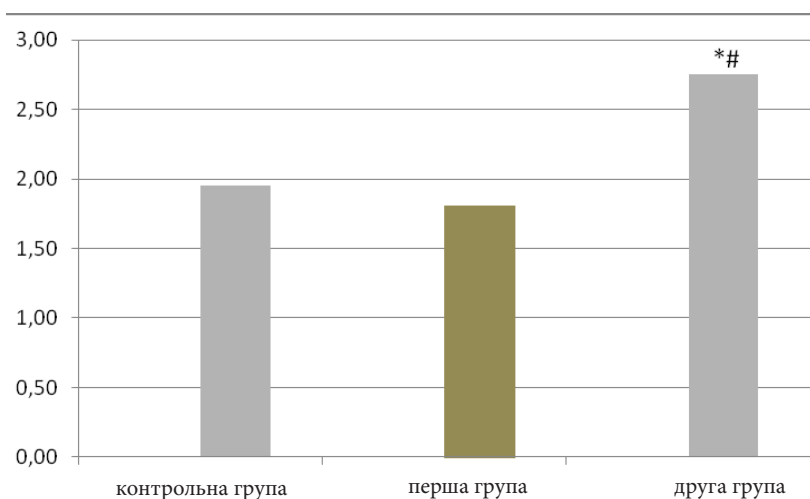


Рис. 2. Співвідношення рівнів лептину в жінок до рівнів лептину в чоловіків (ГПЛ) у обстежуваних групах.

Примітки: 1) \* – вірогідність відмінності показників порівняно з показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ );  
2) # – вірогідність відмінності показників порівняно з показниками першої групи ( $p < 0,05$ ).

гліцеролів перевищує контроль та показники першої групи пацієнтів вдвічі ( $p < 0,05$ ).

Вміст  $HbA_{1c}$  в плазмі крові хворих на ІХС перевищує показники норми на 27 % ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів з ІХС на тлі МС перевищує контроль на 58 % ( $p < 0,05$ ), а показники першої групи – на 14 % ( $p < 0,05$ ).

Це свідчить, що при ІХС на тлі метаболічного синдрому наявні значніші дисметаболічні зміни.

Результати дослідження показали, що ожиріння супроводжується високим рівнем лептину, який поглиблює резистентність до інсуліну та є тригером розвитку ІХС. Також було виявлено більш виражені зміни показників вуглеводного та ліпідного обміну у пацієнтів з ІХС на тлі метаболічного синдрому, що свідчить про тяжкість клінічного перебігу ІХС на тлі МС.

Верифіковано позитивний кореляційний зв'язок рівня сироваткового лептину з метаболічним синдромом, зокрема з ожирінням [1, 7].

#### ВИСНОВКИ

Результати дослідження показали, що резистентність до лептину може бути потенційною причиною інсулінорезистентності, а отже, ожиріння, що в кінцевому підсумку призводить до метаболічного синдрому і розвитку ІХС. Отримані дані свідчать про більшу схильність до ожиріння жінок, хворих на ІХС, ускладнену МС.

Важливо, щоб рівень лептину періодично контролювали у пацієнтів із високим ризиком та проводили відповідне лікування для зниження рівня лептину. Оскільки це дасть змогу зменшити інвалідизацію та смертність унаслідок ІХС.

#### REFERENCES

1. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? *Nutrients*. 2019;140: 90-3.

2. Khodamoradi K, Parmar M, Khosravizadeh Z, Kuchakulla M, Manoharan M, Arora H. The role of leptin and obesity on male infertility. *Curr Opin Urol*. 2020;30(3): 334-9. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000762. PMID: 32205811.

3. Paz-Filho G, Mastroradi C.A, Licinio J. Leptin treatment: facts and expectations. *Metabolism*. 2015;64(1): 146-56. Available from: DOI: 10.1016/j.metabol.2014.07.014. Epub 2014 Aug 3. PMID: 25156686.

4. Crujeiras A. B, Carreira M. C, Cabia B, Andrade S, Amil M, Casanueva F. F. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sci*. 2015;140: 57-63. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.05.003. Epub 2015 May 18. PMID: 25998029.

5. Seth M, Biswas R, Ganguly S, Chakrabarti N, Chaudhuri A. G. Leptin and obesity. *Physiol Int*. 2020;22;107(4): 455-68. DOI: 10.1556/2060.2020.00038. PMID: 33355539.

6. Poetsch M. S, Strano A, Guan K. Role of leptin in cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;16;11: 354. DOI: 10.3389/fendo.2020.00354. PMID: 32655492; PMCID: PMC7325922.

7. Kozopas NM, Maksymyuk HV. Fertility indicators and plasma leptin levels in rats under the influence of high-calories diets. *Medical and Clinical Chemistry*. 2021;(4): 59-63. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12734.

8. Shangang Zhao, Na Li, Yi Zhu, Leon Straub, Zhuzhen Zhang, May-YunWang, Qingzhang Zhu, Christine M. Kusminski, Joel K. Elmquist, Philipp E. Scherer. Partial leptin deficiency confers resistance to diet-induced obesity in mice. *Molecular Metabolism*. 2020;100995. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.100995.

9. Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Amouyel P, Evans A, Cambien F, Tiret L. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Circulation. 2010;108(20): 2453-9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000099509.76044.A2.

**МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ У  
ПОСТКОМПРЕСІЙНОМУ ПЕРІОДІ СИНДРОМУ ТРИВАЛОГО СТИСНЕННЯ****Морфологічні особливості ремоделювання серця  
у посткомпресійному періоді синдрому тривалого  
стиснення**

Я. І. Юрик

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

**Резюме.** У посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення (СТС) розвиваються відновні процеси в органах-мішенях, зокрема серці. Проте динаміка регенераторних змін міокарда у посткомпресійному періоді при СТС висвітлена у фаховій літературі недостатньо та потребує комплексного вивчення й уточнення.

**Мета дослідження** – з'ясувати особливості регенераторних змін міокарда лабораторних щурів у динаміці розвитку посткомпресійного періоду при СТС.

**Матеріали і методи.** Проведено світлооптичне і поляризаційне дослідження міокарда 48 лабораторних щурів через 1, 3, 7 та 14 днів (по 12 тварин у кожному періоді) після припинення 6-годинного стиснення стегна правої тазової кінцівки. Синдром стиснення моделювався за умов знеболювання шляхом внутрішньочеревного введення кетаміну гідрохлориду (100 мг/кг маси тіла) у спеціально пристрої, які ми сконструювали, сила компресії становила 7 кг/см<sup>2</sup>, площа стискаючої поверхні – 5 см<sup>2</sup>. Контрольну групу становили 12 тварин.

**Результати.** Відмічено стабільність ремоделювання міокарда в посткомпресійному періоді, що відображають його структурне відновлення. У ранньому посткомпресійному періоді світлооптично переважали розлади мікроциркуляції та альтеративні зміни кардіоміоцитів, які набули максимального розвитку через 3 доби. Через 7 днів у стомі міокарда зареєстровано клітинні інфільтрати, в яких переважали лімфоцити та фібробласти. Кардіоміоцити втрачають компактне розташування, хід клітин ставав звивистим, виявлялися мікросередки контрактур і фрагментації, мала місце слабо виражена проліферація колагенових волокон. Через 14 днів у пізньому посткомпресійному періоді невелиються прояви розладів мікроциркуляції. В окремих ділянках зареєстровано процеси колагенотворення.

**Висновки.** У перші 3 доби після припинення стиснення зберігаються дистрофічно-некротичні зміни міокарда у поєднанні з мікроциркуляторними розладами. Через 7 днів спостерігається розвиток інтерстиціальної лімфогістіоцитарної інфільтрації на фоні поступового зниження альтеративних і гемодинамічних процесів. Через 14 днів реєструються відновлення

©Я. І. Юрик, 2022

**Morphological features of heart remodeling  
in the postcompression period of crush  
syndrome**

Ya. I. Yuryk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: yuryk@tdmu.edu.ua

**Summary.** In the postcompression period of crush syndrome regenerative processes develop restorative processes in target organs, in particular in the heart. However, the dynamics of myocardial regenerative changes in the postcompression period in crush syndrome is insufficiently covered in professional literature and requires comprehensive study and clarified.

**The aim of the study** – to find out features of regenerative changes in heart of laboratory rats in the dynamics in the postcompression period of crush syndrome.

**Materials and Methods.** Light-optical and polarization were performed examination of the myocardium of 48 laboratory rats after 1, 3, 7 and 14 days (12 animals in each period) after cessation of 6 hour compression of the thigh right pelvic limb. Crush syndrome was modeled under anesthesia by intraperitoneal input of ketamine hydrochloride (100 mg/kg body weight) in a specially designed device, the compression force was 7 kg/cm<sup>2</sup>, the compressive surface area – 5 cm<sup>2</sup>. The control group consisted of 12 animals.

**Results.** The stages of myocardial remodeling in the postcompression period are noted, reflecting its structural recovery. In the early postcompression period light-optical disorders predominated microcirculation and alternate changes in acquired cardiomyocytes maximum development after 3 days. After 7 days in myocardial stroma registered cellular infiltrates in which predominate lymphocytes and fibroblasts. Cardiomyocytes lose a compact, gait cells became fortuous, microfoci of contractures were detected and fragmentation, there was a weak proliferation of collagen fibers. After 14 days in the late postcompression period the manifestation do not fade microcirculation disorders. Processes were registered in some areas collagen formation.

**Conclusions.** In the first three days after the cessation of compression of compression of the lower extremity dystrophic–necrotic changes of the myocardium persist in combination with microcirculatory disorders. After 7 days the development of interstitial lympho–histiocytic infiltration is observed against the background of a gradual decrease alternative and hemodynamic processes. After 14 days registration a restoration of myocardial histostructure

гістоструктури міокарда із залишковими процесами мікроосередкової контрактурної дегенерації кардіоміоцитів та посилення колагенотворення.

**Ключові слова:** синдром тривалого стиснення; міокард; щури.

## ВСТУП

Синдром тривалого стиснення (СТС) є значним стресовим фактором для організму людини, що проявляється значним викидом катехоламінів, які мають здатність розщеплювати мембрану кардіоміоцитів, що підвищує їх проникність для іонів натрію. Це призводить до внутрішньоклітинного набряку. Супутнє перевантаження серцевого м'яза продуктами пероксидного окиснення ліпідів, поява високих концентрацій активних форм кисню, ацидозу супроводжується порушенням гомеостазу  $\text{Ca}^{2+}$  у кардіоміоцитах та розвитком контрактур [1–5]. Другим потужним фактором у патогенезі ураження серця за умов СТС є ендотоксикоз, який запускає механізм розвитку токсичної кардіоміопатії [6–8]. Водночас, особливості морфологічних змін серцевого м'яза за у посткомпресійному періоді потребує уточнення і додаткового вивчення.

**Метою дослідження** було з'ясувати особливості морфологічних змін у серці лабораторних щурів у динаміці розвитку посткомпресійного періоду СТС.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведено на 60 білих лабораторних щурах масою 240–270 г. Експериментальна група була представлена 48 тваринами, яких поділили на 4 груп по 12 тварин у кожній, яких виводили з експерименту через 1, 3, 7 та 14 діб, що відповідали періодам розвитку синдрому тривалого стиснення: від 1 до 3 діб – ранній період; від 3 до 7 діб – проміжний період; від 7 до 21 діб – пізній (відновний період) [9]. Контрольну групу становили 12 інтактних щурів-самців.

СТС моделювали шляхом стискання м'яких тканин стегна правої тазової кінцівки протягом 6 год за умов знеболюванням шляхом внутрішньоочеревинного введення кетаміну гідрохлориду (100 мг/кг маси тіла) у пристрої, спеціально сконструйованому, сила компресії становила 7 кг/см<sup>2</sup>, площа стискаючої поверхні – 5 см<sup>2</sup> без ушкодження магістральних судин та кісток [10]. Виведення дослідних тварин з експерименту здійснювали шляхом кровопускання після внутрішньоочеревинного введення тіопенталу натрію у дозі 50 мг/кг. Для гістологічного дослідження тканину міокарда фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, процесинг тканин міокарда проводили у гістопроцесорі закритого вакуумного типу Logos ONE та заливали в парафінові блоки. Зрізи товщиною 5–6 мкм, отримані на роторному

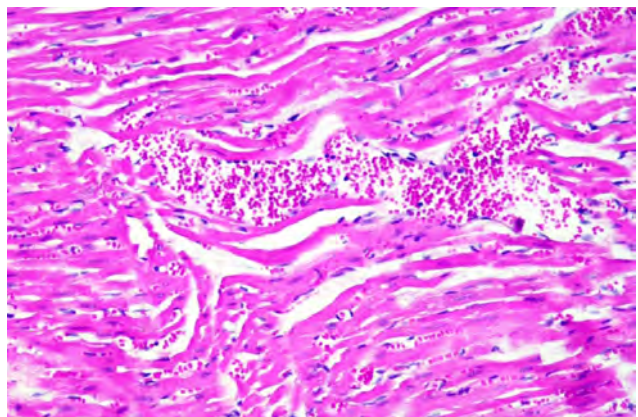
with residual processes of microfocal contracture of cardiomyocyte degeneration and increased collagen formation are registered.

**Key words:** crush syndrome; myocardium; rats.

мікромі, фарбували гематоксиліном та еозином. Гістологічні препарати досліджували за допомогою мікроскопа Eclipse Ci-E (Японія) з цифровою фотокамерою Sigeta M3CMOS 14000. При роботі з тваринами дотримувались правил поводження з експериментальними тваринами згідно з директивою Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання постанов, законів, адміністративних положень Держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються з науковою метою [11, 12].

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

У першу-третю доби після усунення компресії задньої кінцівки в міокарді виявлено виражені дистрофічно-некротичні зміни кардіоміоцитів на тлі виражених порушень мікроциркуляції (рис. 1). Останні характеризувалися наявністю крововиливів, повнокров'ям капілярів та венул, дилатацією просвітів судин, сладжування еритроцитів. Стінки артеріол і дрібних артерій помірно потовщувалися й розрихлювалися за рахунок плазматичного просякання. Ендотеліальні епітеліоцити набували округлої форми, випиналися в просвіт судин. На окремих ділянках спостерігалася їх десквамація із «оголенням» базальної мембрани, створюючи таким чином передумови для плазморагії. Перивазальна строма виглядала помірно розрихленою за рахунок набряку. Кардіоміоцити розміщувалися рихло, спостерігалися ділянки хвилеподібного розташування клітин, широкі поля фрагментації. У кардіоміоцитах зникала поперечна посмугованість, цитоплазма нерівномірно вбирала барвник, що створювало ефект мозаїчності



**Рис. 1.** Розлади мікроциркуляції: крововиливи, стази еритроцитів, набряк строми. Хвилеподібне ремоделювання кардіоміоцитів, гомогенізація саркоплазми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.: ок. 10, об. 40.

гістопрепарату. В поляризованому світлі виявлялися осередки глибокого розпаду саркоплазми та міоцитолізу. Ядра не завжди мали класичну локалізацію. У частині клітин вони зміщувалися в сторону мембрани та зморщувалися. В окремих кардіоміоцитах або їхніх групах ядра не візуалізувалися.

Через 7 діб після компресії у проміжному періоді СТС зберігалася загальна картина структурних змін, описаних вище. В міокарді виявлялося повнокров'я дилатованого венозного сегмента МЦР із стазом крові та сладжем еритроцитів. Нерегулярно спостерігалися повнокровні артеріоли та артеріальні прекапіляри. В просвітах артеріол візуалізувалися злуцнені ендотеліоцити. Периваскулярна строма набрякла. Характерною особливістю даного періоду є розвиток процесів репарації. З'являлися клітинні інфільтрати, в яких переважали лімфоцити та фібробласти (рис. 2). В таких ділянках кардіоміоцити втрачали компактне розташування, хід клітин ставав звивистим, виявлялися осередки фрагментації. Саркоплазма багатьох кардіоміоцитів нерівномірно просвітлювалась, по полюсах мав місце її глибокий розпад. Ядра візуалізувалися не у всіх клітинах.

Через 14 діб у пізньому посткомпресійному періоді повнокров'я набряк строми виражений незначно. В окремих випадках стан кровоносної системи наближався до такого у контрольній групі тварин. Однак стінки окремих судин виглядали потовщеними. Ендотелій нерівномірно вкривав базальну мембрану. Навколо судин та в міжклітинній стромі набряк виразно зменшувався. Характерною особливістю було розростання в периваскулярному просторі фіброзної тканини (рис. 3). Зустрічалися поодинокі малоінтенсивні клітинні інфільтрати та тонковолокнисті проліферати колагенових волокон. Кардіоміоцити розташовувалися компактно, хід волокон не змінювався, саркоплазма залишалась переважно однорідною. В поляризованому світлі відмічалось посилення анізотропії дисків А, вкорочення ізотропних дисків, а також поодинокі осередки внутрішньоклітинного міоцитолізу

Ядра мали звичайну локалізацію. Проте поряд із зазначеними змінами ми виявляли поодинокі клітини без візуалізації ядер.

### ВИСНОВКИ

Морфологічні зміни міокарда після декомпресії за умов СТС є відображенням стадійності компенсаторно-приспосувальних механізмів та характери-

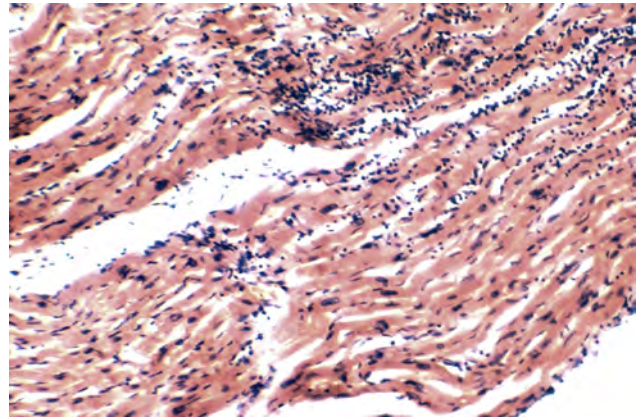


Рис. 2. Осередкова клітинна інфільтрація і набряк строми. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб.: ок. 10, об. 40.

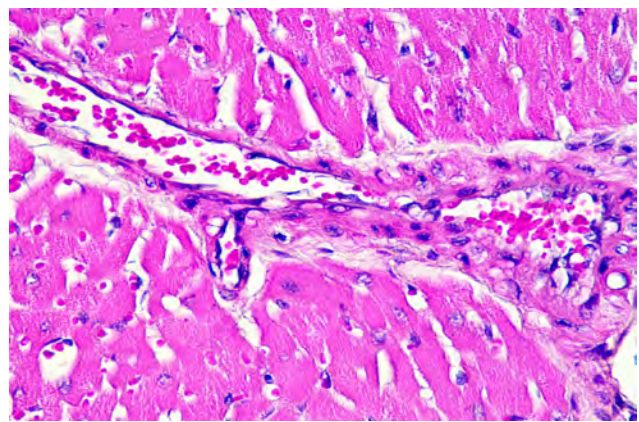


Рис. 3. Розростання фіброзної тканини в периваскулярному просторі. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб.: ок. 20, об. 40.

зуються найсуттєвішими розладами кровообігу в ранньому посткомпресійному періоді, що проявлялися набряком строми, стазами та крововиливами у поєднанні з дистрофічно-некротичними змінами кардіоміоцитів.

Через 7 діб у проміжному посткомпресійному періоді СТС структурні зміни міокарда відображали помірну стабілізацію процесу, яка проявлялася зниженням дисциркуляторних розладів та дистрофічних змін кардіоміоцитів та лімфогістіоцитарною інфільтрацією строми.

Через 14 діб у пізньому посткомпресійному періоді СТС спостерігається відновлення структури міокарда із залишковими явищами периваскулярного фіброзу і посилення анізотропії дисків А та вкорочення ізотропних дисків кардіоміоцитів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. No-reflow: again prevention is better than treatment / G. Niccoli, R. Kharbanda, F. Crea, A. Banning // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 31, No. 20. – P. 2449–2455. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq299.
2. Goldenthal M. J. Mitochondrial involvement in myocyte death and heart failure / M. J. Goldenthal // *Heart Fail. Rev.* – 2016. – Vol. 21, No. 2. – P. 137–155. DOI: 10.1007/s10741-016-9531-1.
3. Участие Ca<sup>2+</sup> в развитии ишемических нарушений сократительной функции миокарда / И. В. Шемарова, В.П. Нестеров, С. М. Коротков, К. В. Соболев // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* – 2017. – Т. 53, № 5. – С. 328–337.
4. Синдром реперфузии миокарда: патогенез, клиника, диагностика / Г. Г. Хубулава, А. Н. Шишкевич, С. С. Михайлов, Е. Ю. Бессонов // *Вестн. Росс. воен.-мед. академии.* – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 196–200.
5. Kloner R. A. Stunned and Hibernating myocardium: Where are we nearly 4 decades later? / R. A. Kloner // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2020. – Vol. 9, No. 3. – P. 67–74. DOI: 10.1161/jaha.119.015502.
6. Epidermal growth factor, through alleviating oxidative stress, protect IPEC-J2 cells from lipopolysaccharides-induced apoptosis / X. Tang, B. Liu, X. Wang [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, No. 3. – P. 848. DOI:10.3390/ijms19030848.
7. Інфекційно-токсичний шок: традиції та сучасні під-

ходи / О. А. Галушко, С. М. Недашківський, Д. О. Дзюба та ін. // *Острые и неотложные состояния в практике врача.* – 2014. – № 6 (42). – С. 26–34.

8. Endotoxin effects on cardiac and renal functions and cardiorenal syndromes / G. M. Virzi, A. Clementi, A. Brocca, C. Ronco // *Blood Purif.* – 2017. – Vol. 44, No. 4. – P. 314–326. DOI:10.1159/000480424.

9. Нечаев Э. А. Синдром длительного сдавления : руководство для врачей / Э. А. Нечаев, А. К. Ревской, Г. Г. Савицкий. – Москва : Медицина, 1993. – 208 с.

10. Пристрій регульованої компресії для експериментального моделювання синдрому тривалого стиснення і травматичного шоку : патент 146513 UA, МПК (2021.01) A61B 17/00 / Я. І. Юрик, П. Д. Кривий, Я. Я. Боднар, І. І. Юрик, І. Р. Петречко, М. В. Шарик. – № u 202006295 ; заявл. 29.09.2020 ; опубл. 24.02.2021, Бюл. № 8. – 4 с.

11. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes [Electronic resource] // *Official Journal of the European Union.* – 2010. – № L276. P. 33–79. URL : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0063>

12. Guide for the care and use of laboratory animals / National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. – 8th ed. – Washington : The National Academies Press, 2011. DOI: 10.17226/12910.

## REFERENCES

1. Niccoli G, Kharbanda RK, Crea F, Banning AP. No-reflow: again prevention is better than treatment. *Eur Heart J.* 2010;31(20): 2449-55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq299.
2. Goldenthal MJ. Mitochondrial involvement in myocyte death and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016;21(2): 137-55. DOI:10.1007/s10741-016-9531-1.
3. Shemarova IV, Nesterov VP, Korotkov SM, Sobol KV. [Participation of Ca<sup>2+</sup> in the development of ischemic disorders of myocardial contractile function]. *Zhurnal evolyucionnoj biokhimii i fiziologii.* 2017;53(5): 328-37. Russian.
4. Khubulava GG, Shishkevich AN, Mikhailov SS, Bessonov EYu. [Myocardial reperfusion syndrome. Pathogenesis, clinic, diagnosis]. *Bulletin of the Russian military medical academy.* 2020;22(1): 196-200. Russian.
5. Kloner RA. Stunned and Hibernating myocardium: Where are we nearly 4 decades later? *J Am Heart Assoc.* 2020;9(3): e015502. DOI:10.1161/JAHA.119.015502.
6. Tang X, Liu B, Wang X, Yu Q, Fang R. Epidermal growth factor, through alleviating oxidative stress, protect IPEC-J2 cells from lipopolysaccharides-induced apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3): 848. DOI:10.3390/ijms19030848.
7. Galushko OA, Nedashkivskyj SM, Dzyuba DO, Babak SI, Yurkiv VV. [Infectious and toxic shock: traditions and modern approaches]. *Hostri ta nevidkladni stany u praktytsi likaria.* 2014;6(42): 26-34. Ukrainian.

8. Virzi GM, Clementi A, Brocca A, Ronco C. Endotoxin effects on cardiac and renal functions and cardiorenal syndromes. *Blood Purif.* 2017;44(4): 314-6. DOI:10.1159/000480424.

9. Nechaev EA, Revskoj AK, Savickij GG. Prolonged compression syndrome: Guide for doctors. [Синдром длительного сдавления : руководство для врачей] Moscow: Meditsina; 1993. Russian

10. Yuryk YaI, Kryvyi PD, Bodnar YaYa, Yuryk II, Petrechko IR, Sharyk MV. inventors; [Adjustable compression device for experimental modeling of the syndrome of tightness and traumatic shock]; Ukrainian patent UA 146513, № u 202006295. 2020 September 29. Int. Cl. A61B 17/00. Ukrainian.

11. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union* [Internet]. 2010;L276:33-79. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0063>

12. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.* 8th ed. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. DOI:10.17226/12910.

**GENDER-AGE FEATURES AND POSSIBILITIES OF PREDICTING THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT ELEVATION OF ST-SEGMENT****Gender-age features and possibilities of predicting the quality of life in patients with myocardial infarction without elevation of ST-segment**

V. I. Maslovskiy

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

e-mail: vmaslovskiy@gmail.com

**Summary.** Predicting the course of acute myocardial infarction without ST-segment elevation is one of the priority tasks of modern cardiology.

**The aim of the study** – to analyze gender and age features and possibilities of predicting the quality of life in patients to assess the quality of life with myocardial infarction without ST segment elevation.

**Materials and Methods.** We examined 200 patients with acute myocardial infarction without ST-segment elevation (NSTEMI) aged 38 to 80 years. All patients were examined according to the current treatment protocol for patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. Quality of life assessment was performed according to the valid MIDAS-35, which was conducted on the 5–7 day of hospitalization.

**Results.** It was found that there are no statistically significant gender differences in the overall quality of life score on the MIDAS-35 scale. Also, there is a connection with the deterioration of quality of life and increasing age requirements.

**Conclusions.** Predicting quality of life in this category of patients encourages the use of early invasive strategy in this category of patients.

**Key words:** NSTEMI; quality of life; MIDAS-35.

**Гендерно-вікові особливості та можливості прогнозування якості життя у пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації ST-сегмента**

В. Ю. Масловський

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

**Резюме.** Прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда без елевації ST-сегмента є одним із пріоритетних завдань у сучасній кардіології.

**Мета дослідження** – проаналізувати гендерно-вікові особливості та можливості прогнозування оцінки якості життя у пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації ST-сегмента.

**Матеріали і методи.** Ми обстежили 200 пацієнтів із гострим інфарктом міокарда без елевації ST-сегмента (NSTEMI) віком від 38 до 80 років відповідно до діючого протоколу лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації ST-сегмента. Оцінку якості життя проводили за валідною шкалою MIDAS-35, яку проводили на 5–7 добу госпіталізації.

**Результати.** Встановлено, що відсутні статистично значущі гендерні відмінності у величині загального бала якості життя за шкалою MIDAS-35. А також зв'язок із погіршенням показників якості життя та збільшенням вікового цензу.

**Висновки.** Прогнозування показників якості життя у даній категорії пацієнтів спонукає до застосування ранньої інвазивної стратегії даної категорії пацієнтів.

**Ключові слова:** NSTEMI; якість життя; MIDAS-35.

**INTRODUCTION**

The priority of modern cardiology is to improve the diagnosis and treatment of myocardial infarction (MI), especially its form, such as ST-segment elevation myocardial infarction, which remains one of the leading causes in the structure of general and cardiovascular morbidity and mortality worldwide [1]. Despite significant progress in the treatment of acute myocardial infarction in most developed countries, much remains unclear about the occurrence and prevention of early and late complications [2]. The long-term prognosis of this category of patients remains disappointing, primarily

due to the development of myocardial dysfunction due to postinfarction remodeling and the development of prognostically unfavorable arrhythmias on the background of electrically unstable myocardium [3]. Search for opportunities to predict the development of complications, study of remodeling processes and their impact on the development of electrical instability of the myocardium, which is currently considered a promising area of non-invasive diagnosis of myocardial infarction [4].

**The aim of the study** was to analyze gender and age features and possibilities of predicting the quality

of life in patients to assess the quality of life with myocardial infarction without ST segment elevation.

### MATERIALS AND METHODS

We examined 200 patients with acute myocardial infarction without ST-segment elevation (NSTEMI) aged 38 to 80 (mean  $62.0 \pm 0.71$ , median – 62 and interquartile range – 55 and 70) years, who were hospitalized in the Municipal Non-Profit Enterprise "Vinnytsia Regional Clinical Medical and Diagnostic Center for Cardiovascular Pathology" with urgent indications.

The criteria for including patients in the study were:

1. Verified NSTEMI, first diagnosed;
2. Age up to 80 years;
3. The absence of contraindications to percutaneous coronary interventions and the use of the main groups of pharmacological agents included in the basic therapy of NSTEMI;
4. Informed consent of the patient to participate in the study.

The criteria for exclusion from the study were:

1. STEMI, transferred in the past and recurrent acute myocardial infarction;
2. Age of patients 80 years and older;
3. The presence of sinoatrial or atrioventricular block II-III degree, implanted or the need for implantation of an artificial pacemaker;
4. Chronic heart failure NYHA-III, IV before the incident of acute myocardial infarction;
5. Diseases of the respiratory system, kidneys and liver, which were accompanied by signs of pulmonary, renal and hepatic failure; anemic conditions with a hemoglobin level below 110 g / L;
6. The presence of rheumatic and congenital heart defects, idiopathic and inflammatory myocardial lesions;
7. Malignancies, severe neuropsychiatric disorders, alcohol abuse;
8. The presence of contraindications to percutaneous coronary interventions and the use of the main groups of pharmacological agents included in the basic therapy NSTEMI;
9. Reluctance and refusal of the patient to participate in the study.

All patients were examined according to the NSTEMI protocol [5].

Overall Quality of Life Assessment (QL) was performed according to the valid MIDAS-35 score © Oxford University Innovation Limited, 2002. All rights reserved [6], which was conducted on day 5-7 MI, in the general group of NSTEMI patients examined, ranged from 13.2 to 74.4 and averaged 38.6 (mathematical error of the average – 1.12), median – 37.9 and interquartile variation – 24.4 and 48.6, respectively.

All of the research corresponds to the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association.

### RESULTS AND DISCUSSION

The overall quality of life (QL) score on the valid MIDAS-35 scale, which was performed on day 5–7 MI, in the general group of NSTEMI patients examined showed that the total QL score ranged from 13.2 to 74.4 and averaged 38.6 (mathematical mean error – 1.12), median – 37.9 and interquartile variation – 24.4 and 48.6, respectively. The assessment was performed on the following indicators – Physical activity, Insecurity, Emotional reaction, Dependency, Diet, Concerns over medication, Side effects.

Analysis of the QL level on the MIDAS-35 scale depending on gender (Fig. 1) did not reveal statistically significant differences in the total score (38.6 and 36.7 points,  $p=0,30$  according to the Mann – Whitney U test). The situation was similar when comparing the value of points for different components (subscales) of the MIDAS-35 scale (Table 1). There was only a slight tendency to increase the score for nutritional status (33.3 vs. 25.0 points,  $p=0,13$ ) and the feeling of dependence on outside help (33.3 vs. 25.0 points,  $p=0,21$ ) in men compared to women.

In turn, the analysis of the level of QL in NSTEMI patients depending on age (Fig. 2) showed no significant difference in the overall score on the MIDAS-35 scale in different age groups. Instead, there was only a certain tendency to increase it in the age category of 60–74 years compared to both the category up to 60 and 75 years and older (40.9 against 36.7 and 35.7 points, respectively,  $p=0.27$  for Kruskal-Wallis ANOVA test).

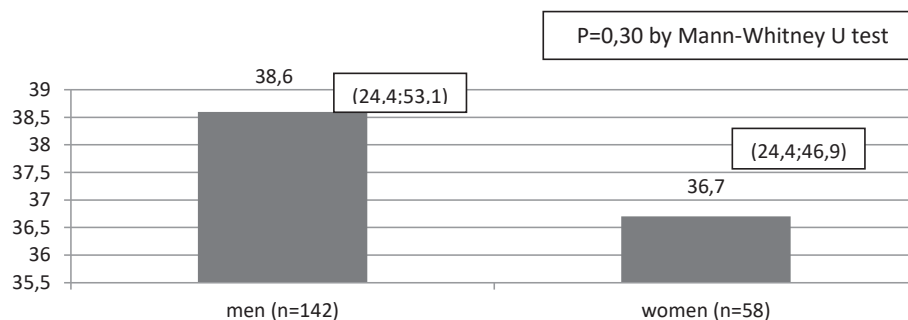


Fig. 1. Overall sex quality score on the MIDAS-35 scale in NSTEMI patients by sex.

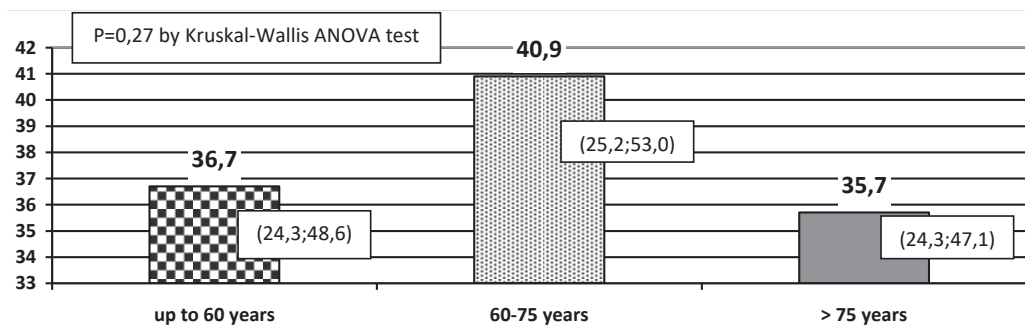
**Table 1.** The nature of changes in the components of the quality of life of the MIDAS-35 scale in NSTEMI patients depending on gender

Subscales (components) MIDAS-35	Men (n=142)	Woman (n=58)	P
Physical activity	45.8 (27.0; 66.6)	45.8 (27.0; 62.5)	0.42
Insecurity	38.3 (13.8; 50.0)	27.7 (13.8; 47.2)	0.46
Emotional reaction	37.5 (18.7; 50.0)	37,5 (18.8; 43.7)	0.97
Dependency	33.3 (16.6; 50.0)	25.0 (8.3; 41.6)	0.21
Diet	33.3 (16.6; 50.0)	25.0 (8.3; 41.6)	0.13
Concerns over medication	37.5 (25.0; 62.5)	37.5 (25.0; 62.5)	0.81
Side effects	50.0 (37.5; 62.5)	50.0 (25.0; 75.0)	0.87

The results of the analysis of scores for different components of the MIDAS-35 scale (Table 2) showed that NSTEMI patients aged 75 years and older had a significantly higher score of danger and anxiety compared to the group of patients < 60 years (41,6 vs. 27,7 points,  $p = 0,04$  according to Kruskal-Wallis ANOVA test). In addition, patients aged 60-74 years had a significantly higher score of drug concern compared to other age groups of patients (50,0 vs. 37,5 points,  $p = 0,05$  for the group under 60 years and 50,0 vs. 25,0 points,  $p =$

0,03 for the group of 75 years and older, respectively).

Using non-parametric methods of statistical data processing, such as Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis ANOVA test, we found no statistically significant gender differences in the overall quality of life score on the MIDAS-35 scale. A number of studies have also studied the quality of life in myocardial infarction, as well as the evaluation of treatment regimens for heart attacks [7, 8]. However, the gender and age characteristics of the examined category of patients were not taken into



**Fig. 2.** Overall quality of life score on the MIDAS-35 scale in NSTEMI patients depending on age

Note. The results are presented as median and interquartile range.

**Table 2.** The nature of changes in the components of the quality of life of the MIDAS-35 scale in patients with NSTEMI depending on age

Subscales (components) MIDAS-35	1. Up to 65 years (n=85)	2. 60–74 years (n=83)	3.>75 years (n=32)	p		
				1–2	1–3	2–3
Physical activity	39.6 (27.0; 66.6)	41.9 (27.0; 68.7)	47.9 (27.0; 52.5)	Un	Un	Un
Insecurity	27.7 (11.1; 47.2)	40.0 (22.2; 50.0)	41.6 (14.1; 54.0)	Un	Un	0,04
Emotional reaction	31.2 (18.7; 43.7)	37.5 (18.7; 50.0)	34.3 (18.7; 50.0)	Un	Un	Un
Dependency	25.0 (16.6; 41.6)	33.3 (16.6; 58.3)	25,0 (16.6; 41.6)	Un	Un	Un
Diet	33.3 (8.3; 50.0)	33.3 (8.3; 50.0)	25.0 (16.6; 41.6)	Un	Un	Un
Concerns over medication	37.5 (12.5; 62.5)	50.0 (25.0; 75.0)	25.0 (0; 62.5)	0,05	0,03	Un
Side effects	50.0 (37.5; 75.0)	50.0 (25.0; 62.5)	43.7 (25.0; 62.5)	Un	Un	Un

Notes: 1) The reliability of the percentage difference between different age groups is calculated by Kruskal-Wallis ANOVA test; 2) Un – unreliable ( $p > 0.05$ ).

account during these studies. In addition, there are no data on the treatment protocol for patients with NSTEMI, while the patients in our study received treatment according to the general guidelines of this population. Undoubtedly, this was also reflected in the total quality of life score determined by the MIDAS-35 scale.

### CONCLUSIONS

1. There are no statistically significant gender differences in the overall quality of life score on the MIDAS-35 scale in NSTEMI patients.

### LITERATURE

1. Worldwide Exposures to Cardiovascular Risk Factors and Associated Health Effects Current Knowledge and Data Gaps / I. Tzoulaki, P. Elliott, V. Kontis, M. Ezzati // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133. – P. 2314–2333. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.008718.

2. Reddy K. Recent advances in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction / K. Reddy, A. Khaliq, R. J. Henning // *World J Cardiol*. – 2015. – Vol. 7(5). – P. 243–276. DOI: 10.4330/wjc.v7.i5.243.

3. Physiological Implications of Myocardial Scar Structure / W. J. Richardson, S. A. Clarke, T. A. Quinn, J. W. Holmes // *Compr Physiol*. – 2015. – No. 5 (4). – P. 1877–1909. DOI: 10.1002/cphy.c140067.

4. Sherazi S. W. A. A soft voting ensemble classifier for early prediction and diagnosis of occurrences of major adverse cardiovascular events for STEMI and NSTEMI during 2-year follow-up in patients with acute coronary syndrome / S. W. A. Sherazi, J.-W. Bae, J. Y. Lee // *PLoS ONE*. –

2. The connection with the deterioration of quality of life and increasing the age requirement has been established.

3. Forecasting quality of life indicators in this category of patients encourages the use of early invasive strategy of this category of patients.

**Conflicts of Interest.** Authors declare no conflict of interest.

2021. – No. 16 (6). – P. e0249338. DOI: 10.1371/journal.pone.0249338.

5. 2020-ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / J. P. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2021. – No. 42 (14). – P. 1289–1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa57.

6. Application of quality nursing care for interventional therapy in myocardial infarction for improving the quality of life of patients / Chunling Guo, Sili Feng, Yaqin Chen, Mei Liu // *Int J Clin Exp Med*. – 2020. – No.13 (4). – P. 2565–2572.

7. Mokken scaling of the Myocardial Infarction Dimensional Assessment Scale (MIDAS) / David R. Thompson, Roger Watson // *J Eval Clin Pract*. – 2011. – No. 17 (1). – P. 156–159.

8. Development and validation of a short measure of health status for individuals with acute myocardial infarction: the myocardial infarction dimensional assessment scale (MIDAS) / Thompson D. R., Jenkinson C., Roebuck A. [et al.] // *Qual Life Res*. – 2002. – No. 11(6). – P. 535–543.

### REFERENCES

1. Tzoulaki I, Elliott P, Kontis V, Ezzati M. Worldwide Exposures to Cardiovascular Risk Factors and Associated Health Effects Current Knowledge and Data Gaps. *Circulation*, 133:2314–2333. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.008718.

2. Reddy K, Khaliq A, Henning RJ. Recent advances in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction. *World J Cardiol*. 2015;7(5):243-276. DOI:10.4330/wjc.v7.i5.243.

3. Richardson WJ, Clarke SA, Quinn TA, Holmes JW. Physiological Implications of Myocardial Scar Structure. *Compr Physiol*, 2015, 5(4):1877-1909. DOI: 10.1002/cphy.c140067.

4. Sherazi SWA, Bae J-W, Lee JY. A soft voting ensemble classifier for early prediction and diagnosis of occurrences of major adverse cardiovascular events for STEMI and NSTEMI during 2-year follow-up in patients with acute coronary syndrome. *PLoS ONE*. 2021;16(6):e0249338. DOI:10.1371/journal.pone.0249338.

5. Collet, J.P., Thiele, H., Barbato, E. et al. (2021). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J*. 42 (14):1289-1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa57.

6. Chunling Guo, Sili Feng, Yaqin Chen, Mei Liu. Application of quality nursing care for interventional therapy in myocardial infarction for improving the quality of life of patients / Chunling Guo // *Int J Clin Exp Med*. 2020;13(4):2565-2572.

7. David R. Thompson, Roger Watson. Mokken scaling of the Myocardial Infarction Dimensional Assessment Scale (MIDAS) / David R. Thompson // *J Eval Clin Pract*. 2011;17(1):156-9.

8. Thompson DR, Jenkinson C, Roebuck A et al. Development and validation of a short measure of health status for individuals with acute myocardial infarction: the myocardial infarction dimensional assessment scale (MIDAS). *Qual Life Res*. 2002;11(6):535-43.

ОГЛЯДИ  
REVIEWS

УДК 378.147.046-021.67/.68:616-083.98  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12980

А. М. Гринзовський, О. О. Луцак, С. І. Калашченко, І. О. Дюдїна, Л. М. Черненко

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

ОПАНУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ПРАКТИЧНИХ НАВИЧОК НАДАННЯ  
ЕКСТРЕНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ЗА УМОВ РЕАГУВАННЯ ПРИ  
НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ У СИСТЕМІ ПІДГОТОВКИ ЛІКАРІВ ЗАГАЛЬНОЇ  
ПРАКТИКИ – СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ В КОНТЕКСТІ ФОРМУВАННЯ ФАХОВИХ  
КОМПЕТЕНТНОСТЕЙ НА ДОДИПЛОМНОМУ ТА ПІСЛЯДИПЛОМНОМУ РІВНЯХ

Опанування технологій та практичних навичок надання екстреної медичної допомоги за умов реагування при надзвичайних ситуаціях у системі підготовки лікарів загальної практики – сімейної медицини в контексті формування фахових компетентностей на додипломному та післядипломному рівнях

А. М. Гринзовський, О. О. Луцак, С. І. Калашченко, І. О. Дюдїна, Л. М. Черненко

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

**Резюме.** Лікарі загальної практики – сімейної медицини повинні володіти алгоритмами надання екстреної медичної допомоги. Вважається надзвичайно важливим навчання та закріплення практичних вмінь екстреної медичної допомоги (ЕМД) у лікарів загальної практики – сімейної медицини. Також потрібно покращити додипломну підготовку лікарів загальної практики – сімейної медицини з акцентом на надання невідкладної допомоги.

**Мета дослідження** – підкреслити необхідність підготовки до якісного надання екстреної медичної допомоги у випадку надзвичайних ситуацій (НС) лікарів загальної практики – сімейної медицини на додипломному та післядипломному рівнях.

**Матеріали і методи.** За допомогою проведеного аналізу фахових видань за останні роки визначено основні аспекти необхідності належної підготовки лікарів загальної практики – сімейної медицини на додипломному та післядипломному рівнях. Також застосовували аналітико-порівняльні методи та методи інформаційного пошуку.

**Результати.** Важко переоцінити додипломну підготовку лікарів загальної практики – сімейної медицини, яка обов'язково повинна розпочинатись під час навчання. У зв'язку зі збільшенням випадків НС підвищується і потреба у підготовці як лікарів загальної практики – сімейної медицини, так й інших фахівців первинної ланки. Методи безперервного постійного навчання є

Mastering the technology and practical skills of emergency medical care in response to emergencies in the system of training general practitioners – family medicine in the context of the formation of professional competencies at the undergraduate and postgraduate level

A. M. Hrynsovskiy, O. O. Lutsak, S. I. Kalashchenko, I. O. Diudina, L.M. Chernenko

O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

e-mail: grin\_am@ukr.net

**Summary.** Doctors of general practice must know the algorithms to provide emergency medical care (EMC). It's considered to be an extremely important part of learning and consolidating EMC practical skills for the doctors of general practice. Also, necessary to improve the pre-graduate training level for doctors of general practice with an emphasis on emergency medical care.

**The aim of the study** – to emphasize the need for qualitative provision of emergency medical care in case of emergencies by doctors of general practice on a pre- and postgraduate level.

**Materials and Methods.** With the help of the analysis of professional publications in recent years, the main aspects of the need for proper training of general practitioners-family medicine at the undergraduate and postgraduate levels were determined. Analytical and comparative methods and information retrieval methods were also used.

**Results.** It is difficult to overestimate the undergraduate training of general practitioners in family medicine, which must begin during training. As the number of emergencies increases, so does the need to train general practitioners in family medicine and other primary care professionals. The methods of continuous lifelong learning are the most suitable for consolidating theoretical knowledge and practical skills for constant readiness to provide quality medical care in the event of an emergency. Prospects for further research are aimed at improving the level of

найбільш придатними для закріплення теоретичних знань та практичних навичок для постійної готовності надавати якісну медичну допомогу при виникненні НС. Перспективи подальших досліджень направлені на покращення рівня лікарів первинної ланки надавати якісну медичну допомогу при виникненні НС.

**Висновки.** Цілком усвідомлюючи важливість лікарів первинної ланки бути готовими до надання медичної допомоги у випадках НС.

**Ключові слова:** сімейна медицина; екстрена медична допомога; надзвичайні ситуації.

## ВСТУП

Сімейна медицина – клінічна спеціальність, що орієнтована перш за все на надання первинної медичної допомоги населенню (WONCA EUROPE, 2013 р.). Головним завданням лікаря загальної практики – сімейного лікаря є забезпечення населення медичною допомогою, яка, у свою чергу, має бути комплексною, зорієнтованою на пацієнта та його родину, а також з урахуванням їх індивідуальних особливостей [4]. Сімейний лікар надає медичну допомогу саме як спеціаліст первинної ланки, а також організовує її надання своїм пацієнтам на вторинному та третинному рівнях.

Головним документом в царині екстреної медичної допомоги (ЕМД) є Закон України «Про екстрену медичну допомогу» № 2179 від 24.09.2020 р. [3]. Цей закон визначає організаційно правові засади забезпечення громадян України та інших осіб, які перебувають на її території, екстреною медичною допомогою, в т. ч. під час виникнення надзвичайних ситуацій (НС), ліквідації їх наслідків та засади створення, функціонування й розвитку системи ЕМД.

Наказом України № 1269 від 06.06.2019 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації екстреної медичної допомоги» затвердили уніфіковані клінічні протоколи ЕМД. Клінічні настанови Національної моделі клінічних настанов ЕМД призначені для надання максимальної допомоги пацієнтам, незалежно від існуючих можливостей у системі ЕМД. Вони являють собою набір клінічних настанов, які можуть бути використані як самостійно, так і як адаптовані для використання на державному, регіональному або місцевому рівнях для покращення рівня допомоги пацієнтам та орієнтовної ефективності практики ЕМД [15].

Закон України визначив, що першочергове надання медичної допомоги зобов'язані забезпечувати центри первинної медичної допомоги та лікарі загальної практики – сімейні лікарі. Таким чином, сімейний лікар зобов'язаний мати змогу самостійно надавати допомогу та також для збереження життя своїм пацієнтам лікар загальної практики – сімейної медицини повинен вміти самостійно при-

primary care physicians to provide quality medical care in the event of an emergency.

**Conclusions.** Thus, fully aware of the importance of primary care physicians to be prepared to provide medical care in emergencies.

**Key words:** family medicine; emergency medical care; emergencies.

ймає рішення при невідкладних станах, володіти алгоритмами наданням невідкладної (екстреної) допомоги [6].

Високий рівень компетентності, зокрема вмінь та практичних навичок у сімейних лікарів із надання екстреної медичної допомоги населенню призводить до значного зменшення кількості летальних випадків та ускладнень під час лікування хворих (що значно покращує якість життя пацієнтів). Тому вважається надзвичайно важливим навчання та закріплення практичних вмінь ЕМД у лікарів загальної практики – сімейної медицини. Виходячи з вищеописаного, вважається необхідним покращити додипломну підготовку лікарів загальної практики – сімейної медицини з акцентом на надання невідкладної допомоги [7]. Також лікарі-інтерни зобов'язані проходити 6–12 год підготовки по суміжній дисципліні «Організація невідкладної медичної допомоги населенню при НС».

**Метою дослідження** було підкреслити необхідність підготовки до якісного надання екстреної медичної допомоги у випадку НС лікарів загальної практики – сімейної медицини на додипломному та післядипломному рівнях.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

За допомогою проведеного аналізу фахових видань за останні роки визначено основні аспекти необхідності належної підготовки лікарів загальної практики – сімейної медицини на додипломному та післядипломному рівнях. Також застосовували аналітико-порівняльні методи та методи інформаційного пошуку.

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

На даний час виявляється стійка тенденція до зростання частоти НС. Відповідно, зростає роль медицини надзвичайних ситуацій (катастроф), що стосується практично усіх лікарів, особливо лікарів загальної лікарської практики – сімейної медицини. Важливо зазначити, що кожен сімейний лікар, як представник первинної ланки з надання первинної допомоги, повинен володіти необхідними знаннями

та вміннями, які дозволяють йому правильно реагувати в разі виникнення НС різного походження [9]. Належне та ефективно медичне реагування на НС потребує добре скоординованих та спланованих зусиль з фахівцями, які добре володіють та можуть застосувати навички та вміння в критичних ситуаціях. Дуже незначна кількість лікарів має досвід праці в умовах НС, більшості сімейних лікарів не вистачає досвіду та навичок роботи в надзвичайних ситуаціях. Кожний заклад охорони здоров'я, у тому числі амбулаторії сімейної медицини, повинні мати детально розроблений план дій на випадок НС. Зокрема, сімейний лікар має бути готовим надавати ЕМД постраждалим разом із лікарями швидкої медичної допомоги.

Виходячи з досвіду подолання медико-санітарних наслідків НС за минулі роки, робота сімейного лікаря як спеціаліста, що першим надає допомогу постраждалому населенню, може бути поділена на такі напрямки:

- Це власне і надання постраждалому населенню ЕМД. Особливо це важливо для сімейних лікарів в сільській місцевості, особливо у віддалених, важкодоступних районах.
- Проведення як самого медичного сортування постраждалих так і організація медичної допомоги до приїзду швидкої медичної допомоги, лікарсько-сестринських бригад та спеціалізованих бригад.
- Взяття участі у реабілітації та диспансеризації постраждалих.
- Потрібно вміти надати первинну психологічну допомогу як самим постраждалим, так і їх родині (не повинна бути застосована в постраждалих, реакції яких виходять за межі психічної норми).
- Сімейний лікар також повинен займатися профілактичними, протиепідемічними та санітарно-гігієнічними заходами. Беручи до уваги на вищеписані завдання сімейного лікаря при виникненні НС, стає цілком зрозуміло, що сімейний лікар має мати якісну підготовку в медицині катастроф [2].
- Знати та належним чином вміти застосувати принципи деконтамінації [2, 8].

Щоб переконатись, що медичні кадри належним чином підготовлені до роботи в умовах НС, насамперед, потрібно визначити та чітко сформулювати перелік необхідних знань та навичок для роботи в НС. Основні компетенції забезпечують фундаментальну основу групового навчання та допомагають забезпечити поступове застосування та переведення набутих теоретичних знань в практику [16].

Згідно з даними американських дослідників, не усі сімейні лікарі здатні до належного реагування на НС та координацію своїх дій з іншими рятувними організаціями [12]. В Україні набутий досвід щодо ліквідації медичних наслідків у зоні НС також свідчить про недостатню підготовку сімейних лікарів

щодо питань надання допомоги постраждалим. Це неприпустимо, адже саме від своєчасного та безпомилкового надання ЕМД лікарями, які першими можуть надавати допомогу на місці події, а це сімейні лікарі та лікарі швидкої медичної допомоги, залежать наслідки уражень населення під час аварій та стихійних лих. Отже, на перший план виходить потреба у постійному навчанні та додатковій підготовці як лікарів сімейної медицини, так й інших спеціалістів первинної ланки охорони здоров'я.

Також потрібно розуміти, що праця лікаря при виникненні НС не обходиться лише наданням первинної медичної допомоги, а також включає в себе збільшення кількості звертань безпосередньо після НС. Є дані літератури, що використання послуг первинної медико-санітарної допомоги збільшується протягом 12 місяців після стихійних лих [13]. Концептуальна основа для надання допомоги тим особам, які постраждали унаслідок стихійних явищ включає у себе розуміння індивідуальних та екологічних факторів ризику, які впливають на фізичне та психологічне здоров'я постраждалих.

На сьогодні національні системи охорони здоров'я всіх країн повинні бути готові до різноманітних сценаріїв НС як природного походження (землетрус, повінь, урагани тощо), так і соціально-політичного походження (тиснява, голод, теракт та ін.).

Щоб найкращим чином підготувати лікарів до надання допомоги в умовах НС фахова підготовка майбутніх спеціалістів повинна розпочинатись під час навчання в медичних вузах. Ще більше десяти років тому Асоціація американських медичних коледжів вважала вкрай необхідним включення медицини катастроф до навчальної програми студентів-медиків [10]. Проте не кожний навчальний заклад викладає у належному об'ємі цю дисципліну. З метою покращення впровадження медицини катастроф провели дослідження, що мало на меті оцінити ефективність програми добровільного вивчення медицини катастроф. Студенти навчалися протягом двох років та після кожного заняття проходили перевірку знань за допомогою опитника. В результаті було виявлено, що знання студентів значно покращилися, та середній тестовий бал виріс з  $5,30 \pm 1,05$  (при максимальному балі 10) до  $7,98 \pm 0,96$  [10]. В країнах Євросоюзу, наприклад у Німеччині, Німецька асоціація медичних факультетів рекомендувала включити вивчення медицини катастроф у навчальні програми студентів-медиків. В Італії, незважаючи на офіційне включення медицини катастроф у навчальну програму, більшість студентів ніколи не знайомиться з її основними положеннями. Тому в 2008 р. була розроблена загальнонаціональна освітня програма з медицини катастроф – DisasterSISM. У 2013 р., в рамках програми був розроблений підхід взаємного навчання, що включав у себе навчання тренерів та базовий

курс. Участь в цій програмі значно покращило їх рівень знань та підготувала до майбутньої роботи [14].

Цікаве дослідження провели в Хорватії для вивчення готовності до реагування при НС. Було проведено анкетування сімейних лікарів, які оцінювали свої знання та готовність до дій при НС відповідаючи на 18 питань розробленої анкети. В опитуванні взяли участь 80 лікарів, більшість лікарів (66 %) була віком від 25–30 років. Значна частина лікарів (73,8 %) не брала участь в освітніх програмах, які були присвячені стихійним лихам протягом останніх двох років. Також вони вважають, що не мають достатньої професійної підготовки для участі в національній та місцевій програмах реагування на НС. Не були виявлені суттєві відмінності у ставленні до реагування на НС та усвідомлення ризиків між лікарями чоловічої та жіночої статей. Лікарі-чоловіки показали більшу готовність до участі в програмах реагування на НС порівняно з колегами-жінками. Після обробки даних анкетування зроблено висновок, що система первинної медичної допомоги Хорватії цікавить багатьох молодих лікарів, проте відсутність у них достатнього досвіду та недостатній рівень підготовки потребує ґрунтовного вивчення медицини катастроф [11].

В обов'язки сімейного лікаря входить готовність попереджувати НС для системи охорони здоров'я в межах його професійної компетенції, що включає у себе проведення протиепідемічних та санітарно-гігієнічних заходів, які спрямовані на профілактику виникнення епідемій. Для того, щоб лікар загальної практики – сімейної медицини міг продемонструвати цілковиту готовність до надання допомоги при виникненні НС, необхідне регулярне проведення тематичних занять у межах післядипломної освіти.

Таким чином, вважається необхідним безперервне постійне навчання (БПН) та закріплення практичних навичок лікарями загальної практики – сімейної медицини [5]. Для цього щонайкраще підходить метод симуляційного навчання, що за допомогою різних манекенів та тренажерів, комп'ютерного та віртуального моделювання багатоманітних клінічних випадків, готує до ситуацій, які можуть бути під час практичної діяльності.

Виходячи з досвіду надання ЕМД під час військових дій на території України, стає цілком очевидно важливість своєчасного та безпомилкового надання ЕМД усіма лікарями, незалежно від їх первинної спеціалізації.

### ВИСНОВКИ

Цілком усвідомлюючи важливість лікарів первинної ланки бути готовими до надання медичної допомоги у випадках НС, головними висновками є наступні:

1. Важко переоцінити додипломну підготовку лікарів загальної практики – сімейної медицини, яка обов'язково повинна розпочинатись під час навчання.

2. У зв'язку зі збільшенням випадків НС підвищується і потреба у підготовці як лікарів загальної практики – сімейної медицини, так й інших фахівців первинної ланки.

3. Методи БПН є найбільш придатними для закріплення теоретичних знань та практичних навичок для постійної готовності надавати якісну медичну допомогу при виникненні НС. Перспективи подальших досліджень направлені на покращення рівня лікарів первинної ланки надавати якісну медичну допомогу при виникненні НС.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Актуальні питання медицини невідкладних станів у практиці сімейного лікаря / під ред. Ю. В. Вороненко. – К., 2016. – С. 122.

2. Актуальні питання медицини катастроф у практиці сімейного лікаря / під ред. Ю. В. Вороненко. – К., 2017. – С. 286.

3. Про екстрену медичну допомогу : наказ МОЗ України № 2179 від 24.09.2020 р. [Електронний ресурс] Режим доступу до журн. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1192-20#Text>.

4. Ткаченко В. І. Історія розвитку та сучасний стан первинної медичної допомоги за кордоном та в Україні, нормативно-правова база впровадження сімейної медицини в Україні / В. І. Ткаченко // Сімейна медицина. – 2015. – № 3. – С. 12–16

5. Роцін Г. Г. Роль сімейного лікаря в системі медицини катастроф / Г. Г. Роцін, І. Й. Сличко // Додаток до журналу Сімейна медицина. – 2017. – № 1–2. – С. 20.

6. Підходи до підготовки сімейних лікарів в Україні та країнах Європи / Ю. В. Вороненко, О. Г. Шекера, В. І. Ткаченко, Н. В. Медведовська, В. В. Краснов // Український медичний часопис. – 2014. – № 3. – С. 116–120.

7. Шекера О. Г. Розроблення компетентнісної моделі лікаря загальної практики – сімейного лікаря / О. Г. Шекера, В. В. Краснов // Сімейна медицина. – 2013. – № 6. – С. 21–23.

8. Печиборщ В. П. Медичний захист населення в надзвичайних ситуаціях в єдиній державній системі цивільного захисту: Керівництво / В. П. Печиборщ. – 2019. – С. 425.

9. Кочін І. В. Ключові питання викладання предмета «медицина катастроф» у системі післядипломної підготовки лікарів / І. В. Кочін, О. М. Акулова, П. І. Сидоренко // Медична освіта. – 2012. – № 4. – С. 82–84.

10. Lauren W. Disaster Training in 24 Hours: Evaluation of a Novel Medical Student Curriculum in Disaster Medicine /

W. Lauren // J. Emerg Med. – 2018. – No. 54 (3). – P. 348–353.

11. Pekez-Pavliško T. A Questionnaire Study on the Attitudes and Previous Experience of Croatian Family Physicians toward their Preparedness for Disaster Management / T. Pekez-Pavliško, M. Račić, D. Jurišić // Bull. Emerg. Trauma. – 2018. – No. 6 (2). – С. 162–168.

12. Bagatell S. The elite code grey team: a new model for residency preparedness and training in advance of a disaster / S. Bagatell, J. Wiese // Am. J. Med. Sci. – 2008. – No. 336 (2). – P. 174–178.

13. Freedy J. R. Disaster-related physical and mental health: a role for the family physician / J. R. Freedy, W. M. Simpson, J. R. Freedy // Am. Fam. Physician. – 2007. – No. 75 (6). – P. 841–846.

14. Ragazzoni L. A nationwide peer-assisted learning program in disaster medicine for medical students / L. Ragazzoni, A. Conti, M. Dell'Aringa [et al.] // Eur. J. Emerg. Med. – 2020. – Vol. 27, No. 4. – P. 290–297. DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000668

15. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації екстреної медичної допомоги : наказ України від 06.06.2019 № 1269 [Електронний ресурс] Режим доступу до журн. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1269282-19#Text>.

16. Core competencies for disaster medicine and public health / L. Walsh, I. Subbarao, K. Gebbie [et al.] // Disaster Med. Public Health Prep. – 2012. – Vol. 6, No. 1. – P. 44–52. DOI: 10.1001/dmp.2012.4.

#### REFERENCES

1. Voronenko YuV, Shekera OH, Zozulya IS. Current issues of emergency medicine in the practice of family medicine. Kyiv: Zaslavsky A.Yu.; 2016. Ukrainian.

2. Voronenko YuV, Shekera OH. Current issues of disaster medicine in the practice of family medicine. Kyiv: Zaslavsky A.Yu.; 2017. Ukrainian.

3. Nakaz MOZ Ukrainy № 2179 vid 24.09.2020 p. About emergency medical care. [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1192-20#Text>. in Ukrainian.

4. Tkachenko VI. [History of development and current state of primary health care abroad and in Ukraine, regulatory framework for the introduction of family medicine in Ukraine]. Simeina medytsyna. 2015;3: 12-6. Ukrainian.

5. Roschin GG, Slychko IJ. [The role of the family doctor in the system of disaster medicine]. Dodatok do zhurnala Simeina medytsyna. 2017;1(2): 20. Ukrainian.

6. Voronenko YuV, Shekera OG, Tkachenko VI, Medvedovskaya NV, Krasnov VV. [Approaches to the training of family doctors in Ukraine and European countries]. Ukrainykyi medychnyi chasopys. 2014;3(1): 116-20. Ukrainian.

7. Shekera OG, Krasnov VV. [Development of a competency model of a general practitioner - a family doctor]. Simeina medytsyna. 2013;6: 21-3. Ukrainian.

8. Pechiborsch VP. Medical protection of the population in emergencies in the unified state system of civil protection: Guide. 2019. Ukrainian.

9. Kochin IV, Akulova OM, Sydorenko PI. [Key issues of teaching the subject "disaster medicine" in the system of postgraduate training of doctors]. Medychna osvita. 2012;4: 82-4. Ukrainian.

10. Lauren W. Disaster Training in 24 Hours: Evaluation of a Novel Medical Student Curriculum in Disaster Medicine. J Emerg Med. 2018;54(3): 348-53. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.12.008

11. Pekez-Pavliško T, Račić M, Jurišić D. A Questionnaire Study on the Attitudes and Previous Experience of Croatian Family Physicians toward their Preparedness for Disaster Management. Bull. Emerg. Trauma. 2018;6(2): 162-8. DOI: 10.29252/beat-060211

12. Bagatell S, Wiese J. The elite code grey team: a new model for residency preparedness and training in advance of a disaster. Am J Med Sci. 2008;336(2): 174-8. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318180f60e

13. Freedy JR, Simpson WM, Freedy JR. Disaster-related physical and mental health: a role for the family physician. Am. Fam. Physician. 2007;75(6): 841-6.

14. Ragazzoni L, Conti A, Dell'Aringa L. A nationwide peer-assisted learning program in disaster medicine for medical students. Eur J Emerg Med. 2020;27(4): 290-7. DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000668

15. On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of emergency medical care: Order of Ukraine of 06.06.2019 No. 1269 [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1269282-19#Text> [in Ukrainian].

16. Walsh L, Subbarao I, Gebbie K, Schor KW, Lyznicki J, Strauss-Riggs K, et al. Core competencies for disaster medicine and public health. Disaster Med Public Health Prep. 2012;6(1): 44-52. DOI: 10.1001/dmp.2012.4.

УДК 61:111"652"  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12720

У. О. Наумова, В. Д. Дідух, Л. В. Наумова, Л. С. Мілевська-Вовчук

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

## ФІЛОСОФСЬКІ ЗАСАДИ АНТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ

### Філософські засади античної медицини

У. О. Наумова, В. Д. Дідух, Л. В. Наумова,  
Л. С. Мілевська-Вовчук

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

**Резюме.** У статті розглянуто філософські засади античної медицини з кінця VII ст. до н. е. до початку VI ст. н. е. На зорі свого зародження антична медицина була тісно пов'язана з філософським знанням. Багато мислителів не лише вирішували філософські проблеми, а й займалися медичною практикою, зокрема Гален, Герафіл, Геракліт, Ерасістрат, Піфагор, Філолай, Емпедокл, Алкмеон, Діоген. Медичну освіту мав також і Аристотель.

**Мета дослідження** – розширити та поглибити знання з основ античної медицини, а також надихнути та мотивувати сучасних лікарів до індивідуально-орієнтованого підходу в роботі з кожним пацієнтом.

**Матеріали і методи.** За допомогою пошукових баз даних мережі «Інтернет» здійснено огляд та аналіз матеріалів про античну медицину та роль філософії у її становленні.

**Результати.** Внесок античних філософів і медиків – греків і римлян – у духовну скарбницю людства не можливо переоцінити. Гіппократ вважав, що вкрай необхідним є «спостереження біля ліжка хворого», бо один лише досвід «обманливий». Він підкреслював необхідність, хоча одночасно і складність, міркування, тобто участі розуму, мислення в постановці діагнозу хвороби. Гіппократ писав: «Життя коротке, шлях мистецтва довгий, зручний випадок скороминучий, досвід обманливий, міркування складне.» Лише дослідивши взаємопроникнення душі й тіла, можна розраховувати на ефективність лікування. Горацій пропонував визначати душевне здоров'я як стан, при якому людина задоволена собою, правильно ставиться до інших і здатна протистояти життєвим негараздам. Аристотель слідував принципу, що душу від тіла відокремити не можна, отже, якщо у людини здорове тіло, у неї здорова й душа. Філософ поєднував поняття фізичного і психічного здоров'я. Перефразовуючи Ньютона, скажемо: якщо ми бачимо далі, ніж вони, це тому, що ми стояли на їхніх плечах.

**Висновки.** Процес історії становлення та розвитку філософії і медицини нерозривно пов'язаний із загальною історією людства й науки. Прогрес медицини безумовно безпосередньо впливає на життя кожного з нас зокрема та суспільства загалом, та має таку

### Philosophical principles of ancient medicine

U. O. Naumova, V. D. Didukh, L. V. Naumova,  
L. S. Milevska-Vovchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: naumova\_ulyole@tdmu.edu.ua

**Summary.** The article describes the philosophical principles of ancient medicine from the end of VII century B.C. to the beginning of VI century A.D. At the beginning the ancient medicine was closely linked to philosophical knowledge. Many personalities not only solved philosophical problems, but also were engaged in medical practice. Doctors and philosophers were: Galen, Heraphilus, Heraclitus, Erasistratus, Pythagoras, Philolaus, Empedocles, Alcmaeon, Diogenes. Aristotle also had a medical education.

**The aim of the study** – to expand and deepen the knowledge of the basics of ancient medicine, as well as to inspire and motivate modern physicians to an individual-oriented approach to every patient.

**Materials and Methods.** Based on the Internet searching data bases, a review and analysis of materials about ancient medicine and the role of philosophy in its development has been made.

**Results.** The contribution of ancient philosophers and physicians – Greeks and Romans – in the spiritual treasury of humankind cannot be overestimated. Hippocrates believed that "observation at the patient's bedside" was extremely necessary, because experience alone was "deceptive." He emphasized the need, although, complexity, at the same time of reasoning, the participation of the mind, thinking in the process of putting diagnosis of the disease. Hippocrates wrote: "Life is short, the path of art is long, a convenient case is fleeting, the experience is deceptive, and reasoning is difficult." Only by studying the interpenetration of soul and body, you can count on the effectiveness of treatment. Horace suggested defining mental health as a state in which a person is satisfied with himself, treats others correctly and is able to withstand life's troubles. Aristotle followed the principle that the soul cannot be separated from the body, so if a person has a healthy body, he has a healthy soul. The philosopher combined the concepts of physical and mental health. To paraphrase Newton, if we see further than they do, it is because we are standing on their shoulders.

**Conclusions.** The process of history formation and development of philosophy and medicine is inextricably linked with the general history of humankind and science. The progress of medicine certainly directly affects the life of each of us in particular and society in general, and has

©У. О. Наумова та ін., 2022

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

Вісник медичних і біологічних досліджень  
Bulletin of Medical and Biological Research

1(11), 2022

соціальну вагу, що не брати його до уваги, аналізуючи розвиток суспільства та його перспективи, просто неможливо.

**Ключові слова:** антична медицина; філософія; медична освіта; природа людини; давня Греція.

### ВСТУП

Антична філософія – це сукупність філософських учень, які розвивалися в древньогрецькому і древньоримському суспільствах з кінця VII ст. до н. е. до початку VI ст. н. е. Філософія, як писав Бертран Рассел, є чимось проміжним між теологією і наукою. Все визначене знання належить науці; всі догми, оскільки вони виходять за межі визначеного знання, належать теології. Але між теологією і наукою знаходиться Нічийна Земля, відкрита для нападок із обох боків; ця Нічийна Земля і є філософія. Мабуть, так можна сказати і про античну медицину.

На зорі свого зародження антична медицина була тісно пов'язана із філософським знанням. Багато мислителів не лише вирішували філософські проблеми, а й займалися медичною практикою, зокрема Гален, Герафіл, Геракліт, Ерасістрат, Піфагор, Філолай, Емпедокл, Алкмеон, Діоген. Медичну освіту мав також і Аристотель. Пізнаючи картину світу, філософи вивчали природу людини, причини її хвороб, взаємозв'язок душі й тіла. Внесок античних філософів і медиків – греків і римлян – у духовну скарбницю людства не можливо переоцінити. Перекладаючи Ньютона, скажемо: якщо ми бачимо далі, ніж вони, це тому, що ми стояли на їхніх плечах.

**Метою дослідження** було розширити та поглибити знання з основ античної медицини, а також надихнути та мотивувати сучасних лікарів до індивідуально-орієнтованого підходу в роботі з кожним пацієнтом.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

За допомогою пошукових баз даних мережі «Інтернет» здійснено огляд та аналіз матеріалів про античну медицину та роль філософії у її становленні.

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Важливі відомості про методи лікування в античній Греції донесли до нас поеми «Іліада» та «Одісея», приписувані Гомеру. Автор підкреслював роль та значення лікаря у суспільстві: «Вмілий бо лікар один від людей багатьох є вартніший – виийме стрілу і вигойними ліками рану посипле».

Серед найвизначніших постатей у медицині античності – Гіппократ (460–377(356) рр. до н. е.) та Гален (бл. 130–210 р. н. е.).

Спершу Гіппократ був лікарем і жерцем, що було в ті часи звичайним явищем. Та він став першим,

*such a social significance that it is simply impossible not to consider it when analyzing the development of society and its prospects.*

**Key words:** ancient medicine; philosophy; medical education; human nature; ancient Greece.

хто розділив ці два види діяльності. І це стало не лише важливим кроком на шляху формування сфери медичної діяльності, але і необхідним чинником подальшого становлення лікаря-філософа.

Достовірні відомості про життя Гіппократа дуже обмежені. Близько 300 р. до н. е. всі медичні рукописи були упорядковані в Гіппократів збірник, який налічує майже 70 творів різноманітної медичної тематики. Які праці написані саме ним, достеменно не відомо. Припускають, що Гіппократу належать найвидатніші роботи збірки, зокрема «Афоризми», у якій зібрані дієтичні та лікарські настанови з лікування внутрішніх хвороб, хірургії; «Прогностика» – видатний твір давньогрецькою з терапії, а також праці з хірургії: «Про переломи», «Про рани голови», «Про вправлення суглобів». У Гіппократовому збірнику описано понад 250 лікарських засобів рослинного і близько 50 тваринного походжень. До списку головних робіт відносяться також етичні твори: «Клятва», «Закон», «Про лікаря», «Про благопристойну поведінку», «Настанови».

Лікар у своїй діяльності, стверджував Гіппократ, повинен виходити із розуміння природи як цілого, макрокосмосу, тобто всесвіту, а також мікрокосмосу, людини, якщо він хоче збагнути природу людини, її тіло і душу. Всупереч деяким лікарям і філософам, які вважали, що перш ніж вивчати медицину, треба встановити, що являє собою природа людини взагалі, стверджував, що «чітке пізнання природи запозичується не звідкілясь, а лише з медичного мистецтва». У Гіппократа «медицина – це мистецтво йти за цілющою дією природи... У будові людського тіла усяке порушення порядку веде до зміни рівноваги, що руйнує незримую гармонію» [1].

Визначивши ознаки здорового стану організму, лікар повинен розпізнати і його протилежність – хворобу, лише так він здатний знайти шлях до повернення здоров'я, а філософ здійснює «терапію душі», бо його завдання – повернення здоров'я душі [2].

Платон відзначав, не можна зрозуміти природу тіла чи природу душі, «не осягнувши природу цілого». При цьому Платон посилається на Гіппократа, який застосовував цей принцип до пізнання людського тіла. А цілісність людини – це функціонуюча єдність тіла і душі.

Гіппократ вважав, що вкрай необхідним є «спостереження біля ліжка хворого», бо один лише досвід «обманливий». Він підкреслював необхідність, хоча одночасно і складність, міркування, тобто учас-

ті розуму, мислення в постановці діагнозу хвороби. Гіппократ писав: «Життя коротке, шлях мистецтва довгий, зручний випадок скороминучий, досвід обманливий, міркування складне.»

Лише дослідивши взаємопроникнення душі й тіла, можна розраховувати на ефективність лікування. Свою думку про їхній взаємозв'язок сказав і Сократ: «Не можна лікувати окремо тіло, не лікуючи душу».

Гіппократ застосував у медицині положення Демократа про те, що людину «творить» природа, що її оточує. Він виділив чотири типи людей, які відрізняються тілобудовою і темпераментом. Походження цих чотирьох типів він пов'язує із чотирма частинами світу: Схід, Захід, Північ і Південь. Із ними Гіппократ поєднує чотири протилежні властивості природи: сухе, вологе, холодне і тепле, які й «творюють» природу самої людини.

За Гіппократом, життя організму визначається чотирма соками (влагами, рідинами): кров, слиз (флегма), жовч жовта й жовч чорна. Кожному із чотирьох соків відповідає певний «темперамент»: крові – сангвінічний, слизу (флегмі) – флегматичний, жовтій жовчі – холеричний, чорній жовчі – меланхолійний. Темперамент кожної людини визначається перевагою в нього відповідного соку.

Гіппократ вказував: «Слід перенести мудрість (філософію) в медицину, а медицину в мудрість (філософію)». Іншими словами, необхідне тісне поєднання теорії і практики.

Яскравий слід у медицині античності залишив Гален, який систематизував біологічні й медичні знання свого часу. Він написав більше 400 трактатів. У своїх поглядах на природу організму Гален дотримувався вчення Гіппократа і гуморальної теорії виникнення хвороб. Він повчав, що стан здоров'я людини залежить від збалансованості в організмі соків чи гуморів і їхніх якостей. І лише при правильному співвідношенні цих соків в організмі, людина буде здорова, вважаючи, що всі процеси у тілі людини породжує душа, яка міститься у крові й що живі істоти не могли виникати як наслідок випадкового зчеплення атомів, як вважали Епікур, Асклепід, Лукрецій, а їхню появу на світ породив «Вселенський розум», який пронизує увесь всесвіт [3].

Гален описав симптоми захворювань більшості органів людини, зокрема докладно описав очні хвороби, дав ряд практичних порад із лікувальної гімнастики, описував, як треба ставити п'явки, прикладати компреси, оперувати рани. І саме Гален першим впровадив у практику медицини експеримент, дослідивши функцію легень та механізм дихання, приділивши велике значення дієтотерапії та профілактиці захворювань. [3].

Рецепти Галена на порошки, пігулки, настої, відвари, збори, розчини, мікстури, примочки, комп-

реси, мазі, витяжки, хоча й у дещо видозміненому вигляді застосовуються і до тепер. Він – автор першого систематизованого підручника з косметики, виділив окремо косметику з метою маскування косметичних недоліків (тобто грим) і косметику для збереження природної краси.

Саме Гален розробив рецептуру вживаного дотепер косметичного засобу «Кольдкрем», що складається з ефірного масла, воску й рожевої води. Відкриття та помилкові судження Галена визначили розвиток західної медицини на подальших 15 століть.

Горацій пропонував визначати душевне здоров'я як стан, при якому людина задоволена собою, правильно ставиться до інших і здатна протистояти життєвим негараздам [4]. Аристотель слідував принципу, що душу від тіла відокремити не можна, отже, якщо у людини здорове тіло, у неї здорова і душа. Філософ поєднував поняття фізичного і психічного здоров'я. Він вважав, що підтримка цих станів є найвищою професійністю самої людини і лікаря [5].

А ось які поради і настанови стосовно ставлення до хвороби і лікування дає римський філософ і письменник Луцій Анней Сенека (бл. 4 до н. е. – 65 н. е.) своєму братові Луцілію (ЛИСТ LXXVIII).

«Сенека вітає свого Луцілія!

Те, що страждаєш на частий нежить і напади легкої лихоманки, – а це буває, коли запущений нежить переходить у звичку, – мені прикро чути ще й тому, що я сам колись був у такому стані. Спочатку я цим нехтував: молодість стійка до всяких недомагань і зухвало поводить з хворобою. Потім я таки піддався недужі; здавалося, що й сам до останку спливу з тим нежитем, – висох, як скіпка. Не раз поривався накласти на себе руки, але зупиняла думка про старість батька, що тільки й жив любов'ю до мене. Я думав не про те, наскільки мужньо зможу піти з життя, як про те, наскільки мало залишиться у нього мужності, аби зостатися при житті. От я і повелів собі жити, адже іноді й продовжувати життя – справа мужності. Скажу тобі, в чому я знайшов розраду, але перед тим хочу зауважити, що власне те, чим я заспокоював себе, виявило й свою лікувальну силу. Рятівним засобом стає почесна розрада: все, що підносить дух, допомагає також тілу. Наші заняття пішли мені на здоров'я. Філософії я завдячую тим, що звівся на ноги, що видужав. Ії я зобов'язаний життям, і це – найменше з усього, чим я їй зобов'язаний. До мого одужання чимало спричинилися друзі: їхні вмовляння, бесіди, невсипуще піклування давали мені велику полегкість. Ніщо, найкращий мій Луцілію, ніщо так не підбадьорює, не допомагає хворому, як увага, яку виявляють йому друзі; ніщо так не розвіює з-перед його очей марева смерті й холодного страху. Мені здавалося, що я й не помру, коли вони залишаються жити: був певний, що житиму, хоч не з ними, та в них; складалося враження, що я не видихну дух, а

передам його друзям. Ось що додало мені бажання допомогти собі й витерпіти будь-які страждання; інакше можна було опинитися в найжалюгіднішому стані: коли втрапиш мужність померти, але не збудешся на мужність жити.

Спробуй і собі вдатися до таких засобів. Лікар припише, скільки маєш проходжуватися, скільки вправлятися; застереже від надмірної бездіяльності, до якої схиляє слабке здоров'я; порадить гучніше читати, щоб сильнішим стало дихання, чиї шляхи та вмістища ослаблені хворобою, скаже плавати в човні, щоб м'якими поштовхами розрухати свої нутроці; визначить, яку вживати їжу, вкаже, коли звернутись до вина, щоб підкріпити сили, а коли від нього відмовитись, щоб не подразнити ним горло й не викликати кашлю. Я ж дам тобі настанову, що є рятівною не тільки для тієї хвороби, а й для всього життя: зневажай смерть! Хто позбудеться страху перед нею, того вже не торкнеться жодна печаль.

Будь-яка недуга гнітить ось цими трьома чинниками: страхом перед смертю, болем тіла, перервою насолод. Про смерть сказано достатньо. Додам ось що: цей страх, по суті, не перед хворобою, а хіба

що перед самою природою. Багатьом людям саме хвороба відстрочила смерть, і те, що їм здавалось, наче вони вмирають, було для них порядком. По-мремо не тому, що хворіємо, а тому, що живемо. Так і з одужанням: ти повернувся до здоров'я – значить, не від смерті втік, а від хвороби. Та повернімося до другого чинника, що обтяжує недугу. Кожна болячка - це прикрий біль. Але ж він не постійний, ми звикаємо до нього. Коли він сягає вершини, то сягає й межі. Не буває ж так, щоб ми страждали і дуже сильно, й довго. Так уже подбала найприхильніша до нас природа, що біль створила або стерпний, або короткотривалий...» [6].

#### ВИСНОВКИ

Процес історії становлення та розвитку філософії і медицини нерозривно пов'язаний із загальною історією людства й науки. Прогрес медицини безумовно безпосередньо впливає на життя кожного з нас зокрема та суспільства загалом, та має таку соціальну вагу, що не брати його до уваги, аналізуючи розвиток суспільства та його перспективи, просто неможливо.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Солопова М. А. Vita brevis: к толкованию первого афоризма Гипократа // Философский журнал. – 2012. – №1 (8). – С. 5–25.
2. Zuskin E. Ancient medicine--a review / E. Zuskin, J. Lipozencić, J. Pucarín-Cvetković [et al.] // Acta Dermatovenerol. Croat. – 2008. – Vol. 16 (3). – P. 149–157. PMID: 18812066.
3. Прольгина И. В. Трактат Галена DE INDOLENTIA в контексте моральной философии / И. В. Прольгина // Философский журнал. – 2018. – № 11 (4). – С. 173.

4. Выдающиеся имена в мировой медицине – Great names in the World History / Г. Е. Аронов, А. А. Грандо, М. Б. Мирский. – К. : РИА «Триумф», 2002. – 495 с.

5. Фоменко Людмила. Феномен лікаря в античній філософії / Людмила Фоменко // Проблеми гуманітарних наук : зб. наук. праць ДДПУ імені Івана Франка. Філософія. – 2018. – № 31. – С. 118–134.

6. Сенека. Моральні листи до Луцилія / переклад Андрія Содомори. – Львів : Априорі, 2007. – С.139–145.

#### REFERENCES

1. Solopova MA. [Vita brevis: to the interpretation of the first aphorism of Hippocrates]. Philosophical Journal. 2012,1(8): 5-25. Russian.
2. Zuskin E, Lipozencić J, Pucarín-Cvetković J, Mustajbegović J, Schachter N, Mucić-Pucić B, Neralić-Meniga I. Ancient medicine--a review. Acta Dermatovenerol Croat. 2008;16(3): 149-57. PMID: 18812066.
3. Prolygina IV. [Galen's treatise DE INDOLENTIA in the context of moral philosophy]. Philosophical Journal. 2018,11;4: 173. Russian.
4. Aronov GE, Grando AA, Mirsky MB, Sorokina TS,

Shilinis YuA. Outstanding names in world medicine – Great names in the World History. [Выдающиеся имена в мировой медицине] Ed. prof. Grando AA. Kiev: RIA "Triumph", 2002:495. Russian.

5. Lyudmila Fomenko. [The phenomenon of the doctor in ancient philosophy. Problems of the humanities]. Collection of scientific works of Ivan Franko State Pedagogical University Issue 31. Philosophy 2013;118-34. Ukrainian.

6. Seneca. Moral letters to Lucilius. [Моральні листи до Луцилія] Translated by Andrew Sodomora. Lviv. Apriori, 2007: 139-45. Ukrainian.

УДК 618.3/4:616.98:578.834.1  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12981

А. В. Бойчук, С. О. Берегуляк, О. О. Берегуляк, Ю. Б. Якимчук

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

## СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ SARS-COV-2 НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ

Статистичний аналіз впливу SARS-COV-2 на перебіг вагітності та пологів

А. В. Бойчук, С. О. Берегуляк, О. О. Берегуляк,  
Ю. Б. Якимчук

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

**Резюме.** Відомо, що вагітність підвищує ризик акушерських та неонатальних наслідків при багатьох вірусних ускладненнях. COVID-19, згідно з даними ВООЗ, – захворювання, викликане інфекцією SARS-CoV-2. Коронавірусна хвороба в 2019 р., спричинена тяжким гострим респіраторним синдромом, поширилась стрімко в усьому світі й набула характеру пандемії. Сьогодні активно вивчаються дані про вплив цього захворювання на перебіг вагітності та розвиток можливих ускладнень для плода.

**Мета дослідження** – вивчити вплив захворюваності на SARS-CoV-2 у вагітних на подальший перебіг вагітності та пологів. Провести порівняльний аналіз частоти розвитку даних ускладнень у жінок, які перехворіли на SARS-CoV-2, із середньостатистичними показниками в перинатальному центрі КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня (ТКМЛ) № 2».

**Матеріали і методи.** Проаналізовано архівну медичну документацію історій вагітності та пологів (форма № 096/о) в 33 породіль, які народжували в перинатальному центрі КНП «ТКМЛ № 2» за 2021–2022 рр., та хворіли під час даної вагітності на коронавірус SARS-CoV-2. Вивчено частоту розвитку ускладнень вагітності та пологів у даної групи, порівняно з середньостатистичними показниками по даному пологовому центрі за 2021 р., які вираховували на 2218 пологів, що відбулись за цей період.

**Результати.** Результати показали, що у породіль, які під час вагітності перехворіли на коронавірус SARS-CoV-2, відмічалось зростання частоти ускладнень вагітності та пологів порівняно із середньостатистичною групою. Так, у досліджуваній групі жінок після захворювання на коронавірус, частота ускладнень вагітності складала (порівняно з середньостатистичною): дисфункції плаценти – 75,7 % (33,6 %), прояви гестозу – 51,5 % (24,3 %), патологія кількості вод – 27,2 % (18,5 %), інфекції сечостатевої системи – 15,1 % (8,8 %). Також достовірно зростала частота ускладнень перебігу пологів у групі жінок, які перехворіли на коронавірус SARS-CoV-2. Так, у цій групі кількість фізіологічних пологів склала 45 % (при середньостатистичному показнику 51%),

©А. В. Бойчук та ін., 2022

Statistical analysis of the SARS-CoV-2 effect on the gestation and childbirth course

A. V. Boychuk, S. O. Berehulyak, O. O. Berehulyak,  
Y. B. Yakumchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: sofiaberegulyak@ukr.net

**Summary.** Pregnancy is known to increase the risk of obstetric and neonatal sequelae in many viral complications. COVID-19, according to the WHO, is a disease caused by SARS-CoV-2 infection. Coronavirus disease in 2019, caused by severe acute respiratory syndrome, has spread rapidly around the world and has become a pandemic. Today, data on the impact of this disease on pregnancy and the development of possible complications for the fetus are being actively studied.

**The aim of the study** – to learn the effect of SARS-CoV-2 in pregnant women on the subsequent gestation and childbirth course; to conduct a comparative analysis of the incidence of these complications with the overall average for the Perinatal Center "MUNICIPAL NON-PROFIT ENTERPRISE "TERNOPIL MUNICIPAL CITY HOSPITAL No. 2".

**Materials and Methods.** The archived medical records including pregnancy and childbirth record form No. 096/o were analyzed in 33 parturient women, who labored in the Perinatal Center "MUNICIPAL NON-PROFIT ENTERPRISE "TERNOPIL MUNICIPAL CITY HOSPITAL No.2" in 2021–2022 and had SARS-CoV-2 coronavirus during this pregnancy. The incidence of pregnancy and childbirth complications in this group was analyzed in comparison with the overall average for this maternity hospital in 2021. The overall average for the Perinatal Center "MUNICIPAL NON-PROFIT ENTERPRISE "TERNOPIL MUNICIPAL CITY HOSPITAL No.2" for 2021 was calculated for 2218 childbirths that took place during this period.

**Results.** The results showed that there was an increase in the incidence of pregnancy and childbirth complications in parturient women who had SARS-CoV-2 coronavirus during pregnancy compared with the average group. Thus, in the study group of women after coronavirus disease, the incidence of pregnancy complications was (compared to the average): placental dysfunction – 75.7 % (33.6 %), gestational toxicosis development – 51.5 % (24.3 %), abnormal amniotic fluid volume – 27.2 % (18.5 %), urinary tract infections – 15.1 % (8.8 %). The incidence of childbirth complications in the group of women who had SARS-CoV-2 coronavirus also increased significantly. Thus, in this group of women the number

кількість кесаревих розтинів – 36,3 % (при середньостатистичному показнику 25,2 %), утруднені пологи та аномалії пологової діяльності виникли у 18 % жінок (при 4,4 % середньостатистичному показнику), вакуум-екстракцію застосовували у 6 % жінок (при 2,2 % у середньостатистичній групі). Серед новонароджених у групі жінок, які перехворіли на коронавірус SARS-CoV-2, зросла кількість передчасно народжених (15 %) та дітей із малою масою тіла (21,2 %).

**Висновки.** У результаті проведеного аналізу встановлено, що у породіль, які перехворіли на SARS-CoV-2, відмічено достовірно вищу частоту ускладнень вагітності та пологів порівняно із середньостатистичними показниками. Вчасна профілактика та діагностика ускладнень після SARS-CoV-2 дозволяє ефективно пролікувати та вчасно родорозрішити дану групу жінок, що має позитивні наслідки як для жінки, так і для новонародженого.

**Ключові слова:** вагітність; SARS-CoV-2-коронавірус; ускладнення вагітності та пологів; передчасні пологи; плід з малою масою тіла.

## ВСТУП

Відомо, що вагітність підвищує ризик акушерських та неонатальних наслідків при багатьох вірусних ускладненнях [1]. COVID-19, згідно даних ВООЗ, – захворювання, викликане інфекцією SARS-CoV-2 [2]. Коронавірусна хвороба в 2019 р., спричинена тяжким гострим респіраторним синдромом, поширилась стрімко в усьому світі й набула характеру пандемії [3]. Сьогодні активно вивчаються дані про вплив цього захворювання на перебіг вагітності та розвиток можливих ускладнень для плода [4, 5].

Фізіологічна вагітність викликає зміни імунної, дихальної, серцево-судинної, згортальної та видільної систем, що сприяє розвитку ускладнень у вагітних з інфекцією SARS-CoV-2 [6–10]. В умовах інфікування SARS-CoV-2 простежується синергізм різних факторів ризику тромбозу, що сприяє розвитку та ускладнює прееклампсію, дисфункцію плаценти, порушує клінічний статус плода [14–17]. Наявні також і випадки з безсимптомним інфікуванням вагітних даною інфекцією [11–13].

Світові дані про коронавірусну хворобу [13, 19], які ми отримали, є доволі обмежені й суперечливі щодо можливостей фізіологічної адаптації вагітності до умов інфікування, тяжкості гострого респіраторного синдрому та ймовірності розвитку ускладнень у вагітних [18, 20, 21].

Тому завданням було проаналізувати цей вплив на вагітність та пологи в нашому пологовому закладі.

**Мета дослідження** – вивчити вплив захворюваності на SARS-CoV-2 у вагітних на подальший перебіг вагітності та пологів. Провести порівняльний

of physiological childbirths was 45 % (with an average of 51 %), the number of cesarean sections was 36.3 % (with an average of 25.2 %), dystocia and abnormal labors occurred in 18 % of women (with an average of 4.4 %), vacuum extraction was used in 6 % of women (with 2.2 % in the average group). The number of premature babies (15 %) and low birth-weight babies (21.2 %) increased among newborns in the group of women who had SARS-CoV-2 coronavirus.

**Conclusions.** As a result of the analysis it was found that parturient women after SARS-CoV-2 had a significantly higher incidence of pregnancy and childbirth complications compared with the average. Timely prevention and diagnosis of complications after SARS-CoV-2 allows to treat effectively and perform on time delivery in this group of women and has positive consequences for both women and newborns.

**Key words:** pregnancy; SARS-CoV-2-coronavirus; pregnancy and childbirth complications; premature childbirth; low birth-weight.

аналіз частоти розвитку даних ускладнень у жінок після SARS-CoV-2 із середньостатистичними показниками в перинатальному центрі КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня (ТКМЛ) № 2».

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проаналізовано архівну медичну документацію історій вагітності та пологів (форма № 096/о) у 33 породіль (перша група), які народжували в перинатальному центрі КНП «ТМКЛ № 2» за 2021–2022 рр., та хворіли під час даної вагітності на коронавірус SARS-CoV-2. Вивчено частоту розвитку ускладнень вагітності та пологів у даної групи порівняно з середньостатистичними показниками у даному пологовому центрі за 2021 р., які вираховували на 2218 пологів, що відбулись за цей період (друга група).

Жінки досліджуваної групи перехворіли на SARS-CoV-2 у I триместрі – 6 % (2 жінки), у II триместрі – 55 % (18 жінок) та у III триместрі – 39 % (13 жінок) у легкій формі.

Обчислення результатів дослідження проводили на основі застосування стандартних систем обробки інформації Statistica.

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Результати показали, що у породіль, які під час вагітності перехворіли на коронавірус SARS-CoV-2, відмічалось зростання частоти ускладнень вагітності та пологів порівняно з середньостатистичною групою.

Так, у досліджуваній групі жінок (перша група) після захворювання на коронавірус частота ускладнень вагітності складала (порівняно із середньостатистичною другою групою): дисфункції плаценти – 75,7 % (33,6 %), прояви гестозу – 51,5 % (24,3 %),

патологія кількості вод – 27,2 % ( 18,5 %); інфекції сечостатевої системи – 15,1% (8,8 %) (рис. 1).

Серед даної групи жінок, після захворювання на коронавірус SARS-CoV-2, зростала частоти перебування на стаціонарному лікуванні з приводу ускладнень вагітності (45,5 %). Також відмічено достовірно значне зростання у даній групі анемії (15,1 %) та тромбоцитопенії вагітних (15,1 %), тоді як в середньостатистичній групі дані ускладнення були діагностовані менше як у 1% жінок.

Також достовірно зростала частота ускладнень перебігу пологів у групі жінок, які перехворіли на коронавірус SARS-CoV-2. Так, у даній групі жінок (перша група) кількість фізіологічних пологів склала 45 % (при середньостатистичному показнику в другій групі 51%), кількість кесаревих розтинів – 36,3 % (при показнику 25,2 %), утруднені пологи та аномалії пологової діяльності виникли у 18 % жінок (при 4,4 % в другій групі), вакуум-екстракцію застосовували у 6 % пацієнток (при 2,2 % в середньостатистичній другій групі) (рис. 2).

Зростання частоти дисфункції плаценти у досліджуваних жінок, які хворіли на SARS-CoV-2, призвело до збільшення частоти розвитку дистресу плода при пологах у 6 жінок (18 %). Дані жінки були родорозрішені шляхом кесаревого розтину – 12 % (4 жінки) та з використанням вакуум-екстракції – 6 % (2 жінки). Післяпологова кровотеча виникла у 3 % обстежених (1 жінка), що супроводжувалась анемією та тромбоцитопенією вагітних після коронавірусу.

Зростання ускладнень вагітності у досліджуваної групи жінок супроводжувалось збільшенням кількості передчасно народжених дітей – 15 % (при середньостатистичному показнику 4,5 %) та дітей із малою масою тіла – 21,2 % (при середньостатистичному показнику 4,1%). Серед новонароджених у групі жінок, які перехворіли на коронавірус SARS-CoV-2, зростає кількість передчасно народжених (15 %) та дітей із малою масою тіла (21,2 %).

Подальші дослідження дадуть змогу вдосконалити діагностично-лікувальний алгоритм у групі вагітних, які перехворіли на SARS-CoV-2, та по-

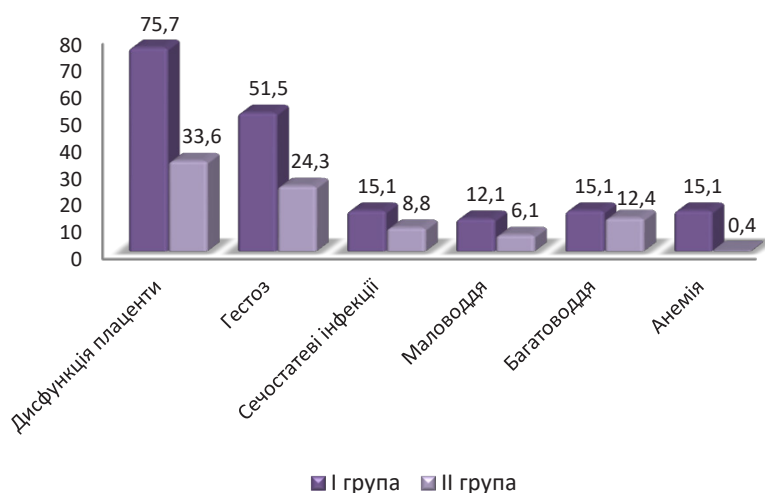


Рис. 1. Частота ускладнень вагітності у жінок досліджуваних груп, %.

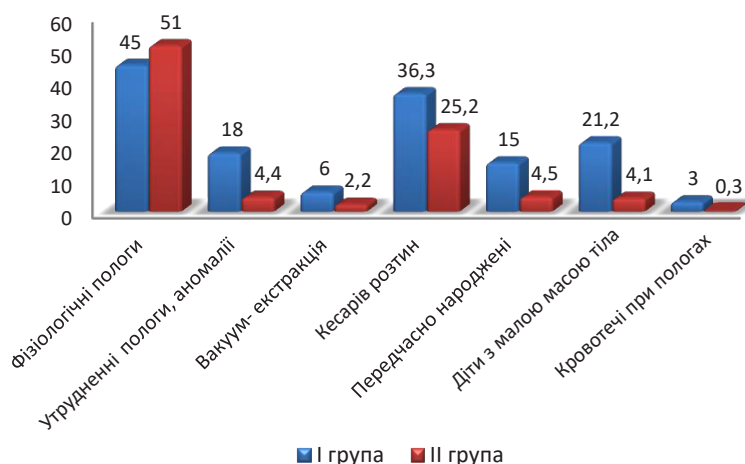


Рис. 2. Особливості родорозрішення жінок досліджуваних груп, %.

кращити стан дітей, які народились у даній групі. Особливу увагу необхідно приділити дослідженню застосування антикоагулянтної терапії при лікуванні ускладнень вагітності після захворювання на SARS-CoV-2.

### ВИСНОВКИ

У результаті проведеного аналізу встановлено, що у породіль, які перехворіли на SARS-CoV-2, відмічено достовірно вищу частоту ускладнень вагіт-

ності та пологів порівняно із середньостатистичними показниками. Тому вагітні після захворювання на коронавірус мають спостерігатись у групі підвищеного ризику з розвитку дисфункції плаценти, гестозу, патології кількості вод та інфекції сечостатевої системи, захворювань крові.

Вчасна діагностика ускладнень після SARS-CoV-2 дозволяє ефективно пролікувати та вчасно родорозрішити дану групу жінок, що має позитивні наслідки для їх життя та новонародженого.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Racicot K. Risks associated with viral infections during pregnancy / K. Racicot, G. Mor // *J. Clin. Invest.* – 2017. – Vol.127 (5). – P. 1591–1599. DOI: 10.1172/JCS87490.
- Cisnsca futures of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 24. – P. 45–51.
- Костюк О. О. Мама та дитина в умовах світової пандемії коронавірусної інфекції. Нові виклики для системи охорони здоров'я / О. О. Костюк, Є. Є. Шунько // *Український журнал перинатології і педіатрії.* – 2020. – Т. 2. – С. 17–26.
- Jianhua Chi. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and risk of vertical transmission: a systematic review. Jianhua Chi, Wenjian Gong, Qinglei Gao // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2021. – Vol. 303 (2). – P. 337–345.
- Wastnedge E. A. N. Pregnancy and COVID-19 / E. A. N. Wastnedge, R. M. Reynolds, S. R. van Boeckel // *Physiol. Rev.* – 2021. – No.101. – P. 303–318.
- MPH Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know / S. A. Rasmussen, J. S. Smulian, J. A. Lednicky [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2020. – No. 222 (5). – P. 415–426.
- Pregnancy and perinatal outcomes of women with Coronavirus disease (Covid-19) Pneumonia: a preliminary analysis / Dehan Liu, Lin Li, Xin Wu [et al.] // *AJR.* – 2020. – Vol. 215. – P. 127–132.
- Mechanisms of maternal immune tolerance during pregnancy, recent advances in research on the human placenta / J. E. Schjenken, J. M. Tolosa, J. W. Paul [et al.]. – Access mode : <https://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-research-on-the-human-placenta/mechanisms-of-maternal-immune-tolerance-during-pregnancy>.
- COVID-19: pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons / S. H. Nile, A. Nile, J. Qiu [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2020. – Vol. 53. P. 66–70.
- Veenstra van Nieuwenhoven A. L. The immunology of successful pregnancy / A. L. Veenstra van Nieuwenhoven, M. J. Heineman, M. M. Faas // *Hum. Reprod. Update.* – 2003. – Vol. 9. – P. 347–357.
- Decline of plasmacytoid dendritic cells and their subsets in normal pregnancy are related with hormones / M. Yang, L. Yang, X. Wang [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 2015. – Vol. 60. – P. 423–429.
- Progesterone and maintenance of pregnancy: is progesterone nature's immunosuppressant? / P. K. Siiteri, F. Febres, L. E. Clemens [et al.] // *Ann N Y Acad Sci* 286, 1 *Biochemical A.* – 1997. – Vol. 25. – 384–397.
- Ji H.-L. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility / H.-L. Ji, R. Zhao, S. Matalon, M. A. Matthay // *Physiol. Rev.* – 2020. Vol. 100. – P. 1065–1075.
- Burton G. J. Placental origins of chronic disease / G. J. Burton, A. L. Rowden, K. L. Thornburg // *Physiol Rev.* – 2016. – Vol. 96. – P. 1509–1565.
- Preeclampsia / B. W. J. Mol, C. T. Roberts, S. Thangaratnam [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – P. 999–1011.
- Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications / G. J. Burton, C. W. Redman, J. M. Roberts, A. Moffett // *BMJ.* – 2019. – Vol. 366. – P. 12381.
- Baergen R. N. Placental pathology in Covid-19 positive mothers: preliminary findings / R. N. Baergen, D. S. Heller // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2020. – No. 23. – P. 177–180.
- Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn / L. Dong, J. Tian, S. He [et al.] // *JAMA.* – 2020. Vol. 323. – P. 1846–1848.
- SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far / F. A. Rabi, M. S. Al Zoubi, G. A. Kasasbeh [et al.] // *Pathogens.* – 2020. – No. 9. – P. 231.
- Школьник О. С. Вплив SARS-CoV-2 на вагітність та плід / О. С. Школьник, А. М. Шлемкевич, О. М. Маланчук [та ін.] // *ВІСНИК Українська медична стоматологічна академія.* – Т. 21, вип. 2 (74). – С. 208–213.
- Рябоконь О. В. Коронавірусна хвороба у вагітних: сучасний стан питання / О. В. Рябоконь, В. В. Черкаський, Ю. Ю. Рябоконь // *Інфекційні хвороби.* – 2021. – № 1 (103). – С. 45–52.

## REFERENCES

1. Racicot K. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J Ciin Invest.* 2017;127(5): 1591-9. DOI: 10.1172/JCS87490.
2. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;24: 45-51.
3. Kostyuk OO., Shunko EE. [Mother and child in a global pandemic of coronavirus infection (New Challenges for the health care system)]. *Ukrainsky zhurnal perinatolohii i pediatrii.* 2020;2: 17-26. Ukrainian.
4. Jianhua Chi, Wenjian Gong, Qinglei Gao. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and risk of vertical transmission: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(2): 337-45.
5. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021;101: 303-18.
6. Rasmussen SA, Smulian JS, Lednický JA. MPH Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2020;222(5): 415-26.
7. Dehan Liu, Lin Li, Xin Wu. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women with Coronavirus Disease (covid-19) Pneumonia: a preliminary analysis. *AJR.* 2020;215: 127-32.
8. Schjenken JE, Tolosa JM, Paul JW. Mechanisms of maternal immune tolerance during pregnancy, recent advances in research on the human placenta. Available from: <https://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-research-on-the-human-placenta/mechanisms-of-maternal-immune-tolerance-during-pregnancy>.
9. Nile SH, Nile A, Qiu J. COVID-19: pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53: 66-70.
10. Veenstra van Nieuwenhoven AL, Heineman MJ, Faas MM. The immunology of successful pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2003;9: 347-57.
11. Yang M, Yang L, Wang X. Decline of plasmacytoid dendritic cells and their subsets in normal pregnancy are related with hormones. *J Reprod Med.* 2015;60: 423-9.
12. Siiteri PK, Febres F, Clemens LE. Progesterone and maintenance of pregnancy: is progesterone nature's immunosuppressant? *Ann N Y Acad Sci* 286, 1 *Biochemical A.* 1997; 25: 384-97.
13. Ji H-L, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiol Rev.* 2020;100: 1065-75.
14. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of chronic disease. *Physiol Rev.* 2016;96: 1509-65.
15. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S. Preeclampsia. *Lancet.* 2016; 387: 999-1011.
16. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Preeclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019;366: l2381.
17. Baergen RN, Heller DS. Placental pathology in Covid-19 positive mothers: preliminary findings. *Pediatr Dev Pathol.* 2020;23: 177-80.
18. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA.* 2020;323: 1846-848.
19. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens.* 2020;9: 231.
20. Shkolnyk OS, Shlemkevych AM, Malanchuk OM, Sharhorodska EB, Hakobian HR. [Influence of SARS-CoV-2 on pregnancy and fetus. *VISNYK Ukr med stomat akad.* 2021;2(74): 208-13. Ukrainian.
21. Riabokon OV, Cherkasky VV, Riabokon YuYu. [Coronavirus disease in pregnant women: the current state of the issue]. *Infekts khvor.* 2021;1(103): 45-52. Ukrainian.

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

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

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

Або в електронному форматі на:

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

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

СТАТТЮ викладати за такою схемою:

• УДК.

• Назва статті (українською та англійською мовами).

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

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

• Електронна адреса для листування.

• Структуроване резюме (українською та англійською мовами).

• Ключові слова (українською та англійською мовами).

**Вступ** (з абзацу).

**Мета дослідження** (з абзацу).

**Матеріали і методи** (з абзацу).

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

**Висновки** (з абзацу).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**References** (examples)

**Articles**

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

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

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

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

**Book**

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

**Conference Publications**

Vronska LV, Hroshovi TA, Demyd AYe. Researches on the development of white mulberry leaf extract technology. In: Klishch IM, Hroshovi TA, Marchyshyn SM, Fira LS, Vronska LV, Beley NM, Demchuk MB, Denys AI, Vons MB editors. Progress in Science and Technology and Manufacturing Process Optimization of Medicinal Product Creation; 6th Scientific and Practical Conference with International Participation. 2016 Nov 10-1; Ternopil (Ukraine): Ternopil State Medical University; 2016. p. 96. Ukrainian.

**Patent**

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

**РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСУ**

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

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

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

**ПОЛОЖЕННЯ ПРО АВТОРСЬКІ ПРАВА**

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

**ПОЛОЖЕННЯ ПРО КОНФІДЕНЦІЙНІСТЬ**

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

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

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

Оплату здійснюють після рецензування статті.