

МІЖРЕГІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ УПРАВЛІННЯ ПЕРСОНАЛОМ
INTERREGIONAL ACADEMY OF PERSONNEL MANAGEMENT



ISSN 2786-7153 (Print)
ISSN 2786-7161 (Online)

**СУЧАСНА МЕДИЦИНА,
ФАРМАЦІЯ
ТА ПСИХОЛОГІЧНЕ ЗДОРОВ'Я**

**MODERN MEDICINE,
PHARMACY
AND PSYCHOLOGICAL HEALTH**

**ВИПУСК 4 (18)
ISSUE 4 (18)**

2024



**Видавничий дім
«Гельветика»
2024**

**Рекомендовано до друку Вченою радою
Міжрегіональної Академії управління персоналом
(протокол № 12 від 26 грудня 2024)**

Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я / [головний редактор Н. Свиридова]. – Київ: Міжрегіональна Академія управління персоналом, 2024. – Випуск 4 (18). – 112 с.

Журнал «Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я» є науковим рецензованим медичним виданням, в якому здійснюється публікація матеріалів науковців різних рівнів у вигляді наукових статей з метою їх поширення як серед вітчизняних дослідників, так і за кордоном.

Редакційна колегія не обов'язково поділяє позицію, висловлену авторами у статтях, та не несе відповідальності за достовірність наведених даних і посилань.

До 2 вересня 2022 року видання мало назву «Психологічне здоров'я».

**Ідея створення
видання:**

Коляденко Н. В. – д-р мед. наук, доц., професор кафедри медичної психології Інституту медичних та фармацевтичних наук, Міжрегіональна Академія управління персоналом (Україна).

Головний редактор:

Свиридова Н. К. – д-р мед. наук, проф., директор Інституту медичних та фармацевтичних наук, Міжрегіональна Академія управління персоналом (Україна).

Редакційна колегія:

Бленічев І. Ф. – д-р біол. наук, проф., завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет (Україна); **Горчакова Н. О.** – д-р мед. наук, професор кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (Україна); **Головчанська О. Д.** – д-р мед. наук, доц., доцент кафедри стоматології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (Україна); **Дорошенко А. І.** – канд. фармацевт. наук, асистент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (Україна); **Дорошенко О. М.** – д-р мед. наук, проф., директор Інституту стоматології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (Україна); **Друзь О. В.** – д-р мед. наук, заслужений лікар України, начальник клініки психіатрії, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», професор кафедри медичної психології Інституту медичних та фармацевтичних наук, Міжрегіональна Академія управління персоналом (Україна); **Живаго Х. С.** – канд. мед. наук, доцент кафедри медичної психології, Міжрегіональна Академія управління персоналом (Україна); **Ільїна Т. В.** – д-р фармацевт. наук, проф., професор кафедри фармакогнозії, Київський медичний університет (Україна); **Карачевський А. Б.** – канд. мед. наук, доц., доцент кафедри загальної, дитячої, судової психіатрії і наркології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (Україна); **Кіреєв І. В.** – д-р мед. наук, проф., професор кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет (Україна); **Мальцев Д. В.** – канд. мед. наук, доц., завідувач лабораторії імунології та молекулярної біології Інституту експериментальної і клінічної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (Україна); **Михайлов Б. В.** – д-р мед. наук, проф., професор кафедри загальної, дитячої, судової психіатрії і наркології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (Україна); **Нусейр Мохамед Халед** – д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри біохімії, Йорданський університет науки і технологій (Ірбід, Йорданія); **Ольховська А. Б.** – д-р фармацевт. наук, доц., професор кафедри загальної та клінічної фармації, Міжрегіональна Академія управління персоналом (Україна); **Омельянович В. Ю.** – д-р мед. наук, проф., професор кафедри загальної, дитячої, судової психіатрії і наркології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (Україна); **Панченко О. А.** – д-р мед. наук, генеральний директор, Державний заклад «Науково-практичний медичний реабілітаційно-діагностичний центр Міністерства охорони здоров'я України» (Україна); **Свиридова Н. К.** – д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри неврології і рефлексотерапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (Україна); **Соловійов О. С.** – д-р мед. наук, д-р фармацевт. наук, проф., професор кафедри загальної і клінічної фармації Інституту медичних та фармацевтичних наук, Міжрегіональна Академія управління персоналом (Україна); **Харченко О. В.** – д-р мед. наук, професор кафедри анатомії, клінічної анатомії, оперативної хірургії, патоморфології та судової медицини Медичного інституту, Чорноморський національний університет імені Петра Могили (Україна); **Черненко І. О.** – канд. мед. наук, ординатор клініки психіатрії, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», доцент кафедри медичної психології Інституту медичних та фармацевтичних наук, Міжрегіональна Академія управління персоналом (Україна); **Черно В. С.** – д-р мед. наук, проф., професор кафедри анатомії, клінічної анатомії, оперативної хірургії, патоморфології та судової медицини Медичного інституту, Чорноморський національний університет імені Петра Могили (Україна); **Чопчик В. Д.** – д-р мед. наук, доц., професор кафедри стоматології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (Україна).

*Реєстрація суб'єкта у сфері друкованих медіа: Рішення Національної ради України
з питань телебачення і радіомовлення № 1173 від 11.04.2024 року.*

«Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я» включено до Переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») відповідно до Наказу МОН України № 530 від 6 червня 2022 року (додаток 2), Наказу МОН України № 1166 від 23 грудня 2022 року (додаток 3) та Наказу МОН України № 491 від 27 квітня 2023 року (додаток 3). Спеціальності: 225 – Медична психологія, 226 – Фармація, промислова фармація, 221 – Стоматологія, 222 – Медицина.

Усі електронні версії статей журналу оприлюднюються на офіційній сторінці видання
<http://journals.maup.com.ua/index.php/psych-health>

Статті у виданні перевірені на наявність плагіату за допомогою програмного забезпечення
StrikePlagiarism.com від польської компанії Plagiat.pl.

**Recommended for publication
by Interregional Academy of Personnel Management
(Minutes No. 12 dated 26.12.2024)**

Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health / [chief editor N. Svyrydova]. – Kyiv: Interregional Academy of Personnel Management, 2024. – Issue 4 (18). – 112 p.

Journal «Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health» is a peer-reviewed scientific medical edition, which publishes materials of scientists of various levels in the form of scientific articles for the purpose of their dissemination both among domestic researchers and abroad.

Editorial board do not necessarily reflect the position expressed by the authors of articles, and are not responsible for the accuracy of the data and references.

Until September 2, 2022, the journal had a name “Psychological Health”.

The idea of creating edition:

Nina Koliadenko – Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor at the Department of Medical Psychology of the Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Interregional Academy of Personnel Management (Ukraine).

Chief editor:

Svyrydova N. K. – Doctor of Medicine, Professor, acting Director of the Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Interregional Academy of Personnel Management (Ukraine).

Editorial Board:

Ihor Bielenichev – Doctor of Biology, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Ukraine); **Nadiia Horchakova** – Doctor of Medicine, Professor at the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University (Ukraine); **Oleksandra Holovchanska** – Doctor of Medicine, Associate Professor, Senior Lecturer at the Department of Dentistry, Bogomolets National Medical University (Ukraine); **Anna Doroshenko** – PhD in Pharmacy, Assistant at Pharmacology Department, Bogomolets National Medical University (Ukraine); **Olena Doroshenko** – Doctor of Medicine, Professor, Director of the Institute of Dentistry, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Ukraine); **Oleh Druz** – Doctor of Medicine, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Psychiatry Clinic, National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital», Professor at the Department of Medical Psychology, Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Interregional Academy of Personnel Management (Ukraine); **Khrystyna Zhyvaho** – Doctor of Medicine, Associate Professor of the Department of Medical Psychology, Higher educational institution "Interregional Academy of Personnel Management" (Ukraine); **Tetiana Iliina** – Doctor of Pharmacy, Professor, Professor at the Department of Pharmacognosy, Kyiv Medical University (Ukraine); **Andrii Karachevskiy** – PhD in Medicine, Associate Professor, Senior Lecturer at the Department of General, Child, Forensic Psychiatry and Narcology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Ukraine); **Igor Kireyev** – Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy (Ukraine); **Dmytro Maltsev** – PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Laboratory of Immunology and Molecular Biology of the Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University (Ukraine); **Borys Mykhailov** – Doctor of Medicine, Professor, Professor at the Department of General, Child, Forensic Psychiatry and Narcology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Ukraine); **Mohamad Nusier Khalid Ibrahim** – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Biochemistry, Jordan University of Science and Technology (Irbid, Jordan); **Anzhela Olkhovska** – Doctor of Pharmacy, Associate Professor, Professor at the Department of General and Clinical Pharmacy, Interregional Academy of Personnel Management (Ukraine); **Oleg Panchenko** – Doctor of Medicine, Professor, General director, State Institution "Scientific and Practical Medical Rehabilitation and Diagnostic Center the Ministry of Health Care of Ukraine" (Ukraine); **Nataliia Svyrydova** – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Neurology and Reflexotherapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Ukraine); **Vitalii Omelianovych** – Doctor of Medicine, Professor, Professor at the Department of General, Child, Forensic Psychiatry and Narcology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Ukraine); **Oleksii Soloviov** – Doctor of Medicine, Doctor of Pharmacy, Professor, Professor at the Department of General and Clinical Pharmacy of the Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Interregional Academy of Personnel Management (Ukraine); **Oleksandr Kharchenko** – Doctor of Medicine, Professor at the Department of Anatomy, Clinical Anatomy, Operative Surgery, Anatomic Pathology and Forensic Medicine of the Medical Institute, Petro Mohyla Black Sea National University (Ukraine); **Inna Chernenko** – PhD in Medicine, Resident of the Psychiatry Clinic, National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital», Senior Lecturer at the Department of Medical Psychology, Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Interregional Academy of Personnel Management (Ukraine); **Valerii Chernov** – Doctor of Medicine, Professor, Professor at the Department of Anatomy, Clinical Anatomy, Operative Surgery, Anatomic Pathology and Forensic Medicine of the Medical Institute, Petro Mohyla Black Sea National University (Ukraine); **Vitalii Chopchyk** – Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor at the Department of Dentistry, Bogomolets National Medical University (Ukraine).

*Registration of Print media entity: Decision of the National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine:
Decision No. 1173 as of 11.04.2024.*

The journal “Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health” is included in the List of scientific professional periodicals of Ukraine (category B) according to the Order of the MES of Ukraine № 530 (Annex 2) dated 06.06.2022, Order of MES of Ukraine No. 1166 (Annex 3) dated 23.12.2022, Order of MES of Ukraine No. 491 (Annex 3) dated 27.04.2023. Specialities: 225 – Medical psychology, 226 – Pharmacy, 221 – Stomatology, 222 – Medicine.

All electronic versions of articles in the collection are available on the official website edition
<http://journals.maup.com.ua/index.php/psych-health>

The articles were checked for plagiarism using the software
StrikePlagiarism.com developed by the Polish company Plagiat.pl.

ЗМІСТ

МЕДИЦИНА

Дмитро АНДРЕЙЧЕНКО, Олександр КАЛЬБУС ПРОГНОЗУВАННЯ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ	8
Дмитро БОНДАРЕЦЬ, Костянтин РУДЕНКО ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ВАКЦИНАЦІЇ ВІД COVID-19 НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ	16
Юлія БУКРЕЄВА, Олександр КАЛЬБУС ТРИВОЖНІ ТА ДЕПРЕСИВНІ РОЗЛАДИ У ПАЦІЄНТІВ НА ХРОНІЧНУ МІГРЕНЬ ТА ХРОНІЧНИЙ ГОЛОВНИЙ БІЛЬ НАПРУГИ.....	21
Федір ГЛАДКИХ, Тетяна ЛЯДОВА, Микола ЧИЖ, Марія МАТВЄЄНКО, Роман КОМОРОВСЬКИЙ ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЦЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ ТА КРІОЕКСТРАКТУ СЕЛЕЗІНКИ НА МОДЕЛІ АУТОІМУННОГО МІОКАРДИТУ ЗА ДАНИМИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.....	27
Андрій ДОМАНСЬКИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ПЕРЕЛОМАМИ ГОЛІВКИ ПРОМЕНЕВОЇ КІСТКИ.....	37
Олег ЖУРБА АНАЛІЗ ФРАКЦІЇ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЯК ПРЕДИКТОРА РОЗВИТКУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ АОРТКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ.....	43
Світлана МАЛИК, Леся ЖЕЛІБА, Яна МЕДРАЖЕВСЬКА, Леся ФІК, Катерина ДЕМ'ЯНОВА ОЦІНКА ПСИХІЧНОГО ЗДОРОВ'Я СТУДЕНТІВ ВНМУ ІМЕНІ М.І. ПИРОГОВА МЕТОДОМ САМООПИТУВАННЯ	48
Юрій МІШИН ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ НИРОК ПОТОМСТВА, ЯКЕ ПІДДАВАЛОСЯ В ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ВПЛИВУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МАТЕРИНСЬКОГО ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ, СПРИЧИНЕНОГО УРОІЗОЛЯТОМ <i>STREPTOCOCCUS PYOGENES</i>	54
Марина МІШИНА, Юлія МОЗГОВА, Світлана МАЛАНЧУК, Ірина МАРЧЕНКО, Юрій КОТ, Юрій МІШИН ВИЗНАЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ НОВИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ ДІНДОЛІЛМЕТУНУ НА СФОРМОВАНІ БІОПЛІВКИ МІКРООРГАНІЗМІВ.....	60
Ярина НАГУРНА СТАНОВЛЕННЯ СИСТЕМИ РЕАБІЛІТАЦІЇ В УКРАЇНІ В УМОВАХ СЬОГОДЕННЯ. ВИКЛИКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ.....	69
Bohdan SUMARIUK MENTAL HEALTH OF VOLUNTEERS DURING WARTIME: COMPREHENSIVE ASSESSMENT USING A STANDARDIZED EVALUATION QUESTIONNAIRE AND DEVELOPMENT OF A PROGRAM FOR THE PREVENTION AND CORRECTION OF NEUROTIC AND STRESS-RELATED MENTAL DISORDERS.....	77
Олег ЧЕРНИШОВ, Наталія ЯКОВЕНКО ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА МАСКОВАНИХ ДЕПРЕСІЙ В КЛІНІЦІ ПСИХОСОМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	83

СТОМАТОЛОГІЯ

Олександр БЛІНСЬКИЙ, Мирослав ГОНЧАРУК-ХОМИН
ГЕНЕТИЧНІ ТА СЕРЕДОВИЩНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....88

Наталія РАЩЕНКО, Богдан МЕЛЬНИК
УСУНЕННЯ ДЕФЕКТІВ МОВЛЕННЯ У ДІТЕЙ З ЗУБОЩЕЛЕПНИМИ АНОМАЛІЯМИ93

ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ

Ганна МЕГАЛІНСЬКА, Ольга ПАНЧУК, Жанна БЛІК, Наталія ЖЕЛТОВСЬКА, Валентина БЛІК
ПОРІВНЯЛЬНА ЛІТОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ ХАРЧОВИХ ТА ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН.....98

Yaroslava PUSHKAROVA, Inara TYMCHENKO
PREDICTION OF ORAL DRUG BIOAVAILABILITY BASED ON CHEMICAL STRUCTURE104

CONTENTS

MEDICINE

Dmytro ANDREYCHENKO, Oleksandr KALBUS
 PREDICTION OF COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS8

Dmitro BONDARETC, Kostyantyn RUDENKO
 STUDY OF THE EFFECT OF VACCINATION AGAINST COVID-19 ON THE CLINICAL COURSE
 OF CORONAVIRUS DISEASE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME.....16

Yuliia BUKREIEVA, Oleksandr KALBUS
 ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC MIGRAINE
 AND CHRONIC TENSION-TYPE HEADACHE.....21

**Fedir HLADKYKH, Tetyana LIADOVA, Mykola CHYZH, Mariia MATVIEIENKO,
 Roman KOMOROVSKY**
 COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PLACENTAL AND SPLEEN CRYOEXTRACT EFFECTS
 ON HEART MORPHOMETRIC PARAMETERS IN AN AUTOIMMUNE MYOCARDITIS MODEL
 ASSESSED BY CARDIAC ULTRASOUND27

Andrii DOMANSKY
 ANALYSIS OF TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH RADIAL HEAD FRACTURES.....37

Oleg ZHURBA
 ANALYSIS OF LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION
 AS A PREDICTOR OF DEVELOPMENT OF HEART FAILURE
 AND RISK STRATIFICATION OF CORONARY BYPASS43

Svitlana MALYK, Lesia ZHELIBA, Yana MEDRAZHEVSKA, Lesya FIK, Kateryna DEMYANOVA
 ASSESSMENT OF THE MENTAL HEALTH OF STUDENTS OF NATIONAL PIROGOV
 MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY BY SELF-SURVEY METHOD48

Yurii MISHYN
 CHARACTERISTICS OF MORPHOMETRIC INDEXES IN OFFSPRING KIDNEYS
 WITH PRENATAL INFLUENCE OF EXPERIMENTAL MATERNAL CHRONIC GENITOURINARY SYSTEM
 INFLAMMATORY PROCESS CAUSED BY UROISOLATE OF *STREPTOCOCCUS PYOGENES*54

**Maryna MISHYNA, Yuliya MOZGOVA, Svitlana MALANCHUK, Iryna MARCHENKO,
 Yurii KOT, Yurii MISHYN**
 DETECTION OF ANTIMICROBIAL EFFECT OF NEW COMPOSITIONS WITH DIINDOLILMETHANE
 ON FORMED MICROBIAL BIOFILMS60

Yaryna NAHURNA
 DEVELOPMENT OF REHABILITATION SYSTEM IN UKRAINE UNDER CURRENT CONDITIONS:
 CHALLENGES AND PROSPECTS69

Bohdan SUMARIUK
 MENTAL HEALTH OF VOLUNTEERS DURING WARTIME: COMPREHENSIVE ASSESSMENT USING
 A STANDARDIZED EVALUATION QUESTIONNAIRE AND DEVELOPMENT OF A PROGRAM
 FOR THE PREVENTION AND CORRECTION OF NEUROTIC AND STRESS-RELATED
 MENTAL DISORDERS.....77

Oleg CHERNYSHOV, Nataliia IAKOVENKO
 DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF MASKED DEPRESSIONS IN THE CLINICAL PICTURE
 OF PSYCHOSOMATIC DISEASES.....83

STOMATOLOGY

Olexandr BILYNSKYI, Myroslav GONCHARUK-KHOMYN
GENETIC AND ENVIRONMENTAL RISK FACTORS FOR PERIODONTAL DISEASES
(LITERATURE REVIEW).....88

Nataliia RASHCHENKO, Bohdan MELNYK
THE ELIMINATION OF SPEECH DEFECT IN CHILDREN WITH DENTOFACIAL ANOMALIES.....93

PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY

Anna MEGALINSKA, Olha PANCHUK, Zhanna BILYK, Natalia ZHELTOVSKA, Valentyna BILYK
COMPARATIVE LITHOLYTIC ACTIVITY OF SOME EDIBLE AND MEDICINAL PLANTS.....98

Yaroslava PUSHKAROVA, Inara TYMCHENKO
PREDICTION OF ORAL DRUG BIOAVAILABILITY BASED ON CHEMICAL STRUCTURE104

МЕДИЦИНА

УДК 616.832-004.2:616.89-008.45/.48]-036-07-08
DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-1>

Дмитро АНДРЕЙЧЕНКО

аспірант кафедри неврології, Дніпровський державний медичний університет, dima.andr2016@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4804-0891

Олександр КАЛЬБУС

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології,
Дніпровський державний медичний університет, kalbus.dp@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0796-4825

ПРОГНОЗУВАННЯ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ

Розсіяний склероз (РС) є хронічним аутоімунним захворюванням, яке супроводжується руйнуванням мієліну, нейродегенеративними змінами та когнітивними порушеннями. Одним із найпоширеніших і водночас недостатньо досліджених проявів РС є когнітивна дисфункція КД, яка суттєво впливає на якість життя пацієнтів.

Мета. Виявити та проаналізувати показники, які впливають на розвиток когнітивної дисфункції у пацієнтів з розсіяним склерозом.

Методологія. У період з 2021 до 2023 року проведено дослідження на базі відділення неврології Дніпропетровської обласної лікарні ім. І.І. Мечникова. Включено 93 пацієнтів із підтвердженим діагнозом РС. Використано нейропсихологічні методи оцінки (MoCA, MMSE, тести Шульте, Рибаківа) та морфологічні показники (індекси атрофії мозку). Дані оброблено за допомогою непараметричної статистики. Для прогнозування КД застосовано логістичну регресію та ROC-аналіз.

Наукова новизна. Виявлено, що ключовими предикторами КД є вік, тривалість захворювання, рівень неврологічного дефіциту (EDSS) та індекс підкіркової атрофії (BCR). Застосування моделей множинної логістичної регресії підвищує точність прогнозування КД (AUC = 0.97). Встановлено високу ефективність когнітивних тестів та інструментальних методів діагностики.

Висновки. Комплексна оцінка когнітивних функцій, включаючи тестування та нейровізуалізацію, дозволяє виявляти КД на ранніх етапах. Це сприяє розробці індивідуальних програм реабілітації та підвищенню якості життя пацієнтів із РС. Застосування індексів атрофії мозку та EDSS рекомендовано для регулярного моніторингу когнітивного статусу.

Ключові слова: розсіяний склероз, когнітивна дисфункція, прогностичні чинники.

Dmytro Andreychenko, Oleksandr Kalbus. PREDICTION OF COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease characterized by myelin destruction, neurodegenerative changes, and cognitive impairments. One of the most common and insufficiently studied manifestations of MS is cognitive dysfunction (CD), which significantly affects patients' quality of life.

Objective. To identify and analyze factors influencing the development of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis.

Methodology. Between 2021 and 2023, a study was conducted in the neurology department of the Dnipropetrovsk Regional Hospital named after I.I. Mechnikov. A total of 93 patients with a confirmed diagnosis of MS were included. Neuropsychological assessment methods (MoCA, MMSE, Schulte tests, Rybakov tests) and morphological indicators (brain atrophy indices) were used. Data were processed using non-parametric statistics. Logistic regression and ROC analysis were applied to predict CD.

Scientific novelty. It was found that the key predictors of CD include age, disease duration, neurological deficit level (EDSS), and the subcortical atrophy index (BCR). The application of multiple logistic regression models improves the accuracy of CD prediction (AUC = 0.97). High efficiency of cognitive tests and instrumental diagnostic methods was established.

Conclusions. Comprehensive assessment of cognitive functions, including testing and neuroimaging, allows for the early detection of CD. This facilitates the development of personalized rehabilitation programs and improves the quality of life for patients with MS. The use of brain atrophy indices and EDSS is recommended for regular monitoring of cognitive status.

Key words: multiple sclerosis, cognitive dysfunction, prognostic factors.

Розсіяний склероз (РС) – це складне аутоімунне захворювання, що проявляється у вигляді руйнування мієліну, поступової дегенерації олігодендроцитів та аксонів, гліозу і певною мірою ремієлінізації. РС є найпоширенішим неврологічним

захворюванням, яке спричиняє інвалідність у молодих людей [7, 11, 13].

За оцінками, від 1 до 2,5 мільйонів людей у світі мають РС. Жінки хворіють приблизно у 2,5 рази частіше, ніж чоловіки. Когнітивні порушення є одні-

єю з найважливіших проблем, із якими стикаються пацієнти з розсіяним склерозом у повсякденному житті. Легкі та помірні когнітивні порушення присутні до 40% пацієнтів з РС, а серйозне зниження когнітивних функцій вражає більше ніж 50% пацієнтів із прогресуючим перебігом захворювання [9].

Дослідження показують, що пацієнти з РС мають когнітивні дефіцити, такі як порушення пам'яті, уваги, зниження швидкості обробки інформації, а нещодавно також були виявлені зміни складних когнітивних функцій, таких як соціальне пізнання, моральне судження та прийняття рішень [2, 11, 14].

Визначено зв'язок між зниженням когнітивних функцій та обсягом сірої речовини і кортикальної атрофії. Встановлено, що зміни в мозковій тканині впливають не лише на когнітивні функції, але й сприяють втомлюваності та депресії [8].

Когнітивна втома є одним із найпоширеніших симптомів РС: близько 65-70% пацієнтів відчувають її, а 40% вважають це найважливішою проблемою, яка негативно впливає на їхню працездатність навіть більше, ніж фізичні порушення [11].

Когнітивні порушення характеризуються високою варіабельністю та можуть впливати на навички роботи, соціальної взаємодії і загалом на якість життя пацієнтів та їхніх родин [14].

Важливу роль відіграють супутні захворювання. Люди з РС мають підвищену захворюваність на ішемічну хворобу серця, цереброваскулярні захворювання, захворювання периферичних судин і психічні розлади порівняно з людьми без РС. На індивідуальному рівні коморбідність пов'язана з вищою частотою рецидивів, більшими фізичними та когнітивними порушеннями, нижчою якістю життя, пов'язаною зі здоров'ям, і підвищеною смертністю [6, 10, 12].

Зниження когнітивних функцій можна розглядати як додатковий показник активності РС, і тому оцінювати його треба регулярно, незалежно від клінічних проявів. Коротка когнітивна оцінка з підтвердженими психометричними якостями може бути корисною для виявлення когнітивного рецидиву у пацієнта з РС [9].

Когнітивні порушення є руйнівним проявом розсіяного склерозу. Хоча терапія, що модифікує захворювання, була ефективною для зниження частоти рецидивів РС, така терапія неефективна для лікування когнітивної дисфункції. Альтернативні підходи до лікування для пом'якшення когнітивних проблем дуже потрібні цій групі населення. На сьогоднішній день когнітивна реабілітація та навчання фізичним вправам були визначені як можливі варіанти для лікування когнітивних порушень, пов'язаних із РС; однак, когнітивна дисфункція все ще часто вважається погано керованою у пацієнтів з РС [1, 4, 5].

Розуміння і прогнозування когнітивної дисфункції та її предикторів у пацієнтів з розсіяним склерозом може допомогти знайти нові підходи до лікування, розробити перелік профілактичних і реабілітаційних заходів а також розробити методи покращення неврологічних функцій, зменшити сімейне та соціальне навантаження.

Мета дослідження – виявити та проаналізувати показники, які впливають на розвиток когнітивної дисфункції у пацієнтів з розсіяним склерозом.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводилось на базі відділення неврології №1 Комунального підприємства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради» у період з 2021 до 2023.

У дослідження було включено 93 пацієнтів з підтвердженим діагнозом РРРС. Серед пацієнтів, включених у дослідження, було 56 жінок (60.2%) та 37 чоловіків (39.8%). Вік пацієнтів з РРРС, що брали участь у дослідженні, варіював від 19 до 65 років, із медіаною віку 37.0 [32.0;42.0] років.

Найбільша частка обстежених припадає на вікову групу від 18 до 40 років – 58 (62.3%) осіб. За віко-статевим розподілом обстежених спостерігалися специфічні для хвороби особливості із переважанням у структурі жінок віком 30 – 39 років – 38 осіб (40.9%). Співвідношення жінок до чоловіків у досліджуваній вибірці загалом склало 1.5 : 1 та було найбільшим (2 : 1) у віковій групі 50+ років. Статистично значущих розбіжностей у віковому розподілі обстежених у групах за статтю не було виявлено ($p=0.67$).

Всі учасники дослідження надали інформовану згоду на участь у дослідженні та на оприлюднення його результатів.

Було проведено клініко-неврологічне та нейропсихологічне дослідження для усіх учасників дослідження.

Статистична обробка була виконана за допомогою пакетів програм LibreOffice та R (версія 4.4.0) [15]. Перевірка типу розподілу кількісних даних виконували за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Враховуючи непараметричний тип розподілу усіх кількісних даних у дослідженні, було застосовано методи непараметричної статистики. Для презентації кількісних даних використовували медіану з 25-м і 75-м перцентилями (Me [25%;75%]). Порівняння кількісних даних між групами проводили за допомогою тесту Манна-Уїтні. Якісні дані представляли у вигляді n (%). Порівняння якісних даних між групами проводили за допомогою тесту Хі-квадрат Пірсона без поправки Йейтса на безперервність.

Когнітивну дисфункцію діагностували на підставі показників тесту МОСА 24 і нижче балів. Для прогнозування когнітивної дисфункції проводили

уніваріантний логістичний регресійний аналіз з обчисленням відношення шансів з 95% довірчим інтервалом (ВШ (95% ДІ)). Статистично значущі предиктори за даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу були включені в множинну логістичну регресійну модель. Після одночасного додавання всіх предикторів до множинної логістичної регресійної моделі проводилось покрокове виключення предикторів з моделі на підставі показника AIC (Akaike Information Criterion) до отримання статистично значущої моделі. Враховуючи взаємопов'язаність між собою результатів різних спроб тесту Шульте та тесту десяти слів Лурія, ці показники не були включені до переліку потенційних предикторів в множинній логістичній регресійній моделі. При включенні індексів підкіркової (BCR, BFR) та кіркової (SFR, FFR) атрофії до логістичної регресійної моделі, значення індексів були помножені на 1000, що було відображено в таблицях з описом результатів. Це було зроблено для отримання читабельних значень ВШ (95% ДІ), з огляду на малі абсолютні значення індексів.

Для оцінки дискримінаційної здатності предикторів у дослідженні проводили ROC-аналіз з обчисленням площі під ROC-кривою (Area Under the Curve (AUC)) з 95% ДІ. Якщо площа під кривою була у межах 0.9–1.0 то якість моделі вважалась відмінною, якщо у межах 0.8–0.9 – дуже хорошою, якщо у межах 0.7–0.8 – хорошою, якщо у межах 0.6–0.7 – середньою, а якщо у межах 0.5–0.6 – незадовільною. Порівняння ROC-кривих проводили за методикою DeLonghi et al. [3].

Критичним рівнем p при перевірці статистичних гіпотез було обрано <0.05 .

Усі учасники дослідження були розподілені на дві групи – група 1 та група 2 – в залежності від балу за шкалою MoCA. Пацієнти без когнітивної дисфункції, що мали за результатами MoCA тесту 26 і вище балів, були віднесені до 1 групи, до другої групи увійшли пацієнти з когнітивною дисфункцією і результатом MoCA тесту ≤ 24 бали. Кількість учасників 1 групи становила – 81 хворий (87,1%), 2 групи – 12 хворих (12,9%).

Усіх хворих було оцінено за шкалою MoCA (Montreal Cognitive Assessment), MMSE (Mini-Mental State examination), EDSS (Expanded Disability Status Scale). Проаналізовано наявність або відсутність супутніх захворювань зі сторони сечовидільної системи, кишково-шлункового тракту, ендокринної, серцево-судинної систем та ЛОР органів.

У якості додаткових психодіагностичних тестів були використані тест Рибаківа, тест 10 слів Лурія, таблиці Шульте.

Тест Рибаківа застосовується для оцінки стану зорової пам'яті. Він складається з двох етапів: запам'ятовування та розпізнавання геометричних фі-

гур. На першому етапі учаснику показують картку, на якій зображено 9 геометричних фігур, і просять уважно розглянути їх та спробувати запам'ятати. Час на запам'ятовування обмежений до 30 секунд.

На другому етапі учаснику дають іншу картку, яка містить 15 фігур: 9 з них повторюють ті, що були на першій картці, а 6 є новими. Завдання полягає у визначенні фігур, які вже були представлені на першій картці.

Результати оцінюються таким чином:

– Якщо знайдено 7 або більше фігур – зорову пам'ять вважають нормальною.

– 5–6 фігур – легке зниження пам'яті.

– 3–4 фігури – помірне зниження.

– Менше ніж 2 фігури – суттєве порушення зорової пам'яті.

Методика «Запам'ятовування 10 слів» за О.Р. Лурія використовується для оцінки вербальної пам'яті. Для тестування застосовується набір з 10 емоційно нейтральних і не пов'язаних між собою за сенсом слів.

Слова зачитуються чітко і рівно, з інтервалом приблизно в одну секунду між кожним. Після першого зачитування пацієнт відтворює їх у будь-якому порядку. Потім список зачитується повторно, і учасник знову намагається запам'ятати та відтворити слова. Така процедура проводиться до п'яти разів або до моменту, коли пацієнт зможе правильно назвати весь список.

Для перевірки довготривалої пам'яті через 50–60 хвилин після останнього зачитування пацієнту пропонують відтворити слова, не попереджаючи його заздалегідь про цей етап.

Оцінюється короткочасна пам'ять (кількість слів, які вдалося відтворити після першого зачитування (норма становить 7 ± 2 слова)) та довготривала (кількість слів, які вдалося пригадати через 50–60 хвилин).

Методика оцінки уваги за таблицями Шульте призначена для аналізу особливостей уваги, швидкості сенсорно-моторних реакцій і рівня розумової працездатності. В основі тесту лежить використання п'яти квадратних таблиць, кожна з яких розділена на 25 квадратів. У цих квадратах у випадковому порядку розташовані числа від 1 до 25.

Завдання полягає в тому, щоб після сигналу учасник послідовно відшукував і називав числа від 1 до 25, рухаючи по таблиці пальцем або олівцем (за бажанням). Під час виконання фіксується час на кожну таблицю (секундоміром), а також кількість допущених помилок.

Нормальний середній час виконання однієї таблиці становить 30–40 секунд. Темп роботи має бути рівномірним. Якщо на останніх таблицях помітно уповільнення темпу та збільшення кількості помилок, це може свідчити про зниження рівня

розумової працездатності. Пропущені числа або неправильне називання вказують на недостатню концентрацію уваги.

Результати та їх обговорення. Аналіз впливу різних факторів на когнітивну дисфункцію виявив кілька важливих закономірностей, які стосуються

клінічних, нейропсихологічних та морфологічних характеристик пацієнтів.

При порівнянні статевої та вікової структури в залежності від наявності когнітивної дисфункції, статистично значущих відмінностей між групами виявлено не було (таблиця 1). Виявлено статис-

Таблиця 1

Порівняння показників пацієнтів в залежності від наявності когнітивної дисфункції

Параметр	Усі пацієнти (n=93)	Без КД (n=81)	З КД (n=12)	p
Жінки, n (%)	56 (60.2)	50 (61.7)	6 (50.0)	0.44
Чоловіки, n (%)	37 (39.8)	31 (38.3)	6 (50.0)	
Вік: 18-29 років, n (%)	20 (21.5)	20 (24.7)	0 (0.0)	0.10
Вік: 30-39 років, n (%)	38 (40.9)	34 (42.0)	4 (33.3)	
Вік: 40-49 років, n (%)	23 (24.7)	18 (22.2)	5 (41.7)	
Вік: 50+ років, n (%)	12 (12.9)	9 (11.1)	3 (25.0)	
Вік, роки	37.0 [32.0;42.0]	35.0 [30.0;41.0]	42.5 [38.0;46.5]	0.01
Вік перших симптомів, роки	30.0 [26.0;35.0]	29.0 [25.0;35.0]	34.5 [28.8;39.2]	0.09
Вік постановки діагнозу, роки	30.0 [26.0;36.0]	30.0 [25.0;36.0]	34.5 [30.5;39.8]	0.06
Тривалість захворювання, роки	4.0 [2.0; 6.0]	3.0 [2.0; 6.0]	6.0 [4.8; 9.8]	<0.01
Тривалість симптомів, роки	4.0 [2.0; 7.0]	4.0 [2.0; 7.0]	6.0 [5.8;11.8]	<0.01
Прийом ХМТ: так, n (%)	29 (31.2)	24 (29.6)	5 (41.7)	0.40
Прийом ХМТ: ні, n (%)	64 (68.8)	57 (70.4)	7 (58.3)	
EDSS, бали	3.0 [2.0;4.5]	2.5 [1.5;3.5]	5.8 [5.0;6.0]	<0.01
MMSE, бали	27.0 [25.0;28.0]	27.0 [26.0;28.0]	24.0 [24.0;24.0]	<0.01
МОСА тест, бали	25.0 [25.0;26.0]	26.0 [25.0;27.0]	24.0 [23.0;24.0]	<0.01
Тест Шульте_1, сек	39.0 [35.0;41.0]	39.0 [35.0;41.0]	44.0 [42.0;44.0]	<0.01
Тест Шульте_2, сек	41.0 [37.0;44.0]	41.0 [37.0;44.0]	45.0 [44.0;46.0]	<0.01
Тест Шульте_3, сек	43.0 [38.0;46.0]	42.0 [37.0;45.0]	47.0 [46.5;48.2]	<0.01
Тест Шульте_4, сек	45.0 [38.0;48.0]	44.0 [38.0;48.0]	51.0 [49.5;52.0]	<0.01
Тест Шульте_5, сек	49.0 [40.0;52.0]	45.0 [39.0;51.0]	53.5 [52.0;55.0]	<0.01
Тест десяти слів Лурія_1, кількість слів	7.0 [6.0;8.0]	7.0 [6.0;8.0]	4.5 [4.0;5.2]	<0.01
Тест десяти слів Лурія_2, кількість слів	8.0 [7.0;9.0]	8.0 [7.0;9.0]	5.5 [5.0;6.0]	<0.01
Тест десяти слів Лурія_3, кількість слів	8.0 [7.0; 9.0]	8.0 [8.0; 9.0]	6.0 [5.8;6.2]	<0.01
Тест десяти слів Лурія_4, кількість слів	8.0 [8.0; 9.0]	9.0 [8.0; 9.0]	7.0 [7.0;7.0]	<0.01
Тест десяти слів Лурія_5, кількість слів	9.0 [8.0;10.0]	9.0 [8.0;10.0]	7.0 [7.0;8.0]	<0.01
Тест десяти слів Лурія – через одну годину, кількість слів	7.0 [6.0;8.0]	8.0 [7.0;8.0]	5.0 [5.0;5.2]	<0.01
Тест Рибакова, бали	7.0 [5.0;8.0]	7.0 [6.0;8.0]	4.0 [4.0;4.2]	<0.01
Захворювання сечовидільної системи: так, n (%)	11 (11.8)	9 (11.1)	2 (16.7)	0.58
Захворювання сечовидільної системи: ні, n (%)	82 (88.2)	72 (88.9)	10 (83.3)	
Захворювання кишково-шлункового тракту: так, n (%)	9 (9.7)	7 (8.6)	2 (16.7)	0.38
Захворювання кишково-шлункового тракту: ні, n (%)	84 (90.3)	74 (91.4)	10 (83.3)	
Аутоімунний тиреоїдит: ні, n (%)	93 (100.0)	81 (100.0)	12 (100.0)	NA
Серцево-судинні захворювання: так, n (%)	4 (4.3)	3 (3.7)	1 (8.3)	0.46
Серцево-судинні захворювання: ні, n (%)	89 (95.7)	78 (96.3)	11 (91.7)	
Хвороби органів зору: ні, n (%)	93 (100.0)	81 (100.0)	12 (100.0)	NA
Захворювання ЛОР органів: так, n (%)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0.01
Захворювання ЛОР органів: ні, n (%)	92 (98.9)	81 (100.0)	11 (91.7)	

тично значущу відмінність у медіані віку, тривалості захворювання та симптомів, показників шкали EDSS, результатів тесту МОСА, MMSE, Шульте (усі спроби), тесту десяти слів (усі спроби) та тесту Рибакова в залежності від наявності когнітивної дисфункції. Також, виявлено статистично значущі відмінності у частоті наявності патології ЛОР-органів ($p=0.01$).

Медіани всіх досліджуваних індексів підкіркової та кіркової атрофії мозку були статистично значущі ($p<0.01$) вищими в підгрупі пацієнтів без когнітивної дисфункції (рисунок 1). Це вказує на те, що індекс підкіркової атрофії (BCR) є важливим предиктором виявлення когнітивної дисфункції у пацієнтів із розсіяним склерозом. Використання індексу BCR як одного з ключових предикторів дозволяє: поглибити розуміння патофізіологічних механізмів КД, застосувати більш точний підхід до прогнозування ризику когнітивних розладів та оцінити ступінь нейродегенеративних змін для оптимізації лікувальних стратегій.

Усі показники, для яких було виявлено статистично значущі відмінності при порівнянні між групами в залежності від наявності когнітивної дисфункції, були статистично значущими предикторами КД за результатами уніваріантної логістичної регресії (таблиця 2). Показниками, зростання яких підвищувало шанси КД були: вік, тривалість захворювання та симптомів, бал EDSS та результати тесту Шульте. Показниками, зростання яких знижувало шанси КД, були: бал MMSE, результати тесту десяти слів Лурія та показники кіркової і підкіркової атрофії. AUC для всіх предикторів у дослідженні

становив 0.75 і вище, що відповідало хорошій, дуже хорошій та відмінній якості прогнозування. Найкраща дискримінативна здатність спостерігалась для показника EDSS (AUC (95% ДІ) = 0.94 (0.90–0.99)) та тесту Рибакова (0.94 (0.90–0.99)).

За результатами множинної логістичної регресійної моделі, вік, бал EDSS та індекс підкіркової атрофії BCR статистично значуще асоціювались з шансами виявлення когнітивної дисфункції (таблиця 3). При включенні декількох предикторів до моделі спостерігалось зростання дискримінативної здатності за параметром AUC з 0.94 (для EDSS) до 0.97 (для множинної логістичної регресійної моделі). Якість прогнозування КД була відмінною. При порівнянні дискримінативної здатності моделі з декількома предикторами з моделями з одиночними предикторами, статистично значущих відмінностей виявлено не було, окрім таких показників, як вік, тривалість захворювання та симптомів, тест Шульте_3 та тест десяти слів Лурія_4 ($p<0.05$).

На рисунку 2 зображені ROC-криві для одиночних предикторів когнітивної дисфункції разом з множинною логістичною регресійною моделлю. Статистично значущих відмінностей між кривими виявлено не було. Це свідчить про те, що навіть одиночні предиктори, такі як EDSS або результати тесту Рибакова, можуть слугувати надійними інструментами для діагностики КД. Однак відсутність статистично значущих відмінностей між ROC-кривими не означає повної рівноцінності предикторів.

Водночас, множинна модель все ж має переваги в точності за рахунок інтеграції даних, які взаємно доповнюють один одного та надає ширший і комп-

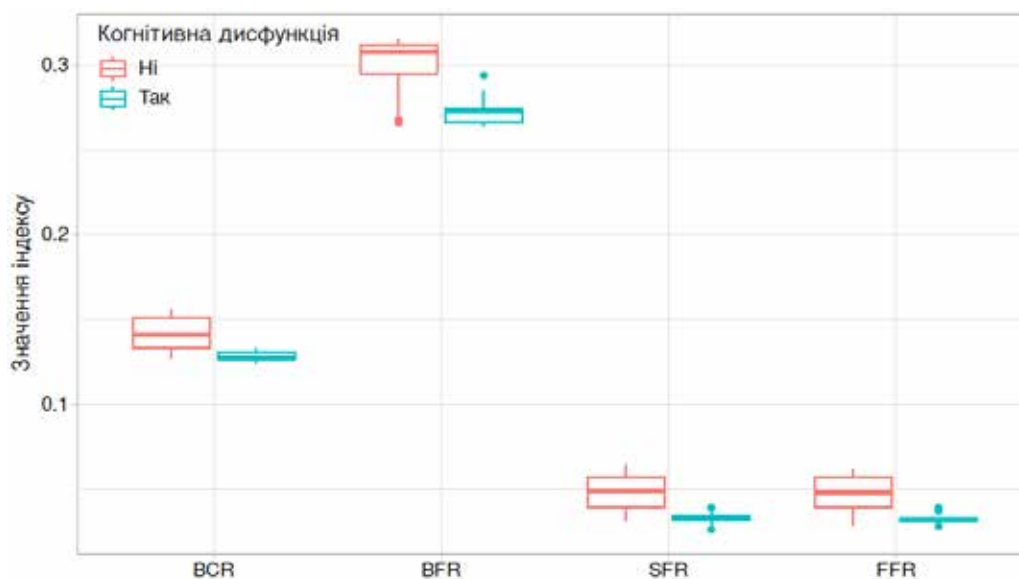


Рис. 1. Показники індексів підкіркової та кіркової атрофії мозку в залежності від наявності когнітивної дисфункції

Примітка: $p<0.01$ для усіх порівнянь.

Таблиця 2

Предиктори когнітивної дисфункції за результатами уніваріантної логістичної регресії

Предиктор	ВШ (95% ДІ)	p	AUC (95% ДІ)
Вік, роки	1.09 (1.03-1.18)	0.01	0.75 (0.62-0.88)
Тривалість захворювання, роки	1.12 (1.00-1.25)	0.05	0.77 (0.66-0.87)
Тривалість симптомів, роки	1.13 (1.01-1.25)	0.02	0.76 (0.65-0.87)
EDSS, бали	5.02 (2.52-13.46)	<0.01	0.94 (0.90-0.99)
MMSE, бали	0.19 (0.04-0.41)	<0.01	0.93 (0.88-0.98)
Тест Шульте_1, сек	1.96 (1.41-3.06)	<0.01	0.89 (0.80-0.99)
Тест Шульте_2, сек	1.93 (1.34-3.37)	<0.01	0.88 (0.78-0.97)
Тест Шульте_3, сек	1.63 (1.25-2.45)	<0.01	0.86 (0.76-0.95)
Тест Шульте_4, сек	1.69 (1.29-2.49)	<0.01	0.90 (0.82-0.98)
Тест Шульте_5, сек	1.64 (1.27-2.41)	<0.01	0.90 (0.84-0.97)
Тест десяти слів Лурія_1, кількість слів	0.27 (0.13-0.49)	<0.01	0.90 (0.84-0.97)
Тест десяти слів Лурія_2, кількість слів	0.26 (0.12-0.48)	<0.01	0.90 (0.84-0.97)
Тест десяти слів Лурія_3, кількість слів	0.13 (0.04-0.31)	<0.01	0.93 (0.86-1.00)
Тест десяти слів Лурія_4, кількість слів	0.12 (0.03-0.34)	<0.01	0.88 (0.81-0.95)
Тест десяти слів Лурія_5, кількість слів	0.02 (0.01-0.13)	<0.01	0.93 (0.88-0.98)
Тест десяти слів Лурія – через одну годину, кількість слів	0.16 (0.05-0.37)	<0.01	0.91 (0.85-0.98)
Тест Рибаківа, бали	0.14 (0.04-0.34)	<0.01	0.94 (0.90-0.99)
Атрофія BCR-підкіркова*1000	0.65 (0.47-0.81)	<0.01	0.93 (0.87-0.99)
Атрофія BFR-підкіркова*1000	0.87 (0.79-0.92)	<0.01	0.93 (0.88-0.99)
Атрофія SFR-кіркова*1000	0.69 (0.51-0.83)	<0.01	0.92 (0.86-0.98)
Атрофія FFR-кіркова*1000	0.71 (0.55-0.84)	<0.01	0.92 (0.85-0.98)
Захворювання ЛОР органів (так/ні)	0.00 (NA)	0.99	-

Таблиця 3

Предиктори когнітивної дисфункції за результатами множинної логістичної регресії

Предиктор	ВШ (95% ДІ)	p	AUC (95% ДІ)
Вік, роки	1.14 (1.02-2.34)	0.046	0.97 (0.94-1.00)
EDSS, бали	4.30 (1.42-22.46)	0.03	
Атрофія BCR-підкіркова*1000	0.64 (0.39-0.92)	0.04	

лексний аналіз, що зменшує можливість помилок і підвищує надійність діагностичного процесу.

Також слід враховувати, що окремі показники можуть мати різну прогностичну цінність у залежності від етапу захворювання та клінічного стану пацієнта.

Отримані результати підтверджують важливість комплексного підходу до оцінки когнітивної дисфункції, який включає клінічні, нейропсихологічні та морфологічні показники.

Використання шкал EDSS, тестів когнітивної оцінки (МОСА, MMSE, тест Рибаківа, тест десяти слів Лурія) та нейровізуалізації підкіркової та кіркової атрофії дозволяє виявляти КД на ранніх етапах. Це дає змогу своєчасно впроваджувати корекційні заходи та моніторинг перебігу захворювання.

Вік, тривалість захворювання, ступінь неврологічного дефіциту (EDSS) та індекс підкіркової атрофії (BCR) є важливими факторами ризику розвитку КД. Включення цих показників у моделі прогнозу-

вання дозволяє створити індивідуальні програми діагностики та реабілітації для пацієнтів із розсіяним склерозом.

Тести Шульте та Рибаківа показали високу чутливість до виявлення когнітивних змін. Їх регулярне застосування у пацієнтів із розсіяним склерозом може бути ефективним інструментом для моніторингу когнітивного статусу.

Поєднання кількох предикторів (EDSS, BCR, вік, результати когнітивних тестів) у моделях логістичної регресії значно підвищує точність прогнозування КД (AUC = 0.97). Це сприяє оптимізації діагностичних підходів.

Індекси підкіркової та кіркової атрофії є важливими показниками, які корелюють із ризиком когнітивної дисфункції. Їх застосування у комплексі з клінічними даними та когнітивними тестами може покращити якість діагностики та прогнозування.

Раннє виявлення КД дозволяє розробляти індивідуальні програми реабілітації, спрямовані на збе-

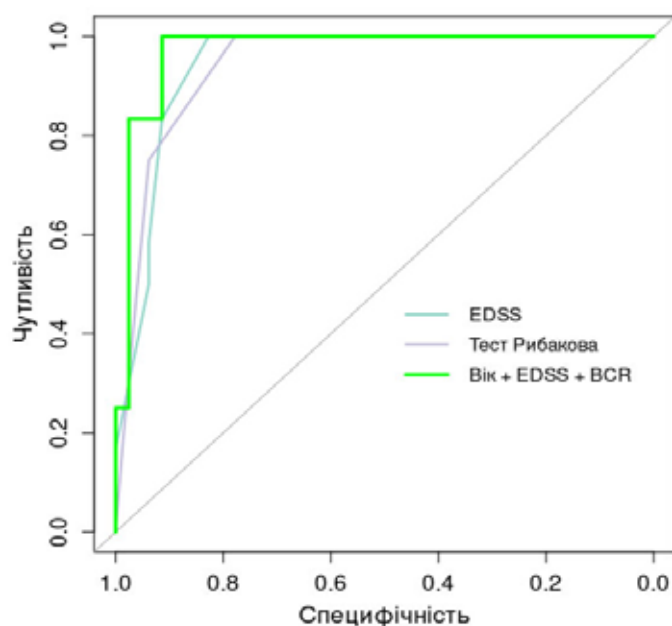


Рис. 2. ROC-криві значущих предикторів когнітивної дисфункції

реження когнітивних функцій, запобігання прогресуванню неврологічного дефіциту та покращення якості життя пацієнтів.

Отримані результати дозволяють зробити наступні рекомендації для клінічної практики:

Варто проводити регулярне тестування когнітивних функцій, особливо у пацієнтів з тривалим перебігом захворювання або високим балом EDSS.

Необхідно використовувати комплексний підхід до оцінки когнітивних розладів, включаючи нейропсихологічні тести та інструментальні методи дослідження.

Є потреба у проведенні освітніх програм для пацієнтів та їх родин щодо впливу когнітивних порушень на повсякденне життя та важливості раннього втручання.

Ці практичні висновки можуть бути основою для покращення підходів до діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів із розсіяним склерозом та супутніми когнітивними розладами.

Висновки. Прогнозування когнітивної дисфункції у пацієнтів із розсіяним склерозом (РС) має велике значення для ранньої діагностики та по-

передження подальшого погіршення когнітивних функцій. Ефективне прогнозування КД базується на комплексній оцінці клінічних, когнітивних та морфологічних показників. Виявлення ключових предикторів, таких як вік, тривалість захворювання, ступінь неврологічного дефіциту (EDSS) та рівень атрофії мозку, дозволяє розробляти ефективні стратегії моніторингу й індивідуальні плани лікування. Це сприяє підвищенню якості медичної допомоги та збереженню функціональної активності пацієнтів.

Практичне значення. Практичне значення дослідження полягає в можливості створення ефективних індивідуальних підходів до моніторингу та лікування пацієнтів із ризиком розвитку КД. Раннє виявлення когнітивних змін дає змогу розробляти реабілітаційні програми, спрямовані на уповільнення прогресування когнітивного дефіциту, підтримку соціальної активності та покращення якості життя пацієнтів. Використання сучасних інструментів, таких як індекси атрофії мозку та нейропсихологічні тести, забезпечує об'єктивність і точність оцінки когнітивного стану.

Література:

1. Basci D., Tulek Z. Assessment of cognitive function and its predictors in patients with multiple sclerosis: a case-control study. *Neurol Sci.* 2023. 44 (3), 1009–1016. doi:10.1007/s10072-022-06524-8
2. Benedict R. H. B., Amato M. P., DeLuca J., Geurts J. J. G. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020. 19 (10), 860–871. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30277-5
3. DeLong E. R., DeLong D. M., Clarke-Pearson D. L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988. 44 (3), 837–845. doi: 10.2307/2531595
4. DeLuca J., Chiaravalloti N. D., Sandroff B. M. Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2020. 16 (6), 319–332. doi: 10.1038/s41582-020-0355-1

5. Duan H., Jing Y., Li Y., Lian Y., Li J., Li Z. Rehabilitation treatment of multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2023. 14, 1168821. Published 2023 Apr 6. doi: 10.3389/fimmu.2023.1168821
6. Fitzgerald K. C., Damian A., Conway D., Mowry E. M. Vascular comorbidity is associated with lower brain volumes and lower neuroperformance in a Large multiple sclerosis cohort. *Multiple Sclerosis J* (2021). 27 (12), 1914–23. doi: 10.1177/1352458520984746
7. Halabchi F., Alizadeh Z., Sahraian M. A., Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol* 2017. 17 (01), 185. Doi: 10.1186/s12883-017-0960-9
8. Lechner-Scott J., Agland S., Allan M., Darby D., Diamond K., Merlo D., et al. Managing cognitive impairment and its impact in multiple sclerosis: An Australian multidisciplinary perspective. *Mult Scler Relat Disord.* 2023. 79, 104952. doi:10.1016/j.msard.2023.104952
9. Lisak M., Špiljak B., Pašić H., Trkanjec Z. Cognitive Aspects in Multiple Sclerosis. *Psychiatr Danub.* 2021. 33 (Suppl 13), 177–182.
10. Marrie R. A., Fisk J. D., Fitzgerald K., et al. Etiology, effects and management of comorbidities in multiple sclerosis: recent advances. *Front Immunol.* 2023. 14, 1197195. Published 2023 May 30. doi:10.3389/fimmu.2023.1197195
11. Miller E., Morel A., Redlicka J., Miller I., Saluk J. Pharmacological and Non-pharmacological Therapies of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Curr Neuroparmacol.* 2018. 16 (4), 475–483. doi:10.2174/1570159X15666171109132650
12. Palladino R., Marrie R. A., Majeed A., Chataway J. Evaluating the Risk of Macrovascular Events and Mortality Among People With Multiple Sclerosis in England. *JAMA Neurol.* 2020. 77 (7), 820–828. doi:10.1001/jamaneurol.2020.0664
13. Peedicayil J. Epigenetic Drugs for Multiple Sclerosis. *Curr Neuroparmacol.* 2016. 14 (1), 3–9. doi:10.2174/1570159x13666150211001600
14. Piacentini C., Argento O., Nocentini U. Cognitive impairment in multiple sclerosis: “classic” knowledge and recent acquisitions. Deficiência cognitiva na esclerose múltipla: conhecimentos “clássicos” e aquisições recentes. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023. 81 (6), 585–596. doi:10.1055/s-0043-1763485
15. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing.* R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2024. URL: <<https://www.R-project.org/>>.

УДК 578.834:615.371:616.12-009.72]-06
DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-2>

Дмитро БОНДАРЕЦЬ

аспірант денної форми навчання, III року, Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України», dmitriy.bondarets94@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9646-9337

Костянтин РУДЕНКО

доктор медичних наук, член-кореспондент НАМН України, заступник-директора з науково-координаційної роботи, Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України»
ORCID: 0000-0002-1508-9293

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ВАКЦИНАЦІЇ ВІД COVID-19 НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ

У даній статті наукова проблема прикута до встановлення асоціативних зв'язків вакцинації від COVID-19 з клінічним перебігом та ускладненнями гострого коронарного синдрому. Проведено детальний огляд закордонних досліджень для вивчення наявного світового досвіду впливу вакцинації від COVID-19 на перебіг та ускладнення гострого коронарного синдрому.

Мета. Метою роботи є встановлення впливу вакцинації від COVID-19 на перебіг та ускладнення гострого коронарного синдрому.

Наукова новизна. Вперше проведено вивчення впливу вакцинації від COVID-19 на перебіг та ускладнення гострого коронарного синдрому.

Матеріали та методи: аналіз теоретичних джерел, порівняння сформованих груп учасників дослідження: основна група (n=50) до якої увійшли пацієнти з гострим коронарним синдромом на тлі клінічної маніфестації COVID-19, наявність якої була підтверджена у кардіохірургічному стаціонарі та група порівняння (n=50) – пацієнти з гострим коронарним синдромом без ознак респіраторно-вірусних хвороб, з негативним результатом полімеразноланцюгового тесту на COVID-19; виведення з гіпотези наслідків з уточненням її змісту; експериментальна перевірка виведених з гіпотези наслідків.

Висновки. Встановлено, що кількість щеплених від COVID-19 була достовірно вищою в групі порівняння, причому учасники дослідження надали перевагу вакцинам: Pfizer та AstraZeneca і 72,9% пацієнтів вибірки пройшли повний курс щеплення. Аналіз клінічного перебігу показав, що COVID-19 середньої тяжкості притаманний вакцинованим пацієнтам основної групи, а тяжкий перебіг був достовірно вищим у невакцинованих. З'ясовано, що наявність ускладнень була вірогідно вищою серед невакцинованих пацієнтів основної групи, що підвищує ризик розвитку ускладнень. Встановлено, що 30-денна летальність достовірно вища серед пацієнтів основної групи, але не асоціювалася з вакцинацією проти COVID-19.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, коронавірусна хвороба, клінічний перебіг, ризик ускладнень, 30-денна летальність.

Dmitro Bondaretc, Kostyantyn Rudenko. STUDY OF THE EFFECT OF VACCINATION AGAINST COVID-19 ON THE CLINICAL COURSE OF CORONAVIRUS DISEASE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

In this article, the scientific problem is focused on establishing associative links between vaccination against COVID-19 and the clinical course and complications of acute coronary syndrome. A detailed review of foreign studies was conducted to study the available global experience of the impact of vaccination against COVID-19 on the course and complications of acute coronary syndrome.

Aim. The purpose of the work is to determine the impact of vaccination against COVID-19 on the course and complications of acute coronary syndrome.

Scientific novelty. For the first time, the impact of vaccination against COVID-19 on the course and complications of acute coronary syndrome was studied.

Materials and methods: analysis of theoretical sources, comparison of formed groups of study participants: the main group (n=50), which included patients with acute coronary syndrome against the background of clinical manifestation of COVID-19, the presence of which was confirmed in a cardiac surgical hospital, and a comparison group (n= 50) – patients with acute coronary syndrome without signs of respiratory viral diseases, with a negative result of the polymerase chain reaction test for COVID-19; deduction of consequences from the hypothesis with clarification of its content; experimental verification of the consequences derived from the hypothesis.

Conclusions. It was found that the number of people vaccinated against COVID-19 was significantly higher in the comparison group, with the study participants preferring the Pfizer and AstraZeneca vaccines and 72.9% of the sample patients having received the full vaccination course. Analysis of the clinical course showed that moderate COVID-19 was common in the vaccinated patients of the main group, and the severe course was significantly higher in the unvaccinated. It was found that the presence of complications was probably higher among unvaccinated patients of the main group, which increases the risk of developing complications. 30-day mortality was found to be significantly higher among patients in the main group, but was not associated with vaccination against COVID-19.

Key words: acute coronary syndrome, coronavirus disease, clinical course, risk of complications, 30-day mortality.

Актуальність дослідження. Пандемія COVID-19, яка охопила увесь світ у 2020 році була спричинена зараженням вірусом SARS-CoV-2, призвела до загрозової кількості інфекцій і смертей у всьому світі [19], а також до неперерахованих руйнівних подій для світової громадської охорони здоров'я так як вона вразила понад 200 країн, з високою кількістю смертей кількість яких перевищила 1,5 мільйона осіб [13]. Коронавіруси представляють сімейство одноланцюгових РНК-вірусів з оболонкою, широко поширених серед людей і тварин, викликаючи гострі та хронічні захворювання [18]. Вірус SARS-CoV-2 належить до роду бета-коронавірусів він зв'язується з ангіотензинперетворюючим ферментом 2 (ACE2) через його спайковий білок, щоб проникнути в клітини [16, 20]. Трансмембранна протеаза серину 2 серинової протеази господаря (TMPRSS2) розщеплює спайковий білок і таким чином забезпечує злиття клітинної мембрани [3, 4]. Протеаза хазяїна фурин розщеплює попередник шипа повної довжини до пептидів S1 і S2. S1 безпосередньо зв'язується з нейропіліном-1 на поверхні клітин і може сприяти інвазії клітин та інфекційності SARS-CoV-2 [1, 6].

Виклад основного матеріалу. ACE2 і TMPRSS2 експресуються в епітеліальних ділянках легенів та шкіри, тоді як інші молекули що можуть брати участь в інвазії SARS-CoV-2, такі як CD147, циклофіліни, CD26 і споріднені молекули, експресуються в епітелії та в імуннокомпетентних клітинах [11]. Крім того, фермент ACE2 виконує низку завдань, однією з яких є розщеплення [des-Arg9] брадикініну: біоактивного кініну, який утворюється шляхом кініногену. Зв'язуючись із рецептором брадикініну 1, підвищені рівні [des-Arg9] брадикініну, особливо в контексті COVID-19, сприяють тяжкому пошкодженню легенів, запаленню та набряку легенів, підвищенню коагуляції, артеріальній гіпертензії та гіпертрофії серця, що є притаманними ознаками хворих на COVID-19 [14]. До того ж, коли рівень ACE2 знижується, концентрація ангіотензину II зростає, що посилює його дію на рецептор ангіотензину II типу 1 (AT1): компонент клітинної мембрани, який з'єднується з рецептором білка G. Коли білок G взаємодіє з ангіотензином II, він викликає серію клітинних реакцій, найважливішою з яких є вазоконстрикція. У цьому випадку відбувається дисбаланс ренін-ангіотензинової системи, порушується функція легень, що призводить до утворення набряку та пошкодження ендотелію капілярів [5, 8, 9].

Клінічні прояви COVID-19 варіюються від безсимптомних до летальних через 2–3 тижні від початку. Патогенез COVID-19 можна розділити за ступенем запального процесу та ураженням легень на легкий, середнього, важкий або критичний [17].

Приблизно одна третина госпіталізованих пацієнтів є більш критично хворими, ніж одна третина пацієнтів, і є гірший прогноз із мультисистемними клінічними наслідками, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром або легеневі тромботичні події, і ці події тісно пов'язані зі смертністю від хвороби. Тому слід враховувати, що COVID-19 – це мультисистемне захворювання з різними патофізіологічними проявами: легеневими, коагуляційними, серцевими, неврологічними, нирковими, печінковими та шлунково-кишковими.

В нашому дослідженні розглянуто групу пацієнтів з серцевою патофізіологічною групою, а саме з гострим коронарним синдромом (ГКС) під час клінічної маніфестації COVID-19.

Мета роботи – встановити вплив вакцинації від COVID-19 на перебіг та ускладнення ГКС.

Матеріали та методи дослідження. У дослідження увійшли пацієнти, з ГКС, яким проведені реперфузійні втручання міокарда (n=100), середній вік учасників даної вибірки становив 63,5±4,8 років.

Матеріалом для аналізу стали дані з історії хвороби, клініко-лабораторного обстеження, даних методів медичної візуалізації (ехокардіографії та ангіографії коронарних артерій), протоколів інтервенційних втручань та аортокоронарного шунтування (АКШ), результати полімеразних ланцюгових тестів для підтвердження/скасування захворювання на COVID-19, а також інформація про щеплення від COVID-19 із вказівкою назви і виробника вакцини та періодичності вакцинації (скільки разів вакцинувався).

Дизайн дослідження полягав у розділенні учасників на дві групи: основна група (n=50) до якої увійшли пацієнти з ГКС на тлі клінічної маніфестації COVID-19, наявність якої була підтверджена у кардіохірургічному стаціонарі та група порівняння (n=50) – пацієнти з ГКС без ознак респіраторно-вірусних хвороб, з негативним результатом полімеразноланцюгового тесту на COVID-19. Всім пацієнтам даного дослідження проведені реперфузійні втручання: 78 пацієнтам проведені через шкірні інтервенційні втручання, а 22 особам з метою ревазуляризації виконано АКШ.

Дослідження виконано з дотриманням основних етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Пацієнти приймали участь у дослідженні за власним бажанням, про що свідчить їх особистий підпис у інформованій згоді пацієнта на участь у дослідженні. Кожен пацієнт особисто був інформований щодо обов'язків і прав та можливості завершити дослідження в будь-який момент за його бажанням, без будь-яких наслідків та пояснення причин своїх дій.

Статистичний аналіз достовірності відмінностей проводили між групами дослідження при

рівні значущості 0,05, визначали за критерієм χ^2 з поправкою Йетса.

Результати дослідження. Як зазначалося вище, до вибірки дослідження увійшло 100 пацієнтів з ГКС, першим кроком нашого дослідження стало з'ясування кількості вакцинованих осіб та наявності COVID-19 в анамнезі до- та після вакцинації, таблиця 1.

Аналізуючи дані представлені у таблиці 1 з'ясовано, що кількість щеплених від COVID-19 була достовірно вищою у групі порівняння, ($p=0,0001$, $\chi^2=14,63$). Також встановлено, що учасники дослідження надали перевагу чотирьом вакцинам провідних світових виробників: Pfizer, Coronovac, AstraZeneca та Moderna, причому вакциною Pfizer та AstraZeneca скористалася достовірно вища кількість осіб, ($p=0,04$, $\chi^2=4,07$) та ($p=0,005$, $\chi^2=7,79$) відповідно. До того ж, встановлено, що переважна більшість учасників дослідження вакцинувалися обраними вакцинами 2 рази, як в основній групі (73,1%) так і в групі порівняння (72,7%), ($p \geq 0,05$).

Але в той же час, з'ясовано, що неповний цикл щеплення від COVID-19 (вакцинувалися 1 раз) пройшла достовірно вища кількість осіб серед учасників основної групи, ($p=0,059$, $\chi^2=3,57$).

Наступним кроком нашого дослідження стало з'ясування наявності асоціативних зв'язків між щепленням від COVID-19 та важкістю клінічного перебігу самого вірусно-інфекційного захворювання та ГКС у пацієнтів основної групи, таблиця 2.

В ході аналізу клінічного перебігу COVID-19 у пацієнтів основної групи було визначено, що перебіг COVID-19 середньої тяжкості достовірно частіше був у щеплених хворих, ($p=0,002$, $\chi^2=9,95$). В той час, як у вакцинованих хворих основної групи достовірно частіше зустрічався тяжкий перебіг COVID-19, ($p=0,0001$, $\chi^2=31,86$). Також слід відмітити, наявність ускладнень була вірогідно більш поширена у невакцинованих пацієнтів, ($p=0,01$, $\chi^2=6,44$).

Щодо вивчення летальності у 30-денний період, з'ясовано, що в групі порівняння летальні випадки

Таблиця 1

Аналіз вивчення поширеності щеплення від COVID-19 та наявності в анамнезі коронавірусної хвороби до вакцинації (n=100)

Показник	Основна група (n=50)	Група порівняння (n=50)	p, χ^2
Кількість щеплених проти COVID-19, n (%)	26 (52,0)	33 (66,0)	$p=0,0001$, $\chi^2=14,63$
Назва вакцини, n (%) :			
Pfizer	11 (42,3)	19 (57,6)	$p=0,04$, $\chi^2=4,07$
Coronovac	7 (26,9)	11 (33,4)	$p \geq 0,05$
AstraZeneca	8 (30,8)	2 (6,0)	$p=0,005$, $\chi^2=7,79$
Moderna	-	1 (3,0)	$p \geq 0,05$
Скільки разів щеплювався, n (%):			
1 раз;	7 (26,9)	3 (9,1)	$p=0,059$, $\chi^2=3,57$
2 рази;	19 (73,1)	24 (72,7)	$p \geq 0,05$
3 рази;	-	6 (18,2)	$p \geq 0,05$
COVID-19 в анамнезі до вакцинації	41 (82,0)	22 (44,0)	$p=0,0001$, $\chi^2=145,95$
Скільки разів хворіли на COVID-19 до вакцинації:			
1 раз;	41 (100,0)	21 (95,4)	$p \geq 0,05$
2 рази;	-	1 (4,6)	$p \geq 0,05$

Таблиця 2

Аналіз клінічного перебігу та ускладнень COVID-19 в залежності від наявності щеплення у пацієнтів основної групи, (n=50)

Показник, n (%)	Основна група, (n=50)		p, χ^2
	Щеплені, (n=26)	Нещеплені, (n=24)	
Перебіг COVID-19:			
Легкий;	4 (15,4)	6 (25,0)	$p \geq 0,05$
Середньої тяжкості;	19 (73,1)	12 (50,0)	$p=0,002$, $\chi^2=9,95$
Тяжкий;	3 (11,5)	6 (25,0)	$p=0,0001$, $\chi^2=31,86$
Ускладнення	12 (46,1)	16 (66,7)	$p=0,01$, $\chi^2=6,44$
Летальні випадки	1 (3,8)	2 (8,3)	$p \geq 0,05$

були відсутні взагалі, а серед пацієнтів основної групи 30-денна летальність була достовірно вищою і спостерігалась у 3 пацієнтів (6,0%), ($p=0,038$, $\chi^2=4,30$). При аналізі 30-денної летальності серед пацієнтів основної групи з урахуванням вакцинації від COVID-19, встановлено, що серед щеплених пацієнтів померла 1 особа (3,8%), а серед нещеплених – 2 (8,3%), ($p \geq 0,05$).

Обговорення результатів дослідження. За даними наукових досліджень встановлено, що COVID-19 викликає тромбоемболічні ускладнення, які впливають на прогноз пацієнта з ГКС. Вакцини від COVID-19 значно покращують прогноз щодо перебігу інфекції [7]. Глобальне застосування вакцин проти COVID-19 різко знизило рівень інфікування на SARS-CoV-2 та, як наслідок, тяжкість і смертність від цієї хвороби [2, 10, 12, 15]. В нашому дослідженні з'ясовано, що кількість щеплених від COVID-19 була достовірно вищою у групі порівняння – 66,0% проти 52,0% серед пацієнтів основної групи, ($p=0,0001$, $\chi^2=14,63$). При аналізі 30-денної летальності з'ясовано, що в групі порівняння летальні випадки були відсутні взагалі, а серед пацієнтів основної групи 30-денна летальність була достовірно вищою і спостерігалась у 3 пацієнтів (6,0%), ($p=0,038$, $\chi^2=4,30$). При аналізі 30-денної летальності серед пацієнтів основної групи з урахуванням вакцинації від COVID-19, встановлено, що серед щеплених пацієнтів померла 1 особа (3,8%), а серед нещеплених – 2 (8,3%), ($p \geq 0,05$).

Порівнюючи отримані результати з даних наукових повідомлень польських колег[7], метою яких було оцінити вплив характеристик пацієнтів, зокрема вакцинації проти COVID-19, на періопераційну летальність від ГКС встановлено, що сама вакцинація та кількість щеплень є незначущим фактором. Вакцинація проти COVID-19 безпосередньо не впливає на періопераційну летальність, а достовірно підвищує ризик розвитку ускладнень у пацієнтів з ГКС.

Висновки. Встановлено, що кількість щеплених від COVID-19 була достовірно вищою в групі порівняння, ($p=0,0001$, $\chi^2=14,63$). Учасники дослідження надали перевагу вакцинам: Pfizer ($p=0,04$, $\chi^2=4,07$) та AstraZeneca ($p=0,005$, $\chi^2=7,79$) і 72,9% пацієнтів вибірки пройшли повний курс щеплення. Під час аналізу тяжкості клінічного перебігу COVID-19 в залежності від щеплення встановлено, що перебіг середньої тяжкості COVID-19 притаманний вакцинованим пацієнтам основної групи, ($p=0,002$, $\chi^2=9,95$), а тяжкий перебіг був достовірно вищим у невакцинованих хворих, ($p=0,0001$, $\chi^2=31,86$). Наявність ускладнень була вірогідно вищою серед невакцинованих пацієнтів основної групи, ($p=0,01$, $\chi^2=6,44$), що підвищує ризик розвитку ускладнень у пацієнтів з гострим коронарним синдромом.

Встановлено, що 30-денна летальність була достовірно вищою у пацієнтів основної групи, ($p=0,038$, $\chi^2=4,30$), але не асоціювалася з вакцинацією проти COVID-19.

Література:

1. Daly J. L., Simonetti B., Klein K., et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science*. 2020. 370 (6518), 861–865. doi:10.1126/science.abd3072
2. Hacisuleyman E., Hale C., Saito Y., et al. Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants. *N Engl J Med*. 2021. 384 (23), 2212–2218. doi:10.1056/NEJMoa2105000
3. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020. 181 (2), 271–280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
4. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 *Nat Rev Microbiol*. 2021. 19 (3), 141–154. doi:10.1038/s41579-020-00459-7
5. Imai Y., Kuba K., Rao S., Huan Y., Guo F., Guan B., Yang P., Sarao R., Wada T., Leong-Poi H., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005, 436, 112–116.
6. Johnson B. A., Xie X., Bailey A. L., et al. Loss of furin cleavage site attenuates SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature*. 2021. 591 (7849), 293–299. doi:10.1038/s41586-021-03237-4
7. Kaziród-Wolski K., Zając P., Zabojszcz M., Kołodziej A., Sielski J., Siudak Z. The Effect of COVID-19 on the Perioperative Course of Acute Coronary Syndrome in Poland: The Estimation of Perioperative Prognosis and Neural Network Analysis in 243,515 Cases from 2020 to 2021. *J Clin Med*. 2022 Sep 14. 11 (18), 5394. doi: 10.3390/jcm11185394.
8. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med*. 2005, 11, 875–879
9. Li S. R., Tang Z. J., Li Z. H., Liu X. Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: The target of COVID-19 and SARS-CoV. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2020, 39, 1021–1026.
10. Lin D. Y., Gu Y., Wheeler B., et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines over a 9-Month Period in North Carolina. *N Engl J Med*. 2022. 386 (10), 933–941. doi:10.1056/NEJMoa2117128
11. Radzikowska U., Ding M., Tan G., et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*. 2020. 75 (11), 2829–2845. doi:10.1111/all.14429
12. Servellita V., Syed A. M., Morris M. K., et al. Neutralizing immunity in vaccine breakthrough infections from the SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Cell*. 2022. 185 (9), 1539–1548.e5. doi:10.1016/j.cell.2022.03.019

13. Sethi B. A., Sethi A., Ali S., Aamir H. S. Impact of Coronavirus disease (COVID-19) pandemic on health professionals. *Pak J Med Sci.* 2020. 36(COVID19-S4), S6–S11. doi:10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2779
14. Tabassum A., Iqbal M. S., Sultan, S., Alhuthali R. A., Alshubaili D. I., Sayyam R. S., Abyad L. M., Qasem A. H., Arbaeen A. F. Dysregulated Bradykinin: Mystery in the Pathogenesis of COVID-19. *Mediat. Inflamm.* 2022, 2022, e7423537
15. Thompson M. G., Stenehjem E., Grannis S., et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med.* 2021. 385 (15), 1355–1371. doi:10.1056/NEJMoa2110362
16. Wrapp D., Wang N., Corbett KS., et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020. 367 (6483), 1260–1263. doi:10.1126/science.abb2507
17. Yang L., Liu S., Liu J., et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2020. 5 (1), 128. doi:10.1038/s41392-020-00243-2
18. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020. 367 (6485), 1444–1448. doi:10.1126/science.abb2762
19. Zhang J. J., Dong X., Cao Y. Y., et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020. 75 (7), 1730–1741. doi:10.1111/all.14238
20. Zhou P., Yang X. L., Wang X. G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin *Nature.* 2020..579 (7798), 270–273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7

УДК 616.857+616.831-009. 454-092.11
DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-3>

Юлія БУКРЕЄВА

асистент кафедри неврології, Дніпровський державний медичний університет,
yuliya.bukreyeva@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5306-0398

Олександр КАЛЬБУС

професор, завідувач кафедри неврології, Дніпровський державний медичний університет,
kalbus.dp@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0796-4825

ТРИВОЖНІ ТА ДЕПРЕСИВНІ РОЗЛАДИ У ПАЦІЄНТІВ НА ХРОНІЧНУ МІГРЕНЬ ТА ХРОНІЧНИЙ ГОЛОВНИЙ БІЛЬ НАПРУГИ

Хронічна мігрень та хронічний головний біль напруги є одними з найбільш поширених видів первинного головного болю, які мають негативний вплив на повсякденну активність та якість життя хворих. На додаток до симптомів головного болю, хронічні види головного болю зазвичай асоціюються з наявністю психопатологічних розладів, як правило, депресії та тривоги. Тривога та депресія виступають як прогностичні фактори, що погіршують перебіг хронічного головного болю, і передбачають більш виражений вплив головного болю на повсякденне життя та функціонування.

Мета роботи: дослідити поширеність та характеристики депресивних і тривожних симптомів у пацієнтів із хронічною мігренню та хронічним головним болем напруги.

Методологія: проведено клініко-неврологічне та нейропсихологічне обстеження 79 осіб, серед яких: 31 пацієнт з хронічним головним болем напруги, 30 пацієнтів з хронічною мігренню (16 пацієнтів мали мігрень без аури, 14 – з ауру), а також 18 пацієнтів контрольної групи, які мали не більше двох епізодів головного болю за останній рік. Для визначення тривоги та депресії було використано госпітальну шкалу тривоги та депресії. Для визначення кількісних та якісних характеристик болю використано візуально аналогову шкалу болю та опитувальник болю Мак-Гілла.

Наукова новизна: структура вираженості симптомів тривоги та депресії пацієнтів з хронічною мігренню статистично значуще ($p < 0,05$) відрізнялась від такої у пацієнтів з хронічним головним болем напруги і контрольної групи. Переважна більшість пацієнтів контрольної групи та групи з хронічним головним болем напруги демонстрували мінімальний ступінь вираженості симптомів тривоги. Натомість більшість пацієнтів з хронічною мігренню мали клінічний ступінь вираженості тривоги. У половині пацієнтів з хронічною мігренню виявлено субклінічну або клінічну депресію, що відрізняло їх від інших груп. Було визначено сильний кореляційний зв'язок госпітальної шкали тривоги та депресії з показником візуально аналогової шкали болю серед усіх пацієнтів дослідження. Вираженість тривоги та депресії позитивно корелювала з показниками підшкал опитувальника болю Мак-Гілла, зокрема сенсорно-дискримінативним та мотиваційно-афективним компонентами.

Висновки. Тривога і депресія частіше виявляються у осіб з первинним головним болем, у порівнянні з тими, хто не страждає від головного болю. Поширеність симптомів депресії і тривожних розладів при хронічній мігрени є вищою, ніж при хронічному головному болем напруги. Наявність симптомів тривоги та депресії впливає на якісні та кількісні характеристики болю. Наявність клінічно вираженої тривоги та депресії підвищує показники інтенсивності головного болю. Наявність аури при хронічній мігрени не впливає на рівень тривоги та депресії.

Ключові слова: хронічна мігрень, хронічний головний біль напруги, тривога, депресія, біль.

Yuliia Bukreieva, Oleksandr Kalbus. ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC MIGRAINE AND CHRONIC TENSION-TYPE HEADACHE

Chronic migraine and chronic tension headache are among the most common types of primary headache that have a negative impact on daily activities and quality of life. In addition to headache symptoms, chronic types of headache are usually associated with the presence of psychopathological disorders, usually depression and anxiety. Anxiety and depression act as prognostic factors that worsen the course of chronic headache and predict a more pronounced impact of headache on daily life and functioning.

Aim: to investigate the prevalence and characteristics of depressive and anxiety symptoms in patients with chronic migraine and chronic tension headache.

Methods: clinical, neurological and neuropsychological examination of 79 people was conducted, including: 31 patients with chronic tension headache, 30 patients with chronic migraine (16 patients had migraine without aura, 14 with aura), as well as 18 patients from the control group who had no more than two episodes of headache in the last year. To determine anxiety and depression, the hospital anxiety and depression scale was used. To determine the quantitative and qualitative characteristics of pain, the visual analog pain scale and the McGill pain questionnaire were used.

Results: the structure of the severity of anxiety and depression symptoms in patients with chronic migraine differed statistically significantly ($p < 0.05$) from that in patients with chronic tension headache and the control group. The vast majority of patients in the control group and the group with chronic tension headache demonstrated a minimal degree of severity of anxiety symptoms. In contrast, the majority of patients with chronic migraine had a clinical degree of anxiety. Half of the patients with chronic migraine had subclinical or clinical depression, which distinguished them from other groups. A strong correlation between the hospital anxiety and depression scale and the visual analog pain scale was determined among all patients in the study. The severity

of anxiety and depression was positively correlated with the subscales of the McGill Pain Questionnaire, in particular the sensory-discriminative and motivational-affective components.

Conclusions: anxiety and depression are more common in individuals with primary headache compared to those without headache. The prevalence of symptoms of depression and anxiety disorders in chronic migraine is higher than in chronic tension headache. The presence of symptoms of anxiety and depression affects the qualitative and quantitative characteristics of pain. The presence of clinically pronounced anxiety and depression increases the intensity of headache. The presence of aura in chronic migraine does not affect the level of anxiety and depression.

Key words: chronic migraine, chronic tension headache, anxiety, depression, pain.

Мета: дослідити поширеність та характеристики депресивних і тривожних симптомів у пацієнтів із хронічною мігренню та хронічним головним болем напруги.

Методи. Проведено обстеження 79 осіб, розділених у три досліджувані групи: група пацієнтів на хронічний головний біль напруги (n=30), група хворих на хронічну мігрень (n=31), у якій було виділено дві підгрупи: хворі на хронічну мігрень без аури (n=16) та на хронічну мігрень з аурую (n=14), і контрольна група (n=18) до якої увійшли особи, мали не більше двох епізодів головного болю за попередній рік. Діагноз хронічного головного болю напруги та хронічної мігрени було виставлено, згідно критеріям третього видання Міжнародної класифікації головного болю (ICHD-3) [8]. Пацієнти, включені у дослідження, відповідали наступним критеріям включення: 1. Вік від 18 до 65 років; 2. Діагноз хронічної мігрени або хронічного головного болю напруги, виставлений відповідно до ICHD-3 [8] (окрім групи контролю). 3. Здатність надати інформовану згоду на участь у дослідженні. Відповідно, пацієнти не повинні були мати жоден з наступних критеріїв виключення: 1. Черепно-мозкова травма в анамнезі; 2. Хірургічне втручання у шийно-черепно-нижньощелепній області в анамнезі; 3. Зловживання наркотиками або анальгетиками, в тому числі анамнестично; 4. Тяжкі декомпенсовані соматичні супутні захворювання; 5. Фібрміалгія в анамнезі; 6. Наявність психічних розладів в анамнезі (у тому числі, розлади когнітивних функцій); 7. Діагностовані периферичні нейропатії, ревматичні захворювання або інші захворювання з потенційним залученням сенсорних шляхів. Пацієнтам проводилося клініко-неврологічне та нейропсихологічне обстеження. Для визначення тривоги та депресії було використано Госпітальну шкалу тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [15]. HADS була розроблена A. Zigmond та R. Snaith у 1983 році, та стала широко використовуваним інструментом як у дослідженнях, так і в клінічній практиці. HADS має 14 пунктів, легка та доступна для розуміння пацієнтами, і здатна виявити такі емоційні порушення, як тривога та депресія. Шкала має 2 частини, які стосуються проявів тривоги та депресії. Інтерпретація результатів ґрунтується на сумарній кількості балів, яку пацієнт набирає

в кожному розділі окремо. Виділяють три рівні оцінок:

- 0–7 балів – норма;
- 8–10 балів – субклінічна тривога/депресія;
- ≥ 11 балів – клінічно виражена тривога/депресія.

Для визначення кількісних та якісних характеристик болю використано Візуальну аналогову шкалу болю (ВАШ) [5] та опитувальник болю Мак-Гілла (The McGill Pain Questionnaire – MPQ) [3, 5].

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася з використанням методів біостатистичного аналізу, які реалізовані в пакетах безкоштовного програмного забезпечення Kingsoft Office Software (WPS Office). Статистична значущість відмінностей проводилася з використанням параметричних та непараметричних методів, залежно від типу даних (кількісні та якісні) та закону розподілу (нормальний, ненормальний). Порівняння незалежних груп за кількісними ознаками з нормальним розподілом значень проводилося з використанням критерію Стьюдента (t), а для непов'язаних вибірок з ненормальним розподілом або з нерівністю дисперсій використовувалися критерій Манна-Уїтні (U). Достовірність відмінностей якісних змінних оцінювали за критерієм відповідності Хі-квадрат Пірсона (у тому числі з поправкою Йейтса) або за точним критерієм Фішера залежно від розмірності таблиць сполученості та величини значень очікуваних частот. Для обчислення міри зв'язку між досліджуваними ознаками використовували метод рангової кореляції Спірмена (rs) з корекцією р-значень на множинні порівняння за методом Холма. За рівень помилки першого роду вибрали значення $p=0,05$ [9].

Вступ. Головні болі є одними з найпоширеніших розладів нервової системи [10]. Щодня 15,8% населення планети відчувають головний біль [13]. Згідно з дослідженням глобального тягаря хвороб, травм і факторів ризику 2019 року, головний біль посідає третє місце з 369 станів за кількістю років, прожитих з інвалідністю (Years of healthy life lost due to disability – YLD) для обох статей, і перше місце серед осіб віком 15-49 років (становлячи 8% усіх причин YLD) [7]. Показник «роки, прожиті з інвалідністю» відображає вплив хвороби на якість життя, до зникнення цієї хвороби або смерті. Мігрень, зокрема, займає друге місце, і становить 7,3% всіх причин YLD [7]. Хронічний щоденний головний біль

включає різномірну групу симптомів головного болю з частотою більше 15 днів на місяць, і тривалістю більше 3 місяців [8]. Приблизно один мільярд людей у всьому світі страждають на хронічний головний біль [13]. Виділяють чотири загальні підтипи хронічного головного болю, які включають хронічну мігрень (ХМ), хронічний головний біль напруги (ХГБН), новий щоденний постійний головний біль та пароксизмальну гемікранію. Найбільшу розповсюдженість мають ХМ та ХГБН. За оцінками, глобальна поширеність хронічного головного болю напруги становить приблизно 26% серед усього населення, а хронічної мігрені – 14% [13].

Великий спектр демографічних, клінічних, психологічних та соціальних факторів може впливати на прогноз і ефективність лікування осіб з хронічним головним болем. Тривога та депресія є одними з найбільш поширених та обтяжливих супутніх станів у пацієнтів з первинним головним болем та виступають як прогностичні фактори, що погіршують перебіг хронічного головного болю, передбачаючи більш виражений вплив головного болю на повсякденне життя та функціонування [4]. Тривожні та депресивні розлади дуже поширені серед пацієнтів з хронічним головним болем. Так, приблизно 50% пацієнтів з хронічним головним болем мають симптоми тривожності, а у 66,1% пацієнта з хронічним головним болем визначаються депресивні розлади [2]. Численні епідеміологічні та клінічні дослідження підтвердили підвищений ризик розладів настрою та тривоги при мігрені, а також при хронічному щоденному головному болю [11, 14].

Отже, вивчення тривожних і депресивних симптомів у пацієнтів з хронічним первинним головним болем є актуальним з кількох причин:

1. **Вплив на якість життя.** Тривога і депресія можуть суттєво погіршити якість життя пацієнтів, посилюючи відчуття болю і знижуючи функціональність у повсякденному житті.

2. **Коморбідність.** Часто тривожні та депресивні розлади супроводжують хронічні головні болі, що ускладнює діагностику і лікування. Виявлення цих розладів допомагає краще розуміти клінічну картину.

3. **Покращення результатів лікування.** Лікування тривожних і депресивних симптомів може сприяти зниженню частоти і інтенсивності головного болю, підвищуючи ефективність терапії.

4. **Прогноз.** Наявність депресії або тривоги може бути прогностичним фактором гіршого перебігу хронічного головного болю, тому їх виявлення і лікування мають велике значення для прогнозу хвороби.

5. **Загальний вплив на здоров'я.** Поліпшення психічного здоров'я пацієнтів може позитивно вплинути на загальний стан здоров'я і зменшити ризик інших захворювань.

Результати. Проведено клініко-неврологічне та нейропсихологічне обстеження 79 осіб, з яких у 61 пацієнта було діагностовано хронічний первинний головний біль (згідно критеріям третього видання Міжнародної класифікації головного болю (ICHD-3) [8]), а 18 осіб були включені у якості контрольної групи, і мали не більше двох епізодів головного болю за рік до моменту огляду. Пацієнтів з хронічним головним болем розділено на дві групи: 31 пацієнт із хронічним головним болем напруги (ХГБН) і 30 пацієнтів із хронічною мігренню (ХМ), з яких у 16 діагностовано мігрень без аури, а у 14 – мігрень з аурую, що дозволило виділити у даній групі дві підгрупи. Особи жіночої статі становили більшість обстежених пацієнтів (69,6% – 55 осіб), частка осіб чоловічої статі становила 30,4% (n=24). Середній вік включених у дослідження – 39,0 (32,5; 44,0) років, середній вік початку головного болю у групі ХМ становив 15,0 (12,0; 21,0) років, а у пацієнтів з ХГБН – 32,0 (27,5; 36,5) роки. Переважна більшість пацієнтів (56 (70,9%) пацієнтів) мала вищу освіту.

Вираженість симптомів тривожного розладу за шкалою HADS була найбільшою у групі пацієнтів з ХМ, і становила 10,0 (8,0;11,8). Між пацієнтами контрольної групи та пацієнтами з ХГБН не виявлено суттєвої різниці у значеннях HADS-A. Проте пацієнти з груп ХМ та ХГБН, а також пацієнти з ХМ та контрольної групи значуще відрізнялись між собою (p<0,01). Як і у випадку з HADS-A, медіана результатів за шкалою HADS-D була найвищою серед пацієнтів з хронічною мігренню і найнижчою в контрольній групі; відмінності між усіма групами були статистично значущими (табл. 1).

Переважає більшість пацієнтів контрольної групи та групи з хронічним головним болем напруги (61,1% та 58,1% відповідно) демонстрували мінімальний ступінь вираженості симптомів тривоги. Натомість більшість пацієнтів з ХМ мали клінічний ступінь вираженості симптомів тривоги (43,3%, 13 пацієнтів). Субклінічна тривога у групі ХМ виявлена у 11 пацієнтів (36,7%), подібні показники спостерігалися в групі пацієнтів з ХГБН, де цей показник становив 35,5% (n=11) (рис. 1).

Більшість учасників дослідження не демонстрували ознак депресії за шкалою HADS-D. Однак, у половини пацієнтів з хронічною мігренню виявлено субклінічну або клінічну депресію, що відрізняло їх від інших груп (рис. 2).

Показник субклінічної депресії у пацієнтів з ХМ становив 40% (n=12), а у 10% пацієнтів виявлено клінічно виражену депресію. Хоча в групі пацієнтів з хронічною мігренню з аурую медіани за шкалами HADS-A і HADS-D були вищими, статистично значущих відмінностей між групами залежно від наявності аури не було виявлено ні при порівнянні

Таблиця 1

Вираженість тривоги та депресії у пацієнтів із хронічним головним болем напруги та хронічною мігренню

Параметр	Всі пацієнти (n=79)	Контрольна група (n=18)	ХГБН (n=31)	ХМ (n=30)	Р
Рівень тривоги HADS-A Me (25%; 75%)	8,0 (5,0;10,0)	5,0 (3,2;8,8)	6,0 (5,0;9,0)	10,0 (8,0;11,8)	a<0,01 b<0,01 c=0,76
Рівень депресії HADS-D Me (25%; 75%)	4,0 (3,0;6,5)	1,00 (0,25;3,0)	4,0 (3,0;5,0)	7,5 (5,0;9,0)	a<0,01 b<0,01 c=0,01

Примітка: a – порівняння ХГБН та ХМ; b – порівняння ХМ і контрольної групи; c – порівняння ХГБН і контрольної групи.

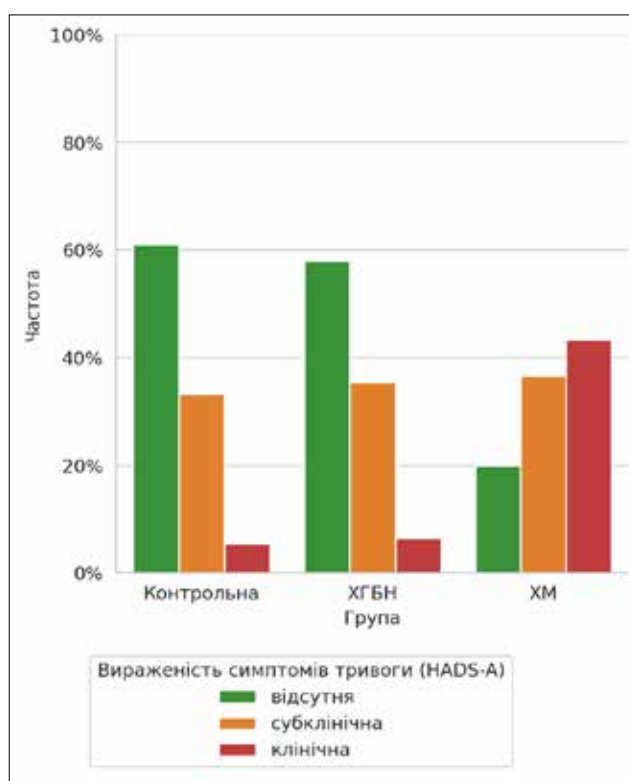


Рис. 1. Вираженість симптомів тривоги за шкалою HADS у пацієнтів з хронічною мігренню та хронічним головним болем напруги

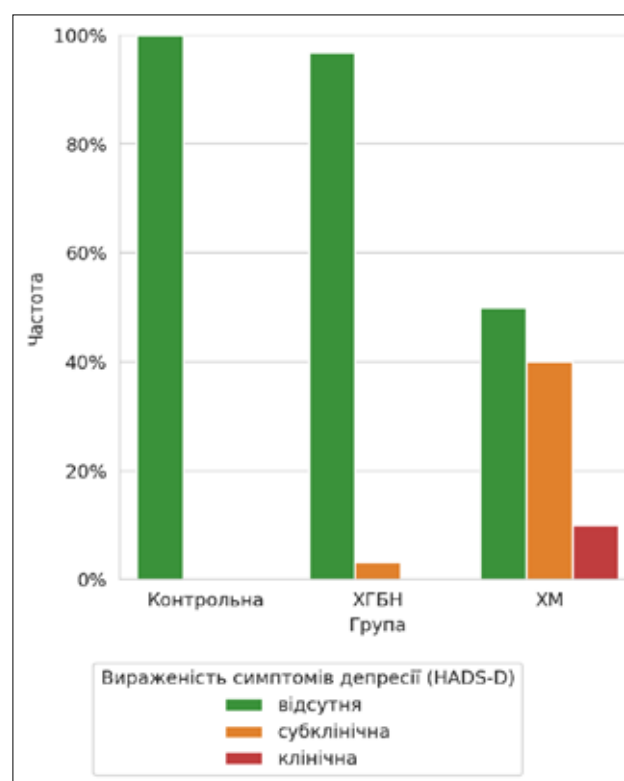


Рис. 2. Вираженість симптомів депресії за шкалою HADS у пацієнтів з хронічною мігренню та хронічним головним болем напруги

кількісних показників, ні при порівнянні структури вираженості симптомів (табл. 2).

Структура вираженості симптомів тривоги та депресії пацієнтів з ХМ статистично значуще ($p < 0,05$) відрізнялась від такої у пацієнтів з ХГБН і контрольної групи.

Наявність у пацієнтів триггеру головного болю «емоційний стрес» позитивно корелювала з вищими показниками за HADS-D, $r = -0,47$ (-0,63, -0,28), $p = 0,006$. Було визначено сильний кореляційний зв'язок HADS з показником візуально аналогової шкали болю серед усіх пацієнтів дослідження, відповідно HADS-A ($r = 0,59$, $p < 0,01$) та HADS-D

($r = 0,78$, $p < 0,01$). Та при визначенні кореляції у окремих групах, сильні прямі зв'язки були визначені лише у пацієнтів на ХГБН, де показник кореляції становив 0,57 ($p < 0,01$). Це підтверджує вплив депресивних та тривожних симптомів на інтенсивність болю у пацієнтів на ХГБН.

Вираженість тривоги та депресії позитивно корелювала з показниками підшкал опитувальника болю Мак-Гілла, зокрема сенсорно-дискримінативним та мотиваційно-афективним компонентами. HADS-A мала сильний кореляційний зв'язок з сенсорно-дискримінативним компонентом шкали Мак-Гілла $r = 0,64$ (0,48, 0,75) та

Таблиця 2

Вираженість тривоги та депресії у пацієнтів з хронічною мігренню в залежності від наявності аури

Параметр	ХМ (n=30)	ХМ без аури (n=16)	ХМ з аурою (n=14)	Р
HADS-A				
Me (25%; 75%)	10,0 (8,0;11,8)	8,0 (7,8;11,2)	11,0 (10,0;11,8)	0,18
HADS-D				
Me (25%; 75%)	7,5 (5,0;9,0)	6,0 (4,8;8,2)	8,0 (7,0;10,0)	0,07

з мотиваційно-афективним компонентом $r = 0,69$ (0,56, 0,79). Спостерігався сильний прямий кореляційний зв'язок HADS-D з сенсорно-дискримінативним компонентом шкали Мак-Гілла $r = 0,80$ (0,71, 0,87) та з мотиваційно-афективним компонентом $r = 0,82$ (0,73, 0,88). Визначені кореляції є очевидним доказом впливу депресивних та тривожних симптомів на якісні та кількісні характеристики болю.

Варто зазначити, що при проведенні клінічного обстеження пацієнтів, окрім скарг на головний біль, фіксувалися наступні симптоми: порушення апетиту, проблеми зі сном, загальмованість, зниження енергії, почуття нікчемності або надмірної провини, зміни концентрації уваги або нерішучість, а також періодичні думки про смерть або суїцидальні думки.

Обговорення. Тривога і депресія частіше визначалися у пацієнтів з первинним головним болем, порівняно з контрольною групою. До того ж, частота та інтенсивність головного болю позитивно корелюють з наявністю тривоги та депресії. Поширеність депресії і тривожних розладів при мігрені є вищою, ніж при головному болю напруги. У роботі Romero-Godoy R. [12] було визначено, що ХГБН безпосередньо асоціюється з депресією та тривогою, незважаючи на відсутність раніше діагностованого

психічного розладу або прийому психофармакологічного лікування. Визнання цих коморбідних і психоафективних розладів має важливе значення для адаптації емоційного менеджменту цих пацієнтів для кращого контролю болю. Duan S al [6] дослідили, що тривога та депресія були суттєво незалежно пов'язані з підвищеним ризиком хронізації мігрені та пов'язаних з мігренню ускладнень. Дослідження показують [1, 11, 14], що для всіх типів головного болю характерно посилення вираженості депресії та тривоги при збільшенні кількості днів головного болю, що, в свою чергу, призводить до зниження якості життя.

Висновки

1. Тривога і депресія частіше виявляються у осіб з первинним головним болем, у порівнянні з тими, хто не страждає від головного болю.
2. Поширеність симптомів депресії і тривожних розладів при хронічній мігрені є вищою, ніж при хронічному головному болю напруги.
3. Наявність симптомів тривоги та депресії впливає на якісні та кількісні характеристики болю.
4. Наявність клінічно вираженої тривоги та депресії підвищує показники інтенсивності головного болю.
5. Наявність аури при хронічній мігрені не впливає на рівень тривоги та депресії.

Література:

1. Ashina S., Bendtsen L., Buse D. C., Lyngberg A. C. et al. Neuroticism, depression and pain perception in migraine and tension-type headache. *Acta Neurol Scand.* 2017. Nov;136 (5), 470–476. doi: 10.1111/ane.12751. Epub 2017 Mar 5. PMID: 28261782.
2. Baskin S. M., Lipchik G. L., Smitherman T. A. Mood and anxiety disorders in chronic headache. *Headache.* 2006 Oct;46 Suppl 3, S76–87. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00559.x. PMID: 17034402.
3. Bukreieva Y., Kalbus O. [Sensory, affective and evaluative features in patients with chronic migraine and chronic tension-type headache] *UKR.MED.CHASOPYS.* 2024; 8 (166) – XII. Ukrainian. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.166.258626
4. Caponnetto V., Deodato M., Robotti M., Koutsokera M., et al. European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Comorbidities of primary headache disorders: a literature review with meta-analysis. *J Headache Pain.* 2021 Jul 14. 22 (1), 71. doi: 10.1186/s10194-021-01281-z. PMID: 34261435; PMCID: PMC8278743.
5. Chaban O. O., Khaustova O. O. *Practical psychosomatics: diagnostic scales.* Textbook. – 2nd edition, revised and supplemented. K.: Medknyga Publishing House, 2019. 112 p. ISBN 978-966-1597-65-4
6. Duan S., Ren Z., Xia H., Wang Z. et al. Associations between anxiety, depression with migraine, and migraine-related burdens. *Front Neurol.* 2023 Apr 25. 14, 1090878. doi: 10.3389/fneur.2023.1090878. PMID: 37181566; PMCID: PMC10166814.
7. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020 Oct 17. 396 (10258), 1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: *Lancet.* 2020 Nov 14;396(10262):1562. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32226-1. PMID: 33069326; PMCID: PMC7567026.

8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan. 38 (1), 1–211. doi: 10.1177/0333102417738202. PMID: 29368949.
9. Hruzieva T. C., Liehan V. M., Ogniev V. A., Haliien-ko L. I., Kriachkova L. V., Palamar B. I., et al. [Biostatistics]. Vinnytsia: Nova knyha; 2020. 384 p. Ukrainian.
10. Jaimie D. Steinmetz, Katrin Seeher, Nicoline Schiess, Emma Nichols, Bochen Cao, Chiara Servili, Vanessa Cavallera, Christopher J L Murray, Kanyin Liane Ong, Valery L Feigin, Theo Vos, and Tarun Dua on behalf of the GBD network. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol*.
11. Lee H., Kim S., Chang M. C. Associations Between Headache (Migraine and Tension-Type Headache) and Psychological Symptoms (Depression and Anxiety) in Pediatrics: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician*. 2023 Oct. 26 (6), E617–E626. PMID: 37847915.
12. Romero-Godoy R., Romero-Godoy S. R., Romero-Acebal M., Gutiérrez-Bedmar M. Psychiatric Comorbidity and Emotional Dysregulation in Chronic Tension-Type Headache: A Case-Control Study. *J Clin Med*. 2022 Aug 30. 11 (17), 5090. doi: 10.3390/jcm11175090. PMID: 36079022; PMCID: PMC9457147.
13. Stovner, L. J., Hagen, K., Linde, M. et al. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain* 23, 34 (2022). doi.org/10.1186/s10194-022-01402-2
14. Zhang H., Zhang H., Wei Y., Lian Y. et al. Treatment of chronic daily headache with comorbid anxiety and depression using botulinum toxin A: a prospective pilot study. *Int J Neurosci*. 2017 Apr. 127 (4), 285–290. doi: 10.1080/00207454.2016.1196687. Epub 2016 Jul 24. PMID: 27439999.
15. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun. 67 (6), 361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x. PMID: 6880820.

УДК 616.127-002-073+616-092.9+615.451.16+615.832.98+615.324+632.938
DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-4>

Федір ГЛАДКИХ

доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна; старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини, Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», fedir.hladykh@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7924-4048

Тетяна ЛЯДОВА

доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декан медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, t.lyadova@karazin.ua
ORCID: 0000-0002-5892-2599

Микола ЧИЖ

кандидат медичних наук, старший дослідник, завідувач відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, n.chizh@ukr.net
ORCID: 0000-0003-0085-296X

Марія МАТВЄЄНКО

доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, mariia.matvieienko@karazin.ua
ORCID: 0000-0002-0388-138X

Роман КОМОРОВСЬКИЙ

доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, komorovsky@tdmu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-0288-4132

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЦЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ ТА КРІОЕКСТРАКТУ СЕЛЕЗІНКИ НА МОДЕЛІ АУТОІМУННОГО МІОКАРДИТУ ЗА ДАНИМИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Аутоімунні захворювання (АІЗ) вражають приблизно 10% населення світу. Оскільки АІЗ є системними розладами, із них, ураження серця є поширеним явищем. Неодмінну роль у розвитку міокардиту відіграють складні та аномальні аутоімунні механізми. Незважаючи на високу смертність та інвалідізацію, в даний час для лікування міокардиту доступне лише симптоматичне лікування. Нашу увагу привернуло вивчення ефективності застосування біотехнологічних препаратів, які не містять клітин, що піддаються дії низьких температур при їх отриманні (кріоекстракти) або при тривалому зберіганні.

Мета роботи – охарактеризувати морфологічний стан серця при застосуванні кріоекстракту плаценти та кріоекстракту селезінки на моделі аутоімунного міокардиту (АІМ) за даними ультразвукового дослідження.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження ефективності кріоекстракту плаценти (КЕП) та кріоекстракту селезінки (КЕС) при АІМ проведені на 35 шурх-самцях масою 200–220 г, рандомізованих на 5 груп. Сонографічне дослідження серця проводили а допомогою ультразвукового ехотомоскопу «Сономед 500» («Полі-Спектр», Україна) у V- та M-режимах з використанням лінійного датчика 7,5L38 з частотою 7,5 МГц на 28 день експерименту.

Результати та їх обговорення. В результаті проведеного дослідження встановлено, що на тлі розвитку АІМ у шурів відмічено статистично вірогідне збільшення ($p < 0,001$) на 47,0% кінцево-сistolічного діаметра лівого шлуночка (КСД) до $5,5 \pm 0,17$ мм, що вказувало на виражену дилатацію серця. Товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМПД) збільшилася на 30,0% порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,001$), що свідчить про гіпертрофію серцевого м'яза в результаті запалення при АІМ. Також спостерігалось зниження відносної товщини стінки лівого шлуночка на 12,0% ($p = 0,04$), що вказує на структурні зміни в серцевому м'язі. Об'ємні показники, такі як кінцево-діастолічний об'єм та кінцево-сistolічний об'єм (КСО), показали тенденцію до збільшення ($p > 0,05$), що свідчить про дилатацію лівого шлуночка при АІМ без лікування.

Введення КЕП призвело до зниження товщини міжшлуночкової перегородки (ТМПД) на 18,7% порівняно з контролем ($p = 0,001$), що свідчить про ефективність у відновленні структурних змін серця при АІМ. При застосуванні КЕС спостерігалось зменшення КСО на 31,7% ($p = 0,016$), що свідчить про значне покращення функції лівого шлуночка.

Висновки. Введення КЕП знизило ТМПД на 18,7% ($p=0,001$) відносно групи нелікованих тварин, що свідчить про ефективність у відновленні структурних змін серця при АІМ, перевищуючи ефект кордарону (зменшення ТМПД на 9,9%, $p=0,01$). КЕС також знизив ТМПД на 12,1% ($p=0,006$), що підтверджує його потенціал як альтернативного препарату. Лікування КЕП зменшило КСО на 62,0% ($p<0,001$), що підкреслює його кардіопротекторний ефект. КЕС знизив КСО на 31,7% ($p=0,016$), підтверджуючи терапевтичний ефект, хоча менш виражений, ніж у КЕП.

Ключові слова: аутоімунний міокардит, ультразвукове дослідження, кінцево-діастолічний діаметр, кінцево-систолический діаметр, товщина міжшлуночкової перегородки.

Fedir Hladkykh, Tetyana Liadova, Mykola Chyzh, Mariia Matvieienko, Roman Komorovsky. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PLACENTAL AND SPLEEN CRYOEXTRACT EFFECTS ON HEART MORPHOMETRIC PARAMETERS IN AN AUTOIMMUNE MYOCARDITIS MODEL ASSESSED BY CARDIAC ULTRASOUND

Autoimmune diseases (AIDs) affect approximately 10% of the global population. As these conditions are often systemic, heart involvement is a frequent complication. In particular, myocarditis is closely linked to complex and abnormal autoimmune mechanisms. Despite its high mortality rate and potential for severe cardiac damage, treatment for myocarditis remains limited to symptomatic management. This prompted us to explore the effectiveness of biotechnological drugs, specifically cryoextracts – non-cellular products developed using low-temperature processing and designed for long-term storage.

The aim of the study is to characterize cardiac structure, with a focus on left ventricular morphology as assessed by ultrasound, when using placenta cryoextract and spleen cryoextract in a model of autoimmune myocarditis (AIM).

Materials and methods. The effectiveness of CEP (cryoextract of placenta) and CES (cryoextract of spleen) in AIM was studied on 35 male rats weighing 200-220 g, randomized into 5 groups. Ultrasound examination of the heart was performed using the Sonomed 500 ultrasound echotomoscope (Poli-Spectrum, Ukraine) in B-mode and M-mode with a linear probe (7.5L38, 7.5 MHz) on the 28th day of the experiment.

Results and Discussion. The study found that in rats with AIH, there was a statistically significant increase ($p<0.001$) in the left ventricular end-systolic diameter (LVD) by 47.0%, reaching 5.5 ± 0.17 mm, indicating pronounced cardiac dilation. The thickness of the interventricular septum in diastole (IVST) increased by 30.0% compared to intact animals ($p<0.001$), indicating myocardial hypertrophy due to inflammation in AIH. There was also a 12.0% decrease in the relative wall thickness of the left ventricle ($p=0.04$), suggesting structural changes in the myocardium. Volumetric parameters, such as the end-diastolic volume and end-systolic volume (ESV), showed a tendency to increase ($p>0.05$), indicating left ventricular dilation in AIH without treatment.

The introduction of CEP led to a decrease in the thickness of the interventricular septum (IVS) by 18.7% compared to the control ($p=0.001$), which indicates its effectiveness in restoring structural changes of the heart in AIM. When using CES, a decrease in the CSO by 31.7% ($p=0.016$) was observed, which indicates a significant improvement in left ventricular function.

Conclusions. CEP administration reduced IVST by 18.7% ($p=0.001$), demonstrating its effectiveness in restoring structural changes in the heart in AIH, surpassing the effect of Cordarone (IVST reduction of 9.9%, $p=0.01$). CES also reduced IVST by 12.1% ($p=0.006$), confirming its potential as an alternative drug. CEP treatment decreased ESV by 62.0% ($p<0.001$), highlighting its cardioprotective effect. CES reduced ESV by 31.7% ($p=0.016$), confirming its therapeutic effect, although less pronounced than that of CEP.

Key words: autoimmune myocarditis, ultrasound examination, end-diastolic diameter, end-systolic diameter, interventricular septal thickness.

Вступ. Історично склалося так, що вірусні інфекції мали складний зв'язок із різними аутоімунними захворюваннями (АІЗ), такими як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, системний васкуліт, целіакія та розсіяний склероз та ін. [1, 2]. З'являється все більше доказів того, що зараження коронавірусом типу 2 гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2) пов'язане з розвитком аутоімунних явищ. Кілька досліджень повідомляли про наявність аутоантитіл у пацієнтів з коронавірусною хворобою 2019 (COVID-19) з різною частотою: антинуклеарні антитіла (ANA) у 35,6%, анти-Ro/SSA у 25%, ревматоїдний фактор у 19%, вовчаковий антикоагулянт у 11% і антитіла проти інтерферону (IFN)-I у 10% [1, 3, 4, 5].

Порушення кровообігу, що потребує застосування вазопресорів, може співіснувати з дихальною недостатністю у 71% пацієнтів із COVID-19, які проходять штучну вентиляцію легень [6]. Пряме ураження міокарда призводить до міоперикардиту, дисфункції міокарда та підвищення рівня серцевого тропоніну у 20% пацієнтів [7], що імітує септичну кардіоміопатію через цитокинові шторми [8,

9]. Це слід диференціювати від гострого коронарного синдрому з огляду на протромботичний стан [10] або тампонаду серця внаслідок перикардіального випоту [11, 12], що потребує термінового кардіологічного втручання [13].

Аутоімунні захворювання (АІЗ) вражають приблизно 10% населення світу. Оскільки АІЗ є системними розладами, із них, ураження серця є поширеним явищем. Запальні процеси та окислювальний стрес призводять до некроза кардіоміоцитів з подальшим порушенням електропровідності і структурним ремоделюванням. Крім того, хронічне запалення є патофізіологічною основою зв'язку АІЗ з вегетативною дисфункцією, включаючи симпатичну гіперактивацію та зниження парасимпатичної функції [14].

Запальна кардіоміопатія, що характеризується інфільтрацією запальних клітин у міокард і високим ризиком погіршення серцевої функції, має гетерогенну етіологію. Запальна кардіоміопатія переважно опосередковується вірусною інфекцією, але також може бути спричинена бактеріальними, протозойними або грибковими інфекціями,

а також широким спектром токсичних речовин і ліків та системними імуніопосередкованими захворюваннями. Незважаючи на численні дослідження, запальна кардіоміопатія, ускладнена дисфункцією лівого шлуночка, серцевою недостатністю або аритмією, асоціюється з несприятливим прогнозом. Наразі незрозуміла причина, чому деякі пацієнти одужують без залишкового ураження міокарда, тоді як у інших розвивається дилатаційна кардіоміопатія [15].

Неодмінну роль у розвитку міокардиту відіграють складні та аномальні аутоімунні механізми. Незважаючи на високу смертність і та інвалідизацію, в даний час для лікування міокардиту доступне лише симптоматичне лікування [16].

Нашу увагу привернуло вивчення ефективності застосування біотехнологічних препаратів, які не містять клітин, що піддаються дії низьких температур при їх отриманні (кріоекстракти) або при тривалому зберіганні. Об'єктом дослідження було обрано безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби [17] вітчизняного виробництва – кріоекстракт плаценти (КЕП), кріоекстракт селезінки (КЕС). У попередніх дослідженнях показана ефективність застосування безклітинних препаратів при низці АІЗ – аутоімунному енцефаломієліті [18], аутоімунному міокардиті [19], аутоімунному артриті [20], аутоімунному гепатиті [21] та мембранозній нефропатії [22].

Мета дослідження – охарактеризувати морфологічний стан серця при застосуванні кріоекстракту плаценти (КЕП) та кріоекстракту селезінки (КЕС) на моделі аутоімунного міокардиту (АІМ) за даними ультразвукового дослідження.

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження проведені у відповідності до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (м. Страсбург, 1986 р.), Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту і Ради Європейського Союзу «Про захист тварин, що використовуються з науковою метою» (м. Брюссель, 2010 р.), наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» № 249 від 01.03.2012 р., наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» № 944 від 14.12.2009 р., Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (м. Київ, 2001 р.).

Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комісією з питань етики та біоетики

медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України (витяг з протоколу № 4/3 від 11 грудня 2024 р.).

АІМ моделювали за методикою Павленко Г.П. [23] шляхом внутрішньоочеревинного (в/о) введення щурам кардіотропної антигенної суміші, яка складалась з повного ад'юванта Фрейнда (ПАФ) [24, 25] (*Thermo Fisher Scientific, США*) та розчину антигену, отриманого з гомогенату алогенного серця у співвідношенні 1:4. Серця гомогенізували у 0,9 % розчині NaCl з розрахунку 1 мл/100 мг, центрифугували впродовж 5 хв при 1000 об./хв., відбирали супернатант та змішували з ПАФ. Отриману кардіотропну антигенну суміш вводили щурам 4 рази по 1,0 мл/кг маси тіла на 1, 5, 9 та 13 дні експерименту [23, 24, 26]. КЕП та КЕС вводили в/м на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту. В якості референс-препарату обрано інгібітор реполяризації міокарда з α та β -блокуючою дією кордарон в дозі 10 мг/кг [27, 28], який вводили внутрішньовенно (в/в) на ізотонічному (5,0%) розчині глюкози за аналогічною схемою.

Дослідження ефективності КЕП та КЕС при АІМ проведені на 35 щурах-самцях масою 200–220 г, рандомізованих на 5 груп:

I (негативний контроль) – інтактні щури (n=7), яким на 14, 17, 20, 13 та 26 дні експерименту в/м вводили 0,9 % розчин NaCl в дозі 1,0 мл/кг маси тіла щура;

II – щури зі змодельованим АІМ (n=7) без лікування (контрольна група), яким на 14, 17, 20, 13 та 26 дні експерименту в/м вводили 0,9 % розчин NaCl в дозі 1,0 мл/кг;

III – щури зі змодельованим АІМ (n=7), яким на 14, 17, 20, 13 та 26 дні експерименту в/в вводили референс-препарат кордарон в дозі 10 мг/кг [27];

IV – щури зі змодельованим АІМ (n=7), яким на 14, 17, 20, 13 та 26 дні експерименту в/м вводили КЕП у дозі 2,5 мл/кг [29];

V – щури зі змодельованим АІМ (n=7), яким на 14, 17, 20, 13 та 26 дні експерименту в/м вводили КЕС у дозі 5,0 мл/кг [30];

Сонографічне дослідження серця проводили а допомогою ультразвукового ехотомоскопу «Сономед 500» («Полі-Спектр», Україна) у В- та М-режимах з використанням лінійного датчика 7,5L38 з частотою 7,5 МГц на 28 день експерименту, також визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС) за хвилину. Під час дослідження тварини перебували під інгаляційним наркозом.

Ультразвукове сканування проводили в площині, перпендикулярній поверхні грудної клітки з парастернального доступу по довгій осі серця. При дослідженні в М-модальному режимі вимірювали структури порожнин серця – діаметри та дис танції [31, 32, 33]:

- кінцево-діастолічний діаметр (КДД) лівого шлуночка (ЛШ), мм;
- кінцево-систолічний діаметр ЛШ (КСД, мм);
- товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМПД, мм);
- товщину міжшлуночкової перегородки в систолу (ТМПС, мм);
- товщину задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСД, мм);
- товщину задньої стінки ЛШ в систолу (ТЗСС, мм).

Після вимірювання зазначених параметрів анатомічних структур у автоматичному режимі проведено розрахунок морфометричних та функціональних характеристик серця (табл. 1).

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel 2010». Оцінку характеру розподілу величин в кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро-Вілка (*Shapiro-Wilk test*, $n < 50$). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена (*Levene's test*). Для оцінки значущості виявлених відмінностей досліджуваних показників за різних умов експерименту проводили статистичний аналіз з використанням параметричних або непараметричних критеріїв.

При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t-критерієм Ст'юдента. При ненормальному розподілі принаймні однієї з груп незалежних величин відмінності між ними визначали попарно за непараметричним ранговим U-критерієм Манна-Уїтні (*Mann-Whitney*). Отримані значення порівнювали з критичними при рівні вірогідності вище 95,0 % ($p < 0,05$), вище 99,0 % ($p < 0,01$), вище 99,5 % ($p < 0,005$) та вище 99,9 % ($p < 0,001$) та робили висновок про ймовірність похибки.

Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді "M±m" (M±SE), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного або M (95 % ДІ: 5 % – 95 %), де 95 % ДІ: – 95 % довірчий інтервал (Confidence interval – CI). При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді Me [LQ; UQ], де Me – медіана,

[LQ; UQ] – верхня межа нижнього квартиля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього квартиля (upper quartile – UQ) [35].

Результати дослідження та їх обговорення.

Дослідження впливу кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кордарону на діаметри лівого шлуночка (ЛШ) серця щурів з АІМ на 28 день експерименту показало, що кінцево-діастолічний діаметр (КДД) ЛШ у тварин з АІМ без лікування збільшився до $6,6 \pm 0,23$ мм, але різниця була не статистично вірогідною ($p=0,2$) відносно показників інтактних щурів (табл. 2). На тлі застосування КЕП та КЕС не відмічено значущого зростання КДД ЛШ, але в усіх випадках зміни не досягли статистичної значущості порівняно з контрольною групою.

Що стосується кінцево-систолічного діаметра (КСД) ЛШ, то у нелікованих щурів з АІМ спостерігалось значне збільшення показника до $5,5 \pm 0,17$ мм ($p < 0,001$), що вказує на виражену дилатацію ЛШ. У групах, де проводилося лікування (АІМ+кордарон, АІМ+кріоекстракти), спостерігалось значне зниження цього показника (див. табл. 2). Отримані результати свідчать, що кордарон та досліджувані кріоекстракти мають значний вплив на розміри ЛШ серця щурів з АІМ, зокрема знижуючи КСД ЛШ (див. табл. 2). Однак КДД не змінився значно після застосування цих засобів, що вказує на те, що їх вплив більше виражений на систолічну функцію серця.

У щурів з АІМ без лікування за результатами ультрасонографічного дослідження показано, що товщина міжшлуночкової перегородки збільшилась на 30,0% відносно показників інтактних тварин та становила $0,91 [0,87; 0,96]$ мм (табл. 3), що вказує на те, що запалення і пошкодження серцевого м'яза викликають гіпертрофію міжшлуночкової перегородки. Це збільшення було статистично значущим ($p < 0,001$), і можна припустити, що це є свідченням виражених патологічних змін у серці, пов'язаних з АІМ.

У групі щурів, які отримували кордарон, ТМПД становила $0,82 [0,74; 0,86]$ мм. Порівняно з контрольною групою, це зменшення було статистично значущим ($p=0,01$, зміна на 9,9%), що свідчить про деяку ефективність кордарону у зменшенні гіпертрофії серцевого м'яза при АІМ (див. табл. 3).

Таблиця 1

Формули для розрахунку морфометричних показників ЛШ

Показник	Формула розрахунку	Одиниці виміру
Кінцево-діастолічний об'єм (КДО)	$(7 \times (0,1 \times \text{КДД})^3) / (2,4 + (0,1 \times \text{КДД}))$	мл
Кінцево-систолічний об'єм (КСО)	$(7 \times (0,1 \times \text{КСД})^3) / (2,4 + (0,1 \times \text{КСД}))$	мл
Відносна товщина стінки ЛШ (ВТС)	$\text{ВТС} = \text{ТЗСД} \times 2) / \text{КДД}$	ум. од.
Маса міокарда ЛШ (ММ), формула Devereux R.B. [34]	$0,832 \times ((\text{ТМПД} + \text{КДД} + \text{ТЗСД})^3 - \text{КДД}^3) + 0,6$	г

Таблиця 2

Вплив кріоекстрактів плаценти та селезінки, кордарону на діаметри лівого шлуночка серця щурів з аутоімунним міокардитом на 28 день експерименту, мм ($M \pm m$ (95 % ДІ), N=35)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту				
	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група	V (5) група
	Інтактні щури	Контроль (АІМ без лікування)	АІМ + кордарон	АІМ + кріоекстракт плаценти	АІМ + кріоекстракт селезінки
n	7	7	7	7	7
Кінцево-діастолічний діаметр (КДД) лівого шлуночка (ЛШ), мм	6,2±0,14 (95 % ДІ: 6,0–6,5)	6,6±0,23 (95 % ДІ: 6,2–7,1) $p_1=0,2$ [6,4%]	6,8±0,14 (95 % ДІ: 6,6–7,1) $p_2=0,5$ [3,0%]	6,9±0,13 (95 % ДІ: 6,5–7,3) $p_2=0,4$ [4,2%] $p_3=0,7$ [1,1%]	6,5±0,13 (95 % ДІ: 6,3–6,8) $p_2=0,8$ [1,2%] $p_3=0,2$ [3,9%]
Кінцево-систолічний діаметр ЛШ (КСД, мм)	3,7±0,15 (95 % ДІ: 3,4–4,0)	5,5±0,17 (95 % ДІ: 5,1–5,8) $p_1<0,001$ [47,0%]	4,4±0,09 (95 % ДІ: 4,3–4,6) $p_2<0,001$ [18,9%]	4,0±0,09 (95 % ДІ: 3,8–4,1) $p_2<0,001$ [27,6%] $p_3=0,003$ [10,7%]	4,9±0,14 (95 % ДІ: 4,6–5,1) $p_2<0,001$ [22,7%] $p_3<0,001$ [30,3%]

Примітки.

 p_1 – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;

[%] – значення розбіжностей показників у відсотках;

Індексами p_1, p_2, p_3 вказано номер групи, з показниками якої проведено зрівняння.

Таблиця 3

Вплив кріоекстрактів плаценти та селезінки, кордарону на розміри стінок лівого шлуночка серця щурів з аутоімунним міокардитом на 28 день експерименту, мм ($M \pm m$ (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], N=35)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту				
	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група	V (5) група
	Інтактні щури	Контроль (АІМ без лікування)	АІМ + кордарон	АІМ + кріоекстракт плаценти	АІМ + кріоекстракт селезінки
n	7	7	7	7	7
Товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМПД), мм	0,70 [0,67; 0,75]	0,91 [0,87; 0,96] $p_2<0,001$ [30,0%]	0,82 [0,74; 0,86] $p_2=0,01$ [9,9%]	0,74 [0,72; 0,76] $p_2=0,001$ [18,7%] $p_3=0,09$ [9,8%]	0,80 [0,77; 0,85] $p_2=0,006$ [12,1%] $p_3=0,45$ [2,4%]
Товщина міжшлуночкової перегородки в систолу (ТМПС), мм	1,2±0,03 (95 % ДІ: 1,2–1,3)	1,3±0,07 (95 % ДІ: 1,2–1,5) $p_1=0,3$ [7,4%]	1,1±0,02 (95 % ДІ: 1,1–1,2) $p_2=0,03$ [13,6%]	1,3±0,02 (95 % ДІ: 1,2–1,3) $p_2=0,5$ [3,6%] $p_3<0,001$ [11,5%]	1,3±0,04 (95 % ДІ: 1,2–1,4) $p_2=0,7$ [2,4%] $p_3=0,006$ [9,6%]
Товщина задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСД), мм	1,0±0,02 (95 % ДІ: 1,0–1,1)	1,0±0,03 (95 % ДІ: 0,9–1,0) $p_1=0,1$ [6,8%]	1,0±0,02 (95 % ДІ: 0,9–1,0) $p_2=0,7$ [1,5%]	1,0±0,05 (95 % ДІ: 0,9–1,0) $p_2=0,5$ [4,1%] $p_3=0,6$ [2,6%]	1,0±0,03 (95 % ДІ: 0,9–1,0) $p_2=0,8$ [1,4%] $p_3=1,0$ [0,1%]
Товщина задньої стінки ЛШ в систолу (ТЗСС), мм	1,5±0,03 (95 % ДІ: 1,5–1,6)	1,7±0,04 (95 % ДІ: 1,7–1,8) $p_1=0,001$ [13,3%]	1,8±0,03 (95 % ДІ: 1,5–1,6) $p_2=0,001$ [11,8%]	1,6±0,03 (95 % ДІ: 1,6–1,7) $p_2=0,001$ [5,9%] $p_3=0,05$ [6,7%]	1,6±0,03 (95 % ДІ: 1,6–1,7) $p_2=0,06$ [5,9%] $p_3=0,05$ [6,7%]

Примітки.

 p_1 – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;

[%] – значення розбіжностей показників у відсотках;

Індексами p_1, p_2, p_3 вказано номер групи, з показниками якої проведено зрівняння.

Що стосується групи щурів, які отримували КЕП, то ТМПД в діастолу становила 0,74 [0,72; 0,76] мм, що виявило статистично значуще зменшення порівняно з показниками щурів контрольної групи ($p=0,001$, зміна на 18,7%). Це свідчить що КЕП має властивості відновлення структурних змін у серці, викликаних АІМ. Однак порівняння з іншими групами не дало значущих відмінностей ($p=0,09$, зменшення на 9,8%), що може вказувати на те, що КЕП не є ефективнішим за кордарон (зменшення ТМПД на 9,9%, $p=0,01$) у відновленні цих змін.

У групі щурів, які отримували КЕС, ТМПД становила 0,80 [0,77; 0,85] мм. Це також виявило статистично значуще зменшення порівняно з контрольною групою ($p=0,006$, зміна на 12,1%), хоча порівняння з щурами, яким вводили кордарон, не показало значущих відмінностей ($p=0,45$). Це може свідчити про те, що ефективність КЕС не сильно відрізняється від ефективності кордарону.

Дослідження також показало зміни товщини міжшлуночкової перегородки в систолу (ТМПС), яка є ще одним важливим показником стану серцевого м'яза. У щурів, що не отримували лікування, ТМПС становила 1,3±0,07 мм. У групі щурів, які отримували кордарон, цей показник зменшився до 1,1±0,02 мм, що було статистично значущим ($p=0,03$, зміна на 13,6%), що свідчить про певну ефективність цього препарату у зменшенні гіпертрофії серцевого м'яза при АІМ (див. табл. 3). У групі, яка отримувала КЕП, цей показник був 1,3±0,02 мм, що не дало статистично значущих відмінностей від контрольної групи ($p=0,5$, зміна на 3,6%), але поступався за ефективністю кордарону, на що вказували статистично вірогідні зміни ($p<0,001$, різниця 11,5%). У групі щурів, які отримували КЕС, ТМПС становила 1,3±0,04 мм, що також не показало статистично значущих відмінностей порівняно з контрольною групою ($p=0,7$, різниця на 2,4%).

Проведена нами оцінка товщини задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСД) показала, що у щурів контрольної групи вказаний показник залишалася на рівні 1,0±0,03 мм, що вказує на те, що не відбулося значних змін у серцевому м'язі. У групах, які отримували лікування (кордарон, КЕП та КЕС), ТЗСД ЛШ не змінилася суттєво в порівнянні з контрольною групою. Що стосується товщини задньої стінки ЛШ в систолу (ТЗСС), то у щурів групи контролю цей показник статистично вірогідно ($p<0,001$) збільшився на 13,3% відносно показників інтактних щурів та становив 1,7±0,04 мм (див. табл. 3). У групах, які отримували кордарон, КЕП та КЕС, ТЗСД залишалась майже на тому ж рівні, з незначними змінами, що вказує на те, що ці препарати можуть не мати вираженого впливу на зміни цього показника на тлі АІМ щурів.

Оцінка об'ємних показників серця щурів зі змодельованим АІМ показала, що кінцево-діастолічний об'єм (КДО), який визначає об'єм ЛШ в діастолу, у щурів контрольної групи мав тенденцію до збільшення ($p>0,05$) на 23,5% відносно показників інтактних тварин та становив 0,69±0,07 (95% ДІ: 0,56–0,83) мл (табл. 4). У групі, що отримувала кордарон, значення КДО становило 0,72±0,04 (95% ДІ: 0,65–0,80) мл, також без статистично значущих змін порівняно з контрольною групою ($p>0,05$). У групі, що отримувала КЕП, спостерігалось незначне збільшення КДО до 0,75±0,06 (95% ДІ: 0,64–0,86) мл, але розбіжності також були статистично незначущими ($p>0,05$). Група щурів, що отримувала КЕП, показала значення КДО 0,64±0,03 (95% ДІ: 0,58–0,71) мл, з мінімальними змінами відносно контрольної групи ($p>0,05$).

Кінцево-систолічний об'єм (КСО), що визначає об'єм ЛШ в систолу, показав значні відмінності між групами. У групі інтактних щурів КСО становив 0,13±0,01 (95% ДІ: 0,10–0,16) мл. У тварин з АІМ без лікування КСО значно збільшився до 0,41±0,04 (95% ДІ: 0,34–0,49) мл, що було статистично значущим порівняно з групою інтактних щурів ($p<0,001$) з розбіжністю 210,3%. В групі щурів з АІМ, які отримували кордарон, КСО знизився до 0,21±0,01 (95% ДІ: 0,19–0,24) мл, що є статистично значущим зменшенням ($p=0,002$) на 47,8%. Щури, які отримували КЕП, продемонстрували зменшення КСО до 0,16±0,01 (95% ДІ: 0,14–0,18) мл, що було статистично значущим ($p<0,001$) на 62,0%. У групі, що отримувала КЕС, спостерігалось зменшення КСО до 0,28±0,01 (95% ДІ: 0,23–0,33) мл, що також було статистично значущим ($p=0,016$), з розбіжністю 31,7% (див. табл. 4).

Оцінка відносної товщини задньої стінки ЛШ (ВТС) показала, що у тварин контрольної групи з АІМ без лікування, цей показник статистично вірогідно знизився ($p=0,04$) на 12,0% відносно показників інтактних щурів до 0,29±0,01 (95% ДІ: 0,26–0,32) мм, що свідчить про наявність структурних змін у серцевому м'язі, характерних для цього захворювання. У щурів, що отримували кордарон, цей показник залишався майже незмінним та становивши 0,29±0,01 (95% ДІ: 0,27–0,30) мм. Подібні результати були отримані і в групі щурів, які отримували КЕП: ВТС ЛШ становила 0,29±0,01 (95% ДІ: 0,27–0,31) мм, що не відрізнялося від значень тварин контрольної групи ($p=0,9$). У групі щурів, які отримували КЕС, ВТС ЛШ становила 0,30±0,01 (95% ДІ: 0,28–0,31) мм, що знову ж таки не демонструвало суттєвих змін порівняно з іншими групами (табл. 5).

Розрахована маса міокарда ЛШ у інтактних щурів становила 0,82±0,01 (95% ДІ: 0,80–0,84) г. На тлі розвитку АІМ маса міокарда дещо збільшилася

Таблиця 4

Вплив кріоекстрактів плаценти та селезінки, кордарону на об'ємні показники серця щурів з аутоімунним міокардитом на 28 день експерименту, мл ($M \pm m$ (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], N=35)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту				
	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група	V (5) група
	Інтактні щури	Контроль (АІМ без лікування)	АІМ + кордарон	АІМ + кріоекстракт плаценти	АІМ + кріоекстракт селезінки
n	7	7	7	7	7
Кінцево-діастолічний об'єм (КДО), мл	0,56±0,03 (95 % ДІ: 0,50–0,63)	0,69±0,07 (95 % ДІ: 0,56–0,83) $p_1 > 0,05$ [23,5%]	0,72±0,04 (95 % ДІ: 0,65–0,80) $p_2 > 0,05$ [4,6%]	0,75±0,06 (95 % ДІ: 0,64–0,86) $p_2 > 0,05$ [8,3%] $p_3 > 0,05$ [7,0%]	0,64±0,03 (95 % ДІ: 0,58–0,71) $p_2 > 0,05$ [7,0%] $p_3 > 0,05$ [10,7%]
Кінцево-систолічний об'єм (КСО), мл	0,13±0,01 (95 % ДІ: 0,10–0,16)	0,41±0,04 (95 % ДІ: 0,34–0,49) $p_1 < 0,001$ [210,3%]	0,21±0,01 (95 % ДІ: 0,19–0,24) $p_2 = 0,002$ [47,8%]	0,16±0,01 (95 % ДІ: 0,14–0,18) $p_2 < 0,001$ [62,0%] $p_3 = 0,003$ [27,3%]	0,28±0,01 (95 % ДІ: 0,23–0,33) $p_2 = 0,016$ [31,7%] $p_3 = 0,035$ [30,7%]

Примітки.

p_1 – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;

[%] – значення розбіжностей показників у відсотках;

Індексами p_1, p_2, p_3 вказано номер групи, з показниками якої проведено зрівняння.

до $0,87 \pm 0,02$ (95% ДІ: 0,83–0,92) г, що може свідчити про розвиток компенсаторних процесів у серці в умовах захворювання. Однак різниця була незначною і не досягла статистичної значущості ($p > 0,05$). У групах щурів, які отримували лікування кордароном, КЕП або КЕС, маса міокарда залишалася на схожому рівні, варіюючи від $0,85 \pm 0,01$ г до $0,87 \pm 0,02$ г. Всі ці значення не мали статистично значущих відмінностей порівняно з контрольними показниками (див. табл. 5). Це свідчить про те, що лікування не призводило до значних змін у вазі міокарда.

Узагальнюючи отримані результати дослідження ефективності КЕП та КЕС у щурів з АІМ нами виявлено значні зміни морфологічного стану серця. Ультразвукові дослідження виявили, що застосування вказаних біотехнологічних засобів призвело до покращення анатомічних показників серця, зокрема, зменшення КСД ЛШ порівняно з показниками тварин контрольної групи. Це свідчить про зниження дилатації ЛШ, що є характерною для АІМ. Проте КДД не зазнав суттєвих змін після терапії, що може вказувати на менший вплив препаратів на діастолічну функцію серця.

Що стосується структури серцевих м'язів, то було відзначено зменшення ТМПД та ТМПС після лікування. Найбільші зміни спостерігалися в групах, що отримували КЕП та кордарон. Це підтверджує, що ці препарати здатні знижувати гіпертрофію серцевого м'яза, яка є типовою ознакою запальних процесів, що виникають при АІМ. Проте за ефективністю в порівнянні з кордароном КЕП не виявився

значно кращим, хоча і мав відновлювальний ефект на товщину міжшлуночкової перегородки.

Щодо об'ємних показників серця, дослідження показало, що застосування КЕП та КЕС також сприяло зменшенню КСО ЛШ, що відображає покращення систолічної функції. Зниження цього показника у щурів, що отримували зазначені препарати, вказує на ефективність їх у відновленні функціональних показників серця в умовах АІМ, особливо в систолі. Однак зміни об'ємних показників, зокрема КСО, не мали статистично значущих відмінностей порівняно з контрольною групою, що може свідчити про обмежену дію препаратів на цей параметр.

Ще одним важливим аспектом є оцінка ВСТ ЛШ, яка показала, що застосування лікувальних засобів не призвело до значних змін у цьому параметрі. У всіх групах, що отримували лікування, цей показник залишався близьким до контрольних значень, що може свідчити про недостатній вплив препаратів на цей структурний аспект серцевого м'яза.

Відсутність значних змін маси міокарда ЛШ у щурів, що отримували КЕП та КЕС, також може свідчити про те, що ці препарати не призводять до значного збільшення або зменшення маси міокарда. Відсутність статистично значущих змін в цьому параметрі підтверджує, що терапія не має вираженого ефекту на масу серця, хоча й позитивно впливає на інші характеристики.

Таким чином, результати дослідження свідчать, що КЕП та КЕС можуть бути ефективними у корекції

Таблиця 5

Вплив кріоекстрактів плаценти та селезінки, кордарону на показники скоротливої функції міокарда ЛШ серця щурів з щурів з аутоімунним міокардитом на 28 день експерименту, % (M ± m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], N=35)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту				
	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група	V (5) група
	Інтактні щури	Контроль (АІМ без лікування)	АІМ + кордарон	АІМ + кріоекстракт плаценти	АІМ + кріоекстракт селезінки
n	7	7	7	7	7
Відносна товщина стінки ЛШ (ВТС)	0,33±0,01 (95 % ДІ: 0,31-0,35)	0,29±0,01 (95 % ДІ: 0,26-0,32) p ₁ =0,04 [12,0%]	0,29±0,01 (95 % ДІ: 0,27-0,30) p ₂ =0,7 [2,2%]	0,29±0,01 (95 % ДІ: 0,27-0,31) p ₂ =0,9 [0,8%] p ₃ =0,8 [1,4%]	0,30±0,01 (95 % ДІ: 0,28-0,31) p ₂ =0,8 [1,8%] p ₃ =0,3 [4,1%]
Маса міокарда ЛШ (ММ), формула Devereux R.B.	0,82±0,01 (95 % ДІ: 0,80-0,84)	0,87±0,02 (95 % ДІ: 0,83-0,92) p ₁ >0,05 [6,6%]	0,87±0,02 (95 % ДІ: 0,83-0,90) p ₂ >0,05 [0,9%]	0,87±0,02 (95 % ДІ: 0,83-0,90) p ₂ >0,05 [0,9%] p ₃ >0,05 [0,1%]	0,85±0,01 (95 % ДІ: 0,82-0,88) p ₂ >0,05 [2,9%] p ₃ >0,05 [2,1%]

Примітки.

p₁ – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;

[%] – значення розбіжностей показників у відсотках;

Індексами 1, 2, 3 вказано номер групи, з показниками якої проведено зрівняння.

структурних порушень серця при АІМ. Подальші дослідження дозозалежного ефекту та комбінацій з іншими лікарськими засобами можуть допомогти вдосконалити терапевтичні підходи і досягти кращих результатів у лікуванні цього захворювання.

Висновки

1. На тлі розвитку АІМ у щурів відмічено статистично вірогідне збільшення (p<0,001) на 47,0% кінцево-сistolічного діаметра лівого шлуночка (КСД) до 5,5±0,17 мм, що вказувало на виражену дилатацію серця. Товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМПД) збільшилася на 30,0% порівняно з інтактними тваринами (p<0,001), що свідчить про гіпертрофію серцевого м'яза в результаті запалення при АІМ. Також спостерігалось зниження відносної товщини стінки лівого шлуночка (ВТС) на 12,0% (p=0,04), що вказує на структурні зміни в серцевому м'язі. Об'ємні показники, такі як кінцево-діастолічний об'єм (КДО) та кінцево-сistolічний об'єм (КСО), показали тенденцію до збільшення (p>0,05), що свідчить про дилатацію лівого шлуночка при АІМ без лікування.

2. Введення КЕП призвело до зниження товщини міжшлуночкової перегородки (ТМПД) на 18,7% порівняно з контролем (p=0,001), що свідчить про ефективність у відновленні структурних змін

серця при АІМ. Варто зазначити, що ефективність КЕП перевищувала ефект кордарону, де зменшення ТМПД склало 9,9% (p=0,01). Застосування КЕС призвело до статистично значущого зменшення ТМПД на 12,1% порівняно з контролем (p=0,006), що дозволяє розглядати КЕС як альтернативний препарат.

3. Лікування КЕП знизило кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка (КСО) на 62,0% (p<0,001), що є значним зменшенням дилатації серця, підтверджуючи ефективність КЕП у поліпшенні функціональних показників серця при АІМ. Це свідчить про виражений кардіопротекторний ефект КЕП.

4. При застосуванні КЕС спостерігалось зменшення КСО на 31,7% (p=0,016), що свідчить про значне покращення функції лівого шлуночка. Цей ефект є менш вираженим, ніж при застосуванні КЕП, але все ж статистично значущим, що підтверджує терапевтичний потенціал КЕС при АІМ.

Перспективи подальших досліджень. На основі отриманих результатів дослідження ефективності КЕП та КЕС при лікуванні АІМ є доцільним вивчення дозозалежного ефекту КЕП і КЕС, що дозволить оптимізувати терапевтичні режими. Комбінація з іншими препаратами може сприяти досягненню кращих результатів без побічних ефектів, що підвищить безпеку лікування.

Література:

1. Gracia-Ramos A. E., Martin-Nares E., Hernández-Molina G. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. *Cells*. 2021. № 10 (12). P. 3592. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10123592>
2. Winchester N., Calabrese C., Calabrese L. H. The Intersection of COVID-19 and Autoimmunity: What is Our Current Understanding? *Pathog Immun*. 2021. № 6(1). P. 31–54. DOI: <https://doi.org/10.20411/pai.v6i1.417>

3. Gazzaruso C., Carlo Stella N., Mariani G., Nai C., Coppola A., Naldani D., Gallotti P. High Prevalence of Antinuclear Antibodies and Lupus Anticoagulant in Patients Hospitalized for SARS-CoV2 Pneumonia. *Clin Rheumatol.* 2020. № 39(7). P. 2095–2097. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05180-7>
4. Zhou Y., Han T., Chen J., Hou C., Hua L., He S., Guo Y., Zhang S., Wang Y., Yuan J., Zhao C., Zhang J., Jia Q., Zuo X., Li J., Wang L., Cao Q., Jia E. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020. № 13 (6). P. 1077–1086. DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.12805>
5. Bastard P., Rosen L. B., Zhang Q., Michailidis E., Hoffmann H. H., Zhang Y., Dorgham K., Philippot Q., et al. Autoantibodies Against Type I IFNs in Patients with Life-Threatening COVID-19. *Science.* 2020. № 370 (6515). P. eabd4585. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abd4585>
6. Bhatraju P. K., Ghassemieh B. J., Nichols M., Kim R., Jerome K. R., Nalla A. K., Greninger A. L., Pipavath S., Wurfel M. M., Evans L., Kritek P. A., West T. E., Luks A., Gerbino A., Dale C. R., Goldman J. D., O'Mahony S., Mikacenic C. COVID-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region – Case Series. *N Engl J Med.* 2020. № 382 (21). P. 2012–2022. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>
7. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao Q., Huang H., Yang B., Huang C. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020. № 5 (7). P. 802–810. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
8. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic Human Coronavirus Infections: Causes and Consequences of Cytokine Storm and Immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017. № 39 (5). P. 529–539. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
9. Huang K. J., Su I. J., Theron M., Wu Y. C., Lai S. K., Liu C. C., Lei H. Y. An Interferon-Gamma-Related Cytokine Storm in SARS Patients. *J Med Virol.* 2005. № 75 (2). P. 185–194. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.20255>
10. Dominguez-Erquicia P., Dobarro D., Raposeiras-Roubín S., Bastos-Fernandez G., Iñiguez-Romo A. Multivessel Coronary Thrombosis in a Patient with COVID-19 Pneumonia. *Eur Heart J.* 2020. № 41 (22). P. 2132. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa393>
11. Hua A., O'Gallagher K., Sado D., Byrne J. Life-Threatening Cardiac Tamponade Complicating Myo-Pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J.* 2020. № 41 (22). P. 2130. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa253>
12. Dabbagh M. F., Aurora L., D'Souza P., Weinmann A. J., Bhargava P., Basir M. B. Cardiac Tamponade Secondary to COVID-19. *JACC Case Rep.* 2020. № 2 (9). P. 1326–1330. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.009>
13. Desai S. R., Wong J., Suhitharan T., Chan Y. W., Ng S. Y. Point of Care Ultrasound: A Clinical Decision Support Tool for COVID-19. *Singapore Med J.* 2023. № 64 (4). P. 226–236. DOI: <https://doi.org/10.11622/smedj.2021098>
14. Gawalko M., Balsam P., Lodziński P., Grabowski M., Krzowski B., Opolski G., Kosiuk J. Cardiac Arrhythmias in Autoimmune Diseases. *Circ J.* 2020. № 84 (5). P. 685–694. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0705>
15. Tschöpe C., Ammirati E., Bozkurt B., Caforio A. L. P., Cooper L. T., Felix S. B., Hare J. M., Heidecker B., Heymans S., Hübner N., Kelle S., Klingel K., Maatz H., Parwani A. S., Spillmann F., Starling R. C., Tsutsui H., Seferovic P., Van Linthout S. Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Current Evidence and Future Directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021. № 18 (3). P. 169–193. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x>
16. Liu T., Fu Y., Shi J., He S., Chen D., Li W., Chen Y., Zhang L., Lv Q., Yang Y., Jin Q., Wang J., Xie M. Noninvasive Ultrasound Stimulation to Treat Myocarditis Through Splenic Neuro-Immune Regulation. *J Neuroinflammation.* 2023. № 20 (1). P. 94. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02773-2>
17. Chyzyh M. O., Halchenko S. E., Hladkykh F. V., Byzov V. V., Rohoza L. A., Bielochkina I. V., Sleta I. V. Acellular Cryopreserved Biological Agents: Technology of Production and Composition Analysis. Monograph. Vinnytsia: Tvory; 2024. 264 p. DOI: <https://doi.org/10.46879/2024.1>
18. Hladkykh F. V. Evaluation of Tentative and Research Activity in Rats with Experimental Allergic Encephalomyelitis Against the Administration of Cell-Free Cryopreserved Biological Agents. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology.* 2024. № 11 (2(24)). P. 124–137. DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2024-24-02>
19. Hladkykh F. V. Characteristics of the Impact of Acellular Cryopreserved Biological Agents on Antioxidant-Prooxidant Homeostasis in Heart Tissues in a Model of Autoimmune Myocarditis. *Health & Education.* 2024. № 2. P. 23–30. DOI: <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.4>
20. Hladkykh F. V. Biochemical assessment of the inflammatory process activity under the influence of cell-free cryopreserved biological agents in a rat model of autoimmune arthritis. *Modern Medicine, Pharmacy, and Psychological Health.* 2024. № 1 (15). P. 8–12. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-1-1>
21. Hladkykh F. V., Lyadova T. I., Solovyiov S. O. Features of the Hepatocyte Cell Cycle in Experimental Autoimmune Hepatitis Under the Influence of Cryoextracts from Placenta and Spleen, as Well as the Conditioned Medium of Mesenchymal Stem Cells. *Clinical and Preventive Medicine.* 2024. Vol. 7. № 37. P. 24–37. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.7.2024.03>
22. Hladkykh F. V., Lyadova T. I. Experimental Study of Nephroprotective Properties of Cryoextracts of Placenta and Spleen, as Well as Conditioned Medium of Mesenchymal Stem Cells in Autoimmune Membranous Nephropathy. *Ukraine. National Health.* 2024. Vol. 3. № 77. P. 106–114. DOI: <https://doi.org/10.32782/2077-6594/2024.3/17>
23. Pavlenko H. P. Free Radical, Antioxidant, and Hemocoagulation Processes are Normal in Experimental Heart Pathology and Their Limitation by a Peptide Bioregulator. *Dissertation Abstract.* Kharkiv. 1993. 20 p.
24. Hladkykh F. V. Freund's Adjuvant is a Classic of Vaccine Adjuvants and the Basis of Experimental Immunology. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2024. № 32 (3(50)). P. 414–439. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-10>
25. Freund J. Some Aspects of Active Immunization. *Annual Review of Microbiology.* 1947. № 1. P. 291–308. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.01.100147.001451>

26. Fontes J. A., Barin J. G., Talor M. V., Stickel N., Schaub J., Rose N. R., Cihakova D. Complete Freund's Adjuvant Induces Experimental Autoimmune Myocarditis by Enhancing IL-6 Production During Initiation of the Immune Response. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2017. № 5 (2). P. 163–176. DOI: <https://doi.org/10.1002/iid3.155>
27. Dzhihaliuk O. V., Stepaniuk H. I., Zaitchko N. V., Kovalenko S. I., Shabelnyk K. P. Characterization of the Effect of 4-[4-Oxo-4H-Quinazolin-3-yl] Benzoic Acid (PK-66) on the Course of Adrenaline-Induced Myocardial Dystrophy in Rats Based on Biochemical Studies. *Medical and Clinical Chemistry*. 2016. № 18 (4). P. 16–22. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i4.7249>
28. Rybolovlev Yu. R., Rybolovlev R. S. Dosage of Substances for Mammals According to Biological Activity Constants. *Proceedings of the Academy of Sciences of the USSR*. 1979. № 247 (6). P. 1513–1516.
29. Shepitko V. I. Structural and Functional Indicators of the Cryopreserved Liver and the Effect of Its Transplantation on the Morphofunctional State of a Number of Internal Organs: Dissertation. Kharkiv, 2004. 326 p. Access: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0504U000610/>
30. Bepalova I. G. Peptide Composition and Biological Action of Extracts of Cryopreserved Pig Spleen Fragments and Piglet Skin. Dissertation. Kharkiv, 2016. 162 p. Access: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0416U004539/>
31. Root-Bernstein R., Fairweather D. Unresolved Issues in Theories of Autoimmune Disease Using Myocarditis as a Framework. *Journal of Theoretical Biology*. 2015. № 375. P. 101–123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.11.022>
32. Chyzh M.O., Manchenko A.O., Trofimova A.V., Belochkina I.V. Ultrasound Assessment of Heart Remodelling Affected by Therapeutic Hypothermia and MSC on Myocardial Infarction Model. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2020. № 3(28). P. 222–240. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.222-240>
33. Chyzh M. O., Belochkina I. V., Globa V. Yu., Sleta I. V., Mikhailova I. P., Hladkykh F. V. Ultrasound Examination of Rat Hearts After Experimental Epinephrine-Induced Damage and the Application of Heart Xenoextract. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024. № 32 (2(49)). P. 185–197. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-06>
34. Devereux R. B., Alonso D. R., Lutas E. M., Gottlieb G. J., Campo E., Sachs I., Reichek N. Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Hypertrophy: Comparison to Necropsy Findings. *American Journal of Cardiology*. 1986. № 57 (6). P. 450–458. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(86\)90771-x](https://doi.org/10.1016/0002-9149(86)90771-x)
35. Zar J. H. *Biostatistical Analysis* (5 ed.). Prentice-Hall, Englewood. 2014. 960 p.

УДК 616.727.3-001.45-089.8(045)
DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-5>

Андрій ДОМАНСЬКИЙ

кандидат медичних наук, завідувач відділення реконструктивної травматології та ортопедії,
ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності
Міністерства охорони здоров'я», domanskieak@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5943-1452

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ПЕРЕЛОМАМИ ГОЛІВКИ ПРОМЕНЕВОЇ КІСТКИ

Переломи голівки променевої кістки зустрічаються найбільш часто і становлять 2,8% від переломів всього скелета, переломи ліктьового відростка та шийки променевої кістки трапляються в 1% випадків.

Метою нашої роботи було визначення оптимальної моделі хірургічного лікування пацієнтів з переломами голівки променевої кістки.

Матеріали і методи. У нашому дослідженні приймали участь 73 пацієнта з переломами голівки променевої кістки, що знаходились на лікуванні у КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» м. Дніпро у період з 2020 по 2023 роки. До першої групи були віднесені 17 пацієнтів з переломами головки променевої кістки яким було проведено видалення голівки. До другої групи було віднесено 38 пацієнтів, яким виконано відкриту репозицію та остеосинтез голівки променевої кістки. До третьої групи відносились 18 пацієнтів яким було виконано ендопротезування голівки променевої кістки.

Результати. Серед пацієнтів загального масиву переломи типу II за Mason – Hotchkiss зустрічались найчастіше і були виявлені у 42,5% випадків. У 31,5% пацієнтів загального масиву був виявлений III тип пошкодження голівки променевої кістки. Найрідше зустрічались пошкодження I типу, що було виявлено у 26,0%. Відмінний результат лікування за шкалою MEPS найчастіше був виявлений серед пацієнтів третьої групи. Даний результат спостерігався у 38,9% пацієнтів цієї групи. Добрі результати за шкалою MEPS найчастіше спостерігались у другій групі. Такий результат лікування переломів голівки променевої кістки були зареєстровані у 47,4% пацієнтів другої групи. Оцінка результату лікування «задовільно» була виявлена у 47,1% пацієнтів першої групи. Пацієнти з незадовільним результатом за шкалою MEPS найчастіше виявлялись у першій групі, де їх зареєстровано 23,5% випадків.

Висновки. Згідно даних нашого дослідження, протезування головки променевої кістки у пацієнтів з ізольованими переломами голівки променевої кістки виявило кращі результати на клінічному рівні разом із задоволеністю пацієнтів. Тому ендопротезування голівки променевої кістки може бути кращим методом лікування у пацієнтів з подібними травмами, особливо у випадку наявності пошкодження Мейсона типу.

Ключові слова: перелом голівки променевої кістки, остеосинтез, ендопротезування, резекція, лікування.

Andrii Domansky. ANALYSIS OF TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH RADIAL HEAD FRACTURES

Radial head fractures are the most common and account for 2.8% of all fractures of the entire skeleton, ulnar and radial neck fractures occur in 1% of cases.

The aim of our work was to determine the optimal model of surgical treatment of patients with radial head fractures.

Materials and methods. Our study involved 73 patients with radial head fractures who were treated at the Regional Clinical hospital named after II Mechnikov, Dnipro, from 2020 to 2023. The first group included 17 patients with radial head fractures who underwent head removal. The second group included 38 patients who underwent open reduction and osteosynthesis of the radial head. The third group included 18 patients who underwent radial head arthroplasty.

Results. Among the patients of the general array, Mason-Hotchkiss type II fractures were most common and were detected in 42.5% of cases. In 31.5% of the patients of the general array, type III damage to the radial head was detected. Type I damage was the least common, which was detected in 26.0%. An excellent result of treatment according to the MEPS scale was most often detected among the patients of the third group. This result was observed in 38.9% of the patients of this group. Good results according to the MEPS scale were most often observed in the second group. Such a result of treatment of fractures of the radial head was registered in 47.4% of the patients of the second group. The assessment of the treatment result as "satisfactory" was detected in 47.1% of the patients of the first group. Patients with an unsatisfactory result according to the MEPS scale were most often detected in the first group, where they were registered in 23.5% of cases.

Conclusions. According to our study, radial head arthroplasty in patients with isolated radial head fractures showed better clinical outcomes and patient satisfaction. Therefore, radial head arthroplasty may be a better treatment option for patients with such injuries, especially in cases of Mason.

Key words: fracture of the radial head, osteosynthesis, endoprosthesis, resection, treatment.

Вступ. Для нормальної життєдіяльності людини функція ліктьового суглоба дуже важлива, так як порушення рухів у ньому різною мірою призводить до утруднення в повсякденному житті та професійній діяльності. За даними багатьох досліджень, соціальна та побутова адаптація пацієнтів із втратою рухів у плечовому та променево-зап'ястковому суглобах страждає меншою мірою ніж у хворих

із втратою функції ліктьового суглоба, особливо з формуванням його патологічної установки [6]. Переломи кісток, що входять до складу ліктьового суглоба, складають близько 5,5% від переломів всього скелета. Переломи голівки променевої кістки зустрічаються найбільш часто і становлять 2,8% від переломів всього скелета, переломи ліктьового відростка та шийки променевої кістки

трапляються в 1% випадків, переломи дистального епіметафізу плеча становлять близько 0,5%, позасуглобові переломи проксимальних відділів променевої та ліктьової кісток спостерігаються у 0,2% хворих [2]. Найпоширенішим механізмом травми є падіння на витягнуту руку, як правило, зі ступенем згинання ліктя та пронації передпліччя, що призводить до удару головки променевої кістки та, як наслідок, перелому головки/шийки променевої кістки. Такі травми можуть мати значний вплив на функцію верхньої кінцівки, оскільки головка променевої кістки діє як критичний стабілізатор для ліктя проти вальгусних навантажень, вторинних по відношенню до медіальних колатеральних зв'язок. Лікування переломів голівки променевої кістки варіюється від консервативного лікування лікування до хірургічного втручання, що включає хірургічну фіксацію, ендопротезування або видалення головки променевої кістки.

На сьогоднішній день у світі точаться наукові дискусії про вибір оптимального методу лікування цього виду травм ліктьового суглобу. Ring D. (2019) з вересня 1994 по вересень 2010 ми хірургічно пролікували 157 пацієнтів з гострими переломами головки променевої кістки. У дослідження виключили пацієнтів, у яких головка променевої кістки була видалена ($n = 21$), внутрішньо фіксована або замінена як вторинна процедура після невдалої внутрішньої фіксації. Таким чином, автори дійшли висновку, що збереження головки променевої кістки є важливим як для гострої, так і для тривалої стабільності, і що видалення головки променевої кістки слід виконувати лише у пацієнтів із сильно осколковими переломами або з низькими вимогами до їхніх верхніх кінцівок. Лікування гострих нереконструктивних переломів головки променевої кістки при нестабільних ушкодженнях ліктьового суглоба із заміною головки променевої кістки має високий ризик повторної операції [9]. Giannicola G, et al. (2024) пропонує синтез та фіксацію голівки променевої кістки за допомогою дроту Кіршнера для відновлення стабільності ліктьового суглоба замість виконання резекції голівки променевої кістки на ранній стадії [5]. На сьогоднішній день немає протокольного консенсусного рішення про хірургічне лікування переломів голівки променевої кістки як ізольованих так і в складі складних пошкоджень ліктьового суглобу.

Метою нашої роботи було визначення оптимальної моделі хірургічного лікування пацієнтів з переломами голівки променевої кістки.

Матеріали і методи: У нашому дослідженні приймали участь 73 пацієнта з переломами голівки променевої кістки, що знаходились на лікуванні у КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» м. Дніпро у період з 2020 по

2023 роки. Вік пацієнтів коливався від 19 до 76 років і у середньому становив $40,4 \pm 6,8$ років. Осіб чоловічої статі було 39 (53,4%), а осіб жіночої статі – 24 (46,6%). У 55 пацієнтів (75,3%) перелом головки променевої кістки був виявлений як ізольована травма, а у 18 (24,7%) – як результат поліструктурних множинних пошкоджень. Всі пацієнти, що приймали участь у нашому дослідженні відповідали критеріям включення у дослідження:

- вік більше 18 років;
- КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» м. Дніпро;
- перелом голівки променевої кістки;
- відсутність на момент лікування онкологічної та тяжкої соматичної патології.

Для вирішення завдань дослідження всі пацієнти, що приймали участь у нашому дослідженні були поділені на три групи. До першої групи були віднесені 17 пацієнтів з переломами головки променевої кістки яким було проведено видалення голівки. Відносно значення абсолютного показника становило 23,3% загального масиву. До другої групи було віднесено 38 пацієнтів, яким виконано відкриту репозицію та остеосинтез голівки променевої кістки, що становило 52,1% загального масиву. До третьої групи відносились 18 пацієнтів яким було виконано ендопротезування голівки променевої кістки. Відносно значення абсолютного показника становило 24,6% загального масиву.

З метою визначення тактики лікування і прогнозу переломів голівки променевої кістки для характеристики типів переломовивихів використовували класифікацію Mason в модифікації Hotchkiss, згідно якої тип 1 – крайові переломи головки променевої кістки, тип 2 – переломи не більше 2 фрагментів зі зміщенням, тип 3 – осколкові переломи, коли фіксація неможлива. Оцінка результатів лікування проводилась за шкалою функції ліктьового суглоба клініки Mayo (Mayo Elbow Performance Score (MEPS)). Цей індекс складається з чотирьох частин: біль (із максимальною оцінкою 45 балів); рухи в плече-ліктьовому суглобі (20 балів); стабільність (10 балів); і здатність виконувати 5 функціональних завдань (25 балів). Максимальна кількість балів (100) за цією шкалою відповідає нормальному стану ліктьового суглоба. Сума балів 90 і більше – відмінний результат; 75–89 – добрий результат; 60–74 – задовільний результат; менше 60 – незадовільний результат.

Статистична обробка виконувалась з допомогою непараметричної методики та включала в себе обчисленням середньої арифметичної (M) та стандартного відхилення (SD), використанням при порівняннях між групами критеріїв Стюдента і Пірсона. Відмінності вважались статистично значимими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. На початку нашого дослідження ми провели визначення розподілу загального масиву дослідження по класифікації Mason в модифікації Hotchkiss. Це проводилось для того, щоб визначити який тип лікування був проведений при різних пошкодженнях променевої кістки. У таблиці 1 наведено розподіл пацієнт груп спостереження за ознакою класифікації Mason – Hotchkiss.

Аналіз даних таблиці 1 вказав на такі особливості розподілу. Так, серед пацієнтів загального масиву переломи типу II зустрічались найчастіше і були виявлені у 42,5% випадків. У групах спостереження розподіл перелому типу II був таким: найчастіше він виявлявся у пацієнтів II групи, що було виявлено у 60,5% випадків. Дещо рідше такий тип пошкодження виявлявся серед пацієнтів третьої групи, де воно реєструвалось у 38,9% випадків. У порівнянні з другою і третьою групами у першій групі пошкодження типу II зустрічалося у 10,3 та у 6,6 разів відповідно. Аналізуючи даний розподіл можна стверджувати, що тип II – переломи голівки променевої кістки не більше 2 фрагментів зі зміщенням найчастіше лікуються оперативно з допомогою відкритої репозиції та внутрішнього остеосинтезу і дещо рідше з допомогою ендопротезування голівки променевої кістки.

У 31,5% пацієнтів загального масиву був виявлений III тип пошкодження голівки променевої кістки. Ці пацієнти займали друге рангове місце у розподілі. У групах спостереження спостерігався цікавий розподіл виявлення цього типу пошкоджень голівки променевої кістки. Так, найчастіше такий тип пошкодження був виявлений у пацієнтів III групи, що спостерігалось у 55,6% випадків. Серед пацієнтів I та II груп такий тип пошкодження голівки був виявлений у майже однаковій кількості випадків, аде більш ніж удвічі ніж третій тип пошкодження.

Статистична обробка була проведена з допомогою поліхоричного аналізу. Як вказав поліхоричний аналіз даних, наведені положення знаходяться у межах поля вірогідності (χ^2 59,65 \geq χ^2 st 5,99) ($p \leq 0.05$). На рисунку 1 наведено КТ трьох типів пошкодження голівки променевої кістки.

У групах спостереження були проведені різні методи лікування. У першій групі було проведено видалення голівки, у другій – відкрита репозиція та остеосинтез перелому голівки спеціальними блокуючими пластинами а у третій групі – ендопротезування голівки променевої кістки. Для визначення результатів лікування ми провели їх індикацію через 6 місяців після оперативного лікування. Для цього використали всесвітньо відому та широко

Таблиця 1

Розподіл масиву спостереження за ознакою класифікації Mason – Hotchkiss

Назва критерію	I група		II група		III група		Загалом	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
I тип	12	70,6	6	15,8	1	5,5	19	26,0
II тип	1	5,9	23	60,5	7	38,9	31	42,5
III тип	4	23,5	9	23,7	10	55,6	23	31,5
Всього	17	100,0	38	100,0	18	100,0	73	100,0



Рис. 1. КТ видів пошкодження голівки променевої кістки за класифікацією Mason – Hotchkiss (А – I тип, В – II тип, С – III тип)

використану у практичній діяльності шкалу функції ліктьового суглоба клініки Mayo (Mayo Elbow Performance Score (MEPS)). Результати лікування пацієнтів груп спостереження за MEPS наведено на рисунку 2.

Як вказав аналіз даних рисунку 2 серед пацієнтів масиву спостереження результати лікування у групах порівняння мали досить різнонаправлений характер. Так, відмінний результат лікування за шкалою MEPS найчастіше був виявлений серед пацієнтів третьої групи. Даний результат спостерігався у 38,9% пацієнтів цієї групи. Дещо рідше відмінний результат реєструвався серед пацієнтів другої групи, що було виявлено у 28,9% випадків. Варто зауважити, що серед пацієнтів першої групи відмінний результат лікування виявлений не був.

Добрі результати за шкалою MEPS найчастіше спостерігались у другій групі. Такий результат лікування переломів голівки променевої кістки були зареєстровані у 47,4% пацієнтів другої групи. У третій групі відмічалось зменшення пацієнтів, що демонстрували добрий результат, однак їх кількість відповідала кількості пацієнтів із відмінним результатом і становила 38,9% масиву групи. Ще рідше добрий результат реєструвався серед пацієнтів першої групи, що було виявлено у 29,4% випадків.

Дещо іншим був розподіл пацієнтів із задовільним результатом лікування переломів голівки променевої кістки, що входили до нашого дослідження. Найчастіше даний результат реєструвався серед пацієнтів першої групи. Оцінка результату лікування «задовільно» була виявлена у 47,1%

пацієнтів першої групи. Значно рідше, у 2,8 рази, такий результат спостерігався серед пацієнтів третьої групи, і ще рідше виявлявся у другій групі. Пацієнти з незадовільним результатом за шкалою MEPS найчастіше виявлялись у першій групі, де їх зареєстровано 23,5% випадків. Більш ніж удвічі менше цей результат виявлявся серед пацієнтів другої групи, а у третій групі пацієнтів з незадовільним результатом лікування взагалі було лише 5,5% випадків.

Обговорення. Головка променевої кістки є вторинним вальгусним стабілізатором суглоба, а також сприяє задньолатеральній стабільності ліктя. Головка променевої кістки бере участь у передачі 60% сили осьового навантаження через лікоть під час згинання [7]. Функція стабілізації головки променевої кістки стає актуальною при переломах голівки променевої кістки Мейсона типу I, II або III, пов'язаних із пошкодженнями зв'язок, де нестабільність є ускладненням. На думку Breulmann FL, et al. (2024) це виникає при складному вивиху ліктя, жакливій травмі тріади та переломі Ессекса – Лопресті [2]. Оперативне лікування рекомендовано для переломів голівки променевої кістки, хоча оптимальне хірургічне рішення все ще залишається об'єктом дискусій. Chen AC, et al. (2018) провели мета-аналіз, порівнюючи лікування з допомогою остеосинтезу та ендопротезування голівки променевої кістки при переломах голівки променевої кістки типу Мейсона III. Автори виявили вищий рівень задоволеності, кращий ліктьовий бал Броберга-Моррі та результати MEPS, коротший час операції, меншу частоту незрощення або абсорбції

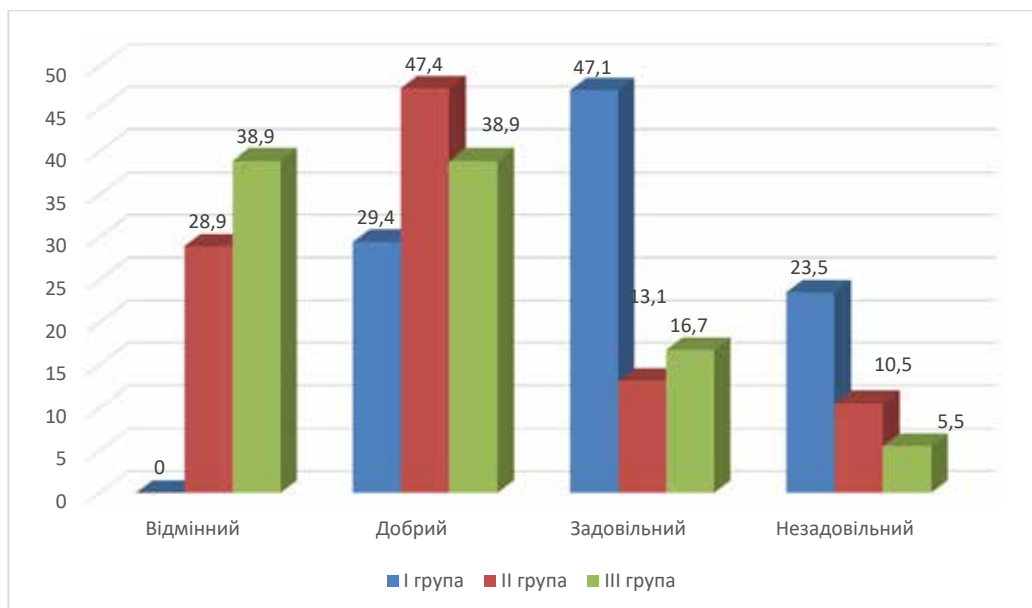


Рис. 2. Результати лікування пацієнтів масиву спостереження за шкалою MEPS

кістки та недостатність внутрішньої фіксації у пацієнтів з ендопротезуванням голівки променевої кістки [3]. У нашому дослідженні рівень результатів за шкалою MEPS між двома техніками був схожий, хоча активне згинання, розгинання, пронація та супінація кращі в групі ендопротезування.

До впровадження конгруентних імплантатів для остеосинтезу та ендопротезування найкращим варіантом лікування переломів голівки променевої кістки Мейсона типу II та III був видалення її. Kim BS et al. (2020) опублікували задовільні віддалені результати резекції голівки при переломах голівки променевої кістки у 26 молодих пацієнтів. Їхні дані не показали жодних післяопераційних ускладнень. MEPS отримав 95 балів, а DASH 6 балів [6].

Порівнюючи резекцію голівки та ендопротезування, Lóriz et al. (2016) у своєму ретроспективному дослідженні дійшли висновку, що резекція голівки променевої кістки має кращі функціональні результати та менше ускладнень, ніж ендопротезування. У нашому дослідженні ми отримали кращі статистично значущі результати у групі ендопротезування голівки променевої кістки. І навпаки, порівнюючи результати ORIF і резекції голівки [7]. Sinha S et al. (2020) рекомендував процедуру ORIF через жорсткість і найгірші функціональні показники в групі пацієнтів з резекцією голівки променевої кістки [10].

Порівнюючи три різні методи лікування, Bökeler UW, et al. (2023) проаналізували 33 дослідження та результати у 302 пацієнтів. На відміну від нашого дослідження, вони повідомили, що ORIF досяг успіху в 92% і довів перевагу над іншими методами, хоча результати не були статистично значущими ($p = 0,266$). Наше дослідження показало, що в ранньому терміні спостереження хворі

після ендопротезування та остеосинтезу отримали кращі результати в оцінці за шкалою MEPS, тоді як пацієнти з видаленням голівки променевої кістки показали найгірші результати серед трьох методів. Також у нашому дослідженні порівняння результатів функціональних балів показало переваги методики остеосинтезу та ендопротезування у порівнянні з резекцією голівки променевої кістки ($p > 0,05$). Супутні ураження (медіальні та латеральні колатеральні зв'язки, капсула, бічні та медіальні надвиросткові м'язи) є важливим фактором для вибору лікування. Необхідно враховувати стан первинних та вторинних ліктьових стабілізаторів і лікувати їх, щоб отримати хороші результати та уникнути нестабільності [9].

Висновки. Згідно даних нашого дослідження, протезування голівки променевої кістки у пацієнтів з ізольованими переломами голівки променевої кістки виявило кращі результати на клінічному рівні разом із задоволеністю пацієнтів. Тому ендопротезування голівки променевої кістки може бути кращим методом лікування у пацієнтів з подібними травмами, особливо у випадку наявності пошкодження Мейсона типу II та III. Серед пацієнтів з резекцією голівки функціональні результати були дещо гіршими, ніж при інших методах. З цієї причини видалення голівки променевої кістки більше підходить для літніх пацієнтів, які не мають високих функціональних вимог. У групі остеосинтезу переломів голівки променевої кістки на результати впливає велика кількість відламків і відносний ризик деваскуляризації, однак, результат лікування за MEPS був дещо гіршим за групу ендопротезування та значно кращим за результати лікування пацієнтів при видаленні голівки променевої кістки.

Література:

1. Bökeler U. W., Kraft F., Schappacher R., Weisenberger V., Herlan A., Liener U. C. Langzeitverlauf und Einflussfaktoren auf das Outcome nach endoprothetischem Ersatz des Radiuskopfes bei nichtrekonstruierbaren Frakturen [Radial head arthroplasty in unreconstructable comminuted fractures of the radial head: Long-term results and factors influencing the outcome]. *Unfallchirurgie (Heidelb)*. 2023 Mar. 126 (3), 218–226. German. doi: 10.1007/s00113-021-01139-8. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35076716.
2. Breulmann F. L., Lappen S., Ehmann Y., Bischofreiter M., Lacheta L., Siebenlist S. Treatment strategies for simple elbow dislocation – a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024 Feb 16. 25 (1), 148. doi: 10.1186/s12891-024-07260-0. PMID: 38365699; PMCID: PMC10874000.
3. Chen A. C., Chou Y. C., Weng C. J., Cheng C. Y. Long-term outcomes of modular metal prosthesis replacement in patients with irreparable radial head fractures. *J Orthop Surg Res*. 2018 Jun 1. 13 (1), 134. doi: 10.1186/s13018-018-0844-8. PMID: 29859102; PMCID: PMC5984821.
4. Cristofaro C. D., Carter T. H., Wickramasinghe N. R., McQueen M. M., White T. O., Duckworth A. D. High Risk of Further Surgery After Radial Head Replacement for Unstable Fractures: Longer-term Outcomes at a Minimum Follow-up of 8 Years. *Clin Orthop Relat Res*. 2019 Nov. 477 (11), 2531–2540. doi: 10.1097/CORR.0000000000000876. PMID: 31389899; PMCID: PMC6903861.
5. Giannicola G., Di Sante L., Corsi G., Zoccali C., Prigent S., Cinotti G., Sessa P. The Prevalence of Chronic Interosseous Membrane Lesions Following Mason II and III Radial Head Fractures in Complex Elbow Instability-A Retrospective Observational Cohort Study. *Healthcare (Basel)*. 2024 Sep 19. 12 (18), 1875. doi: 10.3390/healthcare12181875. PMID: 39337216; PMCID: PMC11431679.

6. Kim B. S., Cho C. H. Radial head resection versus replacement for unreconstructable radial head fractures. *Clin Shoulder Elb.* 2020 Sep 1. 23 (3), 117–118. doi: 10.5397/cise.2020.00234. PMID: 33330244; PMCID: PMC7714293.
7. Lópiz Y., González A., García-Fernández C., García-Coiradas J., Marco F. Comminuted fractures of the radial head: resection or prosthesis? *Injury.* 2016 Sep. 47 Suppl 3, S29–S34. doi: 10.1016/S0020-1383(16)30603-9. PMID: 27692103.
8. Martín Fuentes A. M., Ramos Pascua L. R., Cecilia López D. Correlation between radiographic findings and clinical failure in monopolar radial head replacement. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2020 Jan. 140 (1), 51–58. doi: 10.1007/s00402-019-03273-w. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31515620.
9. Ring D. CORR Insights®: High Risk of Further Surgery After Radial Head Replacement for Unstable Fractures: Longer-term Outcomes at a Minimum Follow-up of 8 Years. *Clin Orthop Relat Res.* 2019 Nov. 477 (11), 2541–2543. doi: 10.1097/CORR.0000000000000913. PMID: 31389886; PMCID: PMC6903847.
10. Sinha S., Sarkar S., Singh A., Saraf S. K., Rastogi A., Singh T. Radial Head Arthroplasty, Excision and Osteosynthesis in Complex Elbow Fracture-Dislocations in Young Adults: What is Preferred? *Indian J Orthop.* 2020 May 18, 54(Suppl 2), 260–269. doi: 10.1007/s43465-020-00136-0. PMID: 33194100; PMCID: PMC7609614.

УДК 611.1:616.132.2-089.86

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-6>

Олег ЖУРБА

кандидат медичних наук, завідувач відділення серцево-судинної хірургії, КНП «Черкаський обласний кардіологічний центр Черкаської обласної ради», olegzhurba.heartsurgery@gmail.com

ORCID: 0009-0008-4248-7036

АНАЛІЗ ФРАКЦІЇ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЯК ПРЕДИКТОРА РОЗВИТКУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ

У даній статті наукова проблема прикута до вивчення значень фракції викиду лівого шлуночка у пацієнтів різних вікових груп з метою встановлення ефективності хірургічного лікування та попередження прогресування серцевої недостатності. Проведено детальний огляд сучасних наукових досліджень для вивчення наявного світового досвіду впливу збереженої скоротливої здатності міокарду на розвиток хронічної серцевої недостатності.

Мета. Метою роботи є вивчення значень фракції викиду лівого шлуночка в динаміці периопераційного періоду аортокоронарного шунтування у пацієнтів різних вікових груп з ішемічною хворобою серця.

Наукова новизна. Вперше проведено вивчення значень фракції викиду лівого шлуночка на великій вибірці пацієнтів з ішемічною хворобою серця різних вікових груп в динаміці хірургічного лікування.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли пацієнти з ішемічною хворобою серця різних вікових, ($n=3672$), середній вік учасників дослідження становив $60,6\pm 0,8$ років. Всім пацієнтам даної вибірки проведено коронарне шунтування на працюючому серці та визначено стратифікацію ризику для своєчасності його проведення.

Висновки. Вивчення значень фракції викиду лівого шлуночка в динаміці відновлення після аортокоронарного шунтування у пацієнтів з ішемічною хворобою серця різних вікових груп є важливим, оскільки дозволяє об'єктивно оцінити ефективність хірургічного лікування та безпосередньо впливає на очікувану тривалість життя. З'ясовано, що у всіх вікових групах фракція викиду лівого шлуночка мала приріст після аортокоронарного шунтування, який в середньому становив 3,63% та був найвищим у пацієнтів середнього віку (група №2). Визначено, що фракція викиду лівого шлуночка в динаміці від госпіталізації до 30-денного терміну від проведення аортокоронарного шунтування була достовірно вищою у найчисельнішій групі дослідження – пацієнтів середнього віку, ($p=0,052$, $\chi^2=3,77$), що безпосередньо свідчить про своєчасність та ефективність його виконання.

Ключові слова: аортокоронарне шунтування, фракція викиду лівого шлуночка, динаміка змін скоротливої здатності міокарду, пацієнти різного віку.

Oleg Zhurba. ANALYSIS OF LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION AS A PREDICTOR OF DEVELOPMENT OF HEART FAILURE AND RISK STRATIFICATION OF CORONARY BYPASS

In this article, the scientific problem is confined to the study of the values of the left ventricular ejection fraction in patients of different age groups in order to establish the effectiveness of surgical treatment and prevent the progression of heart failure. A detailed review of modern scientific research was carried out to study the available world experience of the influence of the preserved contractile capacity of the myocardium on the development of chronic heart failure.

Aim. The purpose of the work is to study the values of the left ventricular ejection fraction in the dynamics of the perioperative period of coronary artery bypass grafting in patients of different age groups with coronary heart disease.

Scientific novelty. For the first time, the values of the left ventricular ejection fraction were studied on a large sample of patients with coronary heart disease of different age groups in the dynamics of surgical treatment.

Materials and methods. The study included patients with coronary heart disease of different ages ($n=3672$), the average age of the study participants was 60.6 ± 0.8 years. All patients of this sample underwent coronary bypass surgery on a working heart, and risk stratification was determined for the timeliness of its implementation.

Conclusions. Studying the values of the left ventricular ejection fraction in the dynamics of recovery after coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease of different age groups is important, as it allows to objectively assess the effectiveness of surgical treatment and directly affects life expectancy. It was found that in all age groups, the left ventricular ejection fraction had an increase after coronary artery bypass grafting, which averaged 3.63% and was the highest in middle-aged patients (group #2). It was determined that the left ventricular ejection fraction in the dynamics from hospitalization to the 30-day period after coronary artery bypass grafting was significantly higher in the largest study group – middle-aged patients ($p=0.052$, $\chi^2=3.77$), which directly indicates the timeliness and the effectiveness of its implementation.

Key words: aortocoronary bypass, left ventricular ejection fraction, dynamics of changes in myocardial contractility, patients of different ages.

Актуальність дослідження. Передопераційні показники у визначальних методах діагностики і медичної візуалізації можуть впливати на захворюваність і смертність пацієнтів, яким заплановано провести аортокоронарне шунтування (АКШ) [1]. Симптоматична серцева недостатність (СН) та повторні операції з реваскуляризації, в тому числі

і черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ) є предикторами збільшення операційної летальності у пацієнтів із шлуночковою дисфункцією. І навпаки, пацієнти без симптомів СН можуть пройти операцію АКШ з відносно низькою смертністю, незважаючи на низьку фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ).

Виклад основного матеріалу. Нині з'ясовані певні закономірності тривалості перебування, які асоційовані з віком пацієнта та встановлено, що тривалість лікування значно подовжується у осіб похилого віку, наявності в анамнезі мозкового інсульту та тяжкості СН [13]. Встановлені певні асоціації з підвищеним довгостроковим ризиком смертності та скороченою медіаною виживаності пацієнтів з ІХС, особливо після проведеного (АКШ) [9]. На сьогодні АКШ є єдиним ефективним способом реваскуляризації міокарду при багатосудинному ураженні коронарних артерій (КА), який забезпечує продовження тривалості життя на очікуваний термін [7]. Проте в наукових статтях часто зазначається, що типи накладених анастомозів безпосередньо пов'язані зі швидкістю прохідності КА, потенційно впливаючи на післяопераційний результат, особливо на віддалену виживаність пацієнтів [14]. Також нещодавно побачили світ статті та огляди які продемонстрували, що тотальна реваскуляризація міокарда забезпечує кращу тривалість життя та покращує післяопераційні результати, особливо суттєво знижує рівні ранньої неспроможності шунтів, яка пов'язана зі здоров'ям та якістю життя і часто обумовлює необхідність проведення повторного АКШ [14].

Але не дивлячись на наявні успіхи на сучасному етапі хірургічного лікування ІХС залишаються певні прогностично несприятливі моменти до яких відносять наприклад жіночу стать. Жіноча стать традиційно вважається фактором ризику для АКШ і включена як поганий прогностичний фактор у численні оцінки ризику операцій на серці. Науковці дослідити зв'язок між статтю та довгостроковою користю для пацієнта від АКШ за умови наявності у пацієнтів з ішемічною дисфункцією ЛШ під час дослідження хірургічного лікування ішемічної СН [6, 13].

Але АКШ залишається важливим варіантом лікування при гострому коронарному синдромі, особливо у пацієнтів із триваючою ішемією та великими ділянками ураженого міокарда, якщо неможливо виконати черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) [5, 8]. А у разі успішного результату ЧКВ причинного ураження з подальшим показанням для АКШ у разі, якщо ЧКВ є неповним, недостатнім або невдалим [2].

Золотим стандартом визначення скоротливої здатності міокарду є Ехо-кардіографія (Ехо-КГ), а саме її показник: фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), яка є вирішальною для проведення АКШ. ФВ ЛШ визначає ступінь ефективності роботи серцевого м'яза. ФВ ЛШ розраховується шляхом ділення об'єму крові, що викачується з ЛШ за удар – ударний об'єм, на об'єм крові, зібраної в ЛШ наприкінці діастолічного наповнення – кінцевий

діастолічний об'єм (КДО). Значення КДО в нормі становить 110-120 мл. Під час систоли спустошується як правий шлуночок, так і ЛШ, що викликає зменшення КДО приблизно на 70 мл (сistolічний хід), а частина КДО, яка викидається і є ФВ, повинна бути більше за 50%, що б бути визначеною як нормальна.

На сьогодні наявні наукові відомості що на СН з нормальною ФВ припадає біля 50% діагнозів всієї СН [3]. Проте, основні патофізіологічні ланцюги та діагностичні критерії цього явища залишаються недостатньо вивченими [4, 11, 12]. Частково внаслідок цього жодне медичне лікування ще не продемонструвало переконливої користі в результаті АКШ для пацієнтів із СН за умови нормальної ФВ [10]. Імплантовані пристрої, такі як серцева ресинхронізаційна терапія (РСТ), покращують симптоми та тривалість життя у підгрупі пацієнтів із СН та зниженою ФВ. Проте, випробування, що вивчають роль імплантованих пристроїв для у пацієнтів із збереженою ФВ зупинилися, головним чином через невдачу відбору у дослідження, що відображає небажання пацієнтів похилого і старечого віку із кількома супутніми захворюваннями брати участь [15].

Дане дослідження було проведено для вивчення великої когорти пацієнтів з ІХС різного віку і статі та встановлення можливих закономірностей між віком, статтю і ФВ.

Мета дослідження – вивчити значення ФВ ЛШ в динаміці периопераційного періоду АКШ у пацієнтів різних вікових груп з ІХС.

Матеріали та методи дослідження. У дослідження увійшли пацієнти, з ІХС яким виконано АКШ за період 2015–2021 рр. на базі двох провідних кардіохірургічних центрів України: Державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» та комунального неприбуткового підприємства «Черкаський обласний кардіологічний центр Черкаської обласної ради». Загальна кількість вибірки становила $n=3672$ особи. В дослідження увійшли пацієнти, як чоловічої так і жіночої статі, середній вік яких становив $60,6 \pm 0,8$ років.

Матеріалом для аналізу стали: дані з первинної облікової медичної документації: історія хвороби, анамнестичні дані з первинної облікової документації: «виписка з медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого» (ф. 027/о), «історія хвороби» (ф. 003/о), та клініко-лабораторне обстеження передбачене протоком для стаціонарного лікування пацієнтів. Основний дизайн дослідження побудований в залежності від належності до вікової групи пацієнта відповідно до вікової класифікації всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Для проведення порівняльного аналізу всі

учасники дослідження поділені на чотири вікові групи: №1 – пацієнти молодого віку 36–44 роки (n=108; 2,9%); № 2 – пацієнти середнього віку 45–60 роки (n=1732; 47,1%); № 3 – пацієнти похилого віку 61–74 роки (n=1654; 45,1%); № 4 – пацієнти старечого віку 75–90 роки (n=178; 4,8%).

Дослідження виконано з дотриманням основних етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Пацієнти приймали участь у дослідженні за власним бажанням, про що свідчить їх особистий підпис у інформованій згоді пацієнта на участь у дослідженні. Кожен пацієнт особисто був інформований щодо обов'язків і прав та можливості завершити дослідження в будь-який момент за його бажанням, без будь-яких наслідків та пояснення причин своїх дій.

Статистичний аналіз достовірності відмінностей проводили між групами дослідження при рівні значущості 0,05, визначали за критерієм χ^2 з поправкою Йетса.

Результати дослідження. Як зазначалося вище, до вибірки дослідження увійшло 3672 особи з ІХС, яким проведено КШ на працюючому серці, загальна характеристика вибірки представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів дослідження

Показник	Пацієнти дослідження, n=3672, M±m
Середній вік, рр.	60,6±0,8
Віковий діапазон, рр.	36-86
Чоловіки, n, %	3059 (83,3)
Середній вік, рр.	60,0±0,9
Віковий діапазон, рр.	36-92
Жінки, n, %	613 (16,7)
Середній вік, рр.	63,4±1,9
Віковий діапазон, рр.	38-83

З представлених даних очевидно, що чоловіки хворіють на ІХС у 5 разів частіше за жінок, на що вказує частота – 83,3% пацієнтів чоловічої статі, проти – 16,7 % пацієнток жіночої статі.

Подальшим кроком нашого дослідження стало вивчення ФВ ЛШ, як найважливішого показника Ехо-кардіографії який є вирішальним для проведення АКШ, таблиця 2.

Аналізуючи середні значення ФВ ЛШ у пацієнтів молодого віку встановлено, що в середньому її значення через 30 днів після реваскуляризації збільшилось на 3,53%, що вказує на ефективність проведеного АКШ, але при статистичному порівнянні значень ФВ ЛШ з моменту госпіталізації до 30-денного терміну часу, різниці значень ФВ ЛШ не характеризувалися вірогідною достовірністю, (p≥0,05).

Таблиця 2

Аналіз динаміки ФВ ЛШ у пацієнтів з ІХС молодого віку (група № 1)

Показник	Значення ФВ ЛШ, %, M±m	Приріст ФВ ЛШ, %	p, χ^2
ФВ _{госп.}	53,5±4,8	-	p≥0,05
ФВ ₁	56,9±4,7	3,4	
ФВ ₂	57,0±4,7	0,1	
ФВ ₃₀	57,03±4,7	0,03	

Примітка: ФВ_{госп.} – ФВ ЛШ під час госпіталізації до стаціонару, ФВ₁ – ФВ ЛШ через 1 день після реваскуляризації; ФВ₂ – ФВ ЛШ при виписці зі стаціонару; ФВ₃₀ – ФВ ЛШ через 30 днів після реваскуляризації.

Далі проводили аналіз значень ФВ ЛШ в динаміці лікування у пацієнтів середнього віку, (група № 2), таблиця 3.

Таблиця 3

Аналіз динаміки ФВ ЛШ у пацієнтів з ІХС середнього віку (група №2)

Показник	Значення ФВ ЛШ, %, M±m	Приріст ФВ ЛШ, %	p, χ^2
ФВ _{госп.}	52,6±1,2	-	p=0,052, $\chi^2=3,77$
ФВ ₁	55,91±1,2	3,31	
ФВ ₂	56,81±1,2	0,9	
ФВ ₃₀	56,83±1,2	0,02	

Примітка: ФВ_{госп.} – ФВ ЛШ під час госпіталізації до стаціонару, ФВ₁ – ФВ ЛШ через 1 день після реваскуляризації; ФВ₂ – ФВ ЛШ при виписці зі стаціонару; ФВ₃₀ – ФВ ЛШ через 30 днів після реваскуляризації.

Під час аналізу значень ФВ ЛШ в динаміці хірургічного лікування у пацієнтів з ІХС середнього віку, з'ясовано, що середні її значення збільшилися на 4,23%. А значення ФВ ЛШ через 30 днів після реваскуляризації достовірно збільшилося порівняно з відповідним значенням при госпіталізації, (p=0,052, $\chi^2=3,77$), що безумовно свідчить про ефективність проведеного АКШ.

Наступним кроком нашого дослідження став динамічний аналіз значень ФВ ЛШ у пацієнтів похилого віку, (група № 3), таблиця 4.

Аналізуючи середні значення ФВ ЛШ у пацієнтів похилого віку встановлено, що в середньому її значення через 30 днів після реваскуляризації збільшилось на 3,39%, що вказує на ефективність проведеного АКШ, але при статистичному порівнянні значень ФВ ЛШ з моменту госпіталізації до 30-денного терміну часу, різниці значень ФВ ЛШ не характеризувалися вірогідною достовірністю, (p≥0,05).

Далі проводили аналіз значень ФВ ЛШ в динаміці лікування у пацієнтів старечого віку, (група № 4), таблиця 5.

Таблиця 4

Аналіз динаміки ФВ ЛШ у пацієнтів з ІХС похилого віку (група №3)

Показник	Значення ФВ ЛШ, %, М±м	Приріст ФВ ЛШ, %	р, χ^2
ФВ _{госп.}	52,26±1,2	-	р≥0,05
ФВ ₁	55,54±1,2	3,28	
ФВ ₂	55,63±1,2	0,087	
ФВ ₃₀	55,65±1,2	0,02	

Примітка: ФВ_{госп.} – ФВ ЛШ під час госпіталізації до стаціонару, ФВ₁ – ФВ ЛШ через 1 день після реваскуляризації; ФВ₂ – ФВ ЛШ при виписці зі стаціонару; ФВ₃₀ – ФВ ЛШ через 30 днів після реваскуляризації.

Таблиця 5

Аналіз динаміки ФВ ЛШ у пацієнтів з ІХС старечого віку (група №4)

Показник	Значення ФВ ЛШ, %, М±м	Приріст ФВ ЛШ, %	р, χ^2
ФВ _{госп.}	52,47±3,7	-	р≥0,05
ФВ ₁	55,71±3,7	3,24	
ФВ ₂	55,81±3,7	0,1	
ФВ ₃₀	55,83±3,7	0,02	

Примітка: ФВ_{госп.} – ФВ ЛШ під час госпіталізації до стаціонару, ФВ₁ – ФВ ЛШ через 1 день після реваскуляризації; ФВ₂ – ФВ ЛШ при виписці зі стаціонару; ФВ₃₀ – ФВ ЛШ через 30 днів після реваскуляризації.

Аналізуючи середні значення ФВ ЛШ у пацієнтів старечого віку встановлено, що в середньому її значення через 30 днів після реваскуляризації збільшилось на 3,36%, що вказує на ефективність проведеного АКШ, але при статистичному порівнянні значень ФВ ЛШ з моменту госпіталізації до 30-денного терміну часу, різниці значень ФВ ЛШ не характеризувалися вірогідною достовірністю, (р≥0,05).

На завершення для забезпечення виконання мети нашого дослідження проведено аналіз ФВ ЛШ у пацієнтів всіх вікових груп в динаміці лікування, таблиця 6.

Аналізуючи середні значення ФВ ЛШ у пацієнтів даного дослідження всіх вікових груп встановлено, що в середньому її значення через 30 днів після реваскуляризації збільшилось на 3,63%, що вказує на ефективність проведеного АКШ, але при статистичному порівнянні значень ФВ ЛШ з моменту

Таблиця 6

Аналіз динаміки ФВ ЛШ у пацієнтів з ІХС всіх вікових груп (n=3672)

Показник	Значення ФВ ЛШ, %, М±м	Приріст ФВ ЛШ, %	р, χ^2
ФВ _{госп.}	52,71±0,8	-	р≥0,05
ФВ ₁	56,02±0,8	3,31	
ФВ ₂	56,31±0,8	0,29	
ФВ ₃₀	56,34±0,8	0,03	

Примітка: ФВ_{госп.} – ФВ ЛШ під час госпіталізації до стаціонару, ФВ₁ – ФВ ЛШ через 1 день після реваскуляризації; ФВ₂ – ФВ ЛШ при виписці зі стаціонару; ФВ₃₀ – ФВ ЛШ через 30 днів після реваскуляризації.

госпіталізації до 30-денного терміну часу, різниці значень ФВ ЛШ не характеризувалися вірогідною достовірністю, (р≥0,05).

Обговорення результатів дослідження. Аналізуючи середні значення ФВ ЛШ у всіх вікових групах, необхідно зауважити, що Ехо-КГ проводили під час госпіталізації, на перший день після проведення АКШ, при виписці зі стаціонару та через 30-денний період часу. З урахуванням віку пацієнтів з'ясовано, що середні значення ФВ ЛШ в усіх вікових групах відповідали її нормативним значенням, тобто ФВ ЛШ перевищувала значення у 50%, що забезпечувало можливість провести АКШ. отримані у даному дослідженні дані підтверджують та доповнюють наявні на сьогодні наукові результати інших дослідників, на СН з нормальною ФВ припадає біля 50% діагнозів всієї СН [3].

Висновки. Вивчення значень ФВ ЛШ в динаміці відновлення після АКШ у пацієнтів з ІХС різних вікових груп є важливим, оскільки дозволяє об'єктивно оцінити ефективність хірургічного лікування та безпосередньо впливає на очікувану тривалість життя. З'ясовано, що у всіх вікових групах ФВ ЛШ мала приріст після АКШ, який в середньому становив 3,63% та був найвищим у пацієнтів середнього віку (група №2). Визначено, що ФВ ЛШ в динаміці від госпіталізації до 30-денного терміну від проведення АКШ була достовірно вищою у найчисельнішою групи дослідження – пацієнтів середнього віку, (р=0,052, $\chi^2=3,77$), що безпосередньо свідчить про своєчасність та ефективність його виконання.

Література:

- Argenziano M., Spotnitz H. M., Whang W., Bigger J. T. Jr., Parides M., Rose E. A. Risk stratification for coronary bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction: analysis of the coronary artery bypass grafting patch trial database. *Circulation*. 1999. 100 (19 Suppl). II119-II124. doi:10.1161/01.cir.100.suppl_2.ii-119
- Collet J. P., Thiele H., Barbato E., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [published correction appears in Eur Heart J. 2021 May 14;42(19):1908. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa895] [published correction appears in Eur Heart J. 2021 May 14;42(19):1925. doi: 10.1093/eurheartj/ehab088] [published correction appears in Eur Heart J. 2021 Jun 14;42(23):2298. doi: 10.1093/eurheartj/ehab285]

- [published correction appears in *Eur Heart J*. 2024 Feb 1;45(5):404-405. doi: 10.1093/eurheartj/ehad879]. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
3. Cuthbert J. J., Pellicori P., Clark A. L. Interatrial shunt devices for heart failure with normal ejection fraction: a technology update. *Med Devices (Auckl)*. 2017 Jun 2. 10. 123–132. doi: 10.2147/MDER.S113105.
 4. Ferrari R., Böhm M., Cleland J. G., et al. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail*. 2015. 17 (7). 665–671. doi:10.1002/ejhf.304
 5. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018. 39 (2), 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
 6. Margaryan R., Murzi M. Both sexes should be treated equally: sex difference in patients with ischemic heart failure undergoing surgical revascularization. *J Thorac Dis*. 2018. 10(Suppl 26). S3153–S3154. doi:10.21037/jtd.2018.08.26
 7. Momin A., Ranjan R., Valencia O., Jacques A., Lim P., Fluck D., et al. Survival and Independent Predictors of Mortality Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery in a Single-Unit Practice in the United Kingdom Over 20 Years. *Cureus*. 2023 May 1. 15 (5), e38413. doi: 10.7759/cureus.38413
 8. Neumann F. J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2019. 14 (14), 1435–1534. doi:10.4244/EIJY19M01_01
 9. Nielsen S., Giang K. W., Wallinder A., Rosengren A., Pivodic A., Jeppsson A., et al. Social Factors, Sex, and Mortality Risk After Coronary Artery Bypass Grafting: A Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2019. 8 (6), e011490. doi: 10.1161/JAHA.118.011490
 10. Patel K., Fonarow G. C., Ekundayo O. J., et al. Beta-blockers in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: class, dosage, and outcomes. *Int J Cardiol*. 2014. 173 (3), 393–401. doi:10.1016/j.ijcard.2014.03.005.
 11. Pellicori P., Cleland J. G. F. Update on management of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Opin Cardiol*. 2015. 30 (2), 173–178. doi:10.1097/HCO.0000000000000152
 12. Pellicori P., Cleland J.G. Heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Med (Lond)*. 2014. 14 Suppl 6. s22–s28. doi:10.7861/clinmedicine.14-6-s22
 13. Piña I. L., Zheng Q., She L., et al. Sex Difference in Patients With Ischemic Heart Failure Undergoing Surgical Revascularization: Results From the STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation*. 2018. 137 (8). 771–780. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030526
 14. Taggart D. P., Benedetto U., Gerry S., Altman D. G., Gray A.M., Lees B., et al. Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts at 10 Years. *N Engl J Med*. 2019. 380 (5), 437–446. doi: 10.1056/NEJMoa1808783
 15. US National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov Restoration of Chronotropic Competence in Heart Failure Patients with Normal Ejection Fraction (RESET) [Accessed February 13, 2017]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00670111>

УДК 616.8

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-7>

Світлана МАЛИК

кандидат медичних наук, доцент кафедри нервових хвороб з нейрохірургією,
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, malyksvitlana79@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9254-7075

Леся ЖЕЛІБА

кандидат медичних наук, доцент кафедри нервових хвороб з нейрохірургією,
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, lzheliba@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9503-6783

Яна МЕДРАЖЕВСЬКА

кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики дитячих захворювань з доглядом
за хворими дітьми, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, yana79vrach@ukr.net
ORCID: 0000-0002-3736-8779

Леся ФІК

кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики дитячих захворювань з доглядом за хворими
дітьми, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, f1707@ukr.net
ORCID: 0000-0002-8958-4844

Катерина ДЕМ'ЯНОВА

студентка 6-го курсу, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова,
katya.demyanova.2001@gmail.com
ORCID: 0009-0002-3109-2772

ОЦІНКА ПСИХІЧНОГО ЗДОРОВ'Я СТУДЕНТІВ ВНМУ ІМЕНІ М.І. ПИРОГОВА МЕТОДОМ САМООПИТУВАННЯ

Враховуючи часті стресові ситуації, що стали майже звичними супутниками сьогодення сучасних українців, особливо в умовах війни, навантаження на психоемоційний стан населення значно зросло. Відповідно зростають та посилюються різні неврологічні розлади, зокрема нейродегенеративні, що ведуть до незворотної загибелі нейронів та інвалідизації людей, які піддаються постійним стресовим факторам. Важливо проводити своєчасну діагностику та лікування даної патології на ранніх стадіях, поки є можливість попередити важкі ускладнення та наслідки.

Мета роботи: оцінити психоемоційний стан студентів медиків ВНМУ ім. М.І. Пирогова методами, які є легкодоступними та матеріально необтяжливими.

Методологія: прийняли участь у поздовжньому проспективному дослідженні 79 студентів 4-го курсу ВНМУ ім. М.І. Пирогова, віком від 18 до 23 років. Для отримання інформації про психоемоційний стан молодих медиків було проведено їх анкетування. Оцінювання ситуаційної тривожності проводили за допомогою тесту Спілберга-Ханіна, для оцінки депресії використовували шкалу депресії Бека, для оцінки порушення сну – опитувальник SQS (Sleep quality scale, SQS), для оцінки первинного головного болю – опитувальник MIDAS. Статистичну обробку результатів дослідження проводили із використанням програми SPSS20 (© SPSS Inc.).

Наукова новизна: серед досліджуваних осіб переважав середній рівень тривожності, низький рівень більш характерний був для чоловіків, середній – для жінок, а високий рівень притаманний обом статтям однаковою мірою. Згідно отриманих даних опитувальника депресії Бека загальний емоційний стан досліджуваних осіб був хороший, депресивні тенденції не спостерігались. 21-річні студенти мали помірну якість сну, на відміну від 23-річних, які описували свій сон як «добрий». За даними тесту MIDAS було встановлено, що у дівчат частота виникнення головного болю в порівнянні з хлопцями була більша в 3 рази.

Висновки. Для забезпечення найбільшого охоплення населення діагностикою розладів на ранніх етапах, необхідно вибирати методи, які є легкодоступними та матеріально необтяжливими для населення, такими є самоопитувальники для оцінки тривожності, депресії, якості сну та головного болю. Використані нами самоопитувальники дають можливість попередити та запідозрити на ранніх стадіях вегетативні дисфункції.

Ключові слова: вегетативна нервова система, первинний головний біль, тривожність, депресія, порушення сну.

Svitlana Malyk, Lesia Zheliba, Yana Medrazhevskaya, Lesya Fik, Kateryna Demyanova. ASSESSMENT OF THE MENTAL HEALTH OF STUDENTS OF NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY BY SELF-SURVEY METHOD

Given the frequent stressful situations that have become almost familiar companions of modern Ukrainians today, especially in war conditions, the load on the psycho-emotional state of the population has increased significantly. Accordingly, various neurological disorders are growing and intensifying, in particular neurodegenerative ones, leading to irreversible death of neurons

and disability of people exposed to constant stress factors. It is important to conduct timely diagnostics and treatment of this pathology in the early stages, while there is an opportunity to prevent serious complications and consequences

The purpose of the study: to assess the psycho-emotional state of medical students of the M.I. Pirogov VNMU using methods that are easily accessible and financially unburdensome.

Methodology: 79 4th-year students of the M.I. Pirogov VNMU, aged 18 to 23, took part in a longitudinal prospective study. To obtain information about the psycho-emotional state of young doctors, their questionnaire was conducted. Situational anxiety was assessed using the Spielberg-Hanin test, depression was assessed using the Beck Depression Inventory, sleep quality scale (SQS) was used to assess sleep disturbance, and primary headache was assessed using the MIDAS questionnaire. Statistical analysis of the study results was performed using the SPSS20 program (© SPSS Inc.).

Scientific novelty: the average level of anxiety prevailed among the subjects, with a low level being more typical for men, a medium level for women, and a high level being equally typical for both subjects. According to the data obtained from the Beck Depression Inventory, the general emotional state of the subjects was good, and depressive tendencies were not observed. 21-year-old students had moderate sleep quality, unlike 23-year-olds, who described their sleep as «good». According to the MIDAS test, it was found that girls had a 3-fold higher frequency of headaches compared to boys.

Conclusions. To ensure the greatest coverage of the population with the diagnosis of disorders at early stages, it is necessary to choose methods that are easily accessible and financially unburdensome for the population, such as self-questionnaires for assessing anxiety, depression, sleep quality and headache. The self-questionnaires we used make it possible to prevent and suspect autonomic dysfunctions at early stages.

Key words: autonomic nervous system, primary headache, anxiety, depression, sleep disorders.

Вегетативна нервова система – це система людського організму, що відповідає за роботу всіх внутрішніх органів, підтримує гомеостаз і тісно пов'язана з роботою ендокринної та імунної систем. Разом із тим, вегетативна нервова система бере участь в адаптаційних процесах на стресові подразники.

Вегетативна дисфункція є компонентом первинного головного болю (ПГБ), депресії, тривожності [1, с. 21], безсоння, нейродегенеративних захворювань та травм. Розвиток нейродегенерації [3, с. 54] тісно залежить від наявності ПГБ та рухових порушень під час REM-фази нічного сну, що можна вважати факторами ризику.

За статистичними даними, частота проявів головного болю (ГБ) коливається від 50 до 200 на 1000 населення, а загалом щороку від 75 до 80% населення планети відчувають ГБ, зумовленими тими або іншими чинниками [10, с. 20].

Порівняно з іншими країнами, в Україні зареєстровано особливо високий рівень депресії. За даними дослідження STEPS [11, с. 4]. в Україні кожен восьмий дорослий (12,4%) повідомив про симптоми, що відповідають клінічному діагнозу депресії. Поширеність депресії майже вдвічі більша серед жінок (16,2%), ніж серед чоловіків (8,7%) [6, с. 1564].

За даними медичної статистики у світі від тих чи інших порушень сну страждає вже більше 50% всього населення, за останні 100 років загальний час нічного сну зменшився на 20% [7, с. 2126]. Згідно останніх статичних даних, близько 8–15% населення знають, що таке проблема безсоння [11, с. 6]. Враховуючи постійний стрес серед українців, спричинений повномасштабною війною, проблема головного болю, тривоги, депресії, погіршення якості сну та якості життя внаслідок вторгнення ворога на територію України постала ще більше.

Саме тому актуальним перед лікарями загальної практики є питання своєчасної діагностики вегетативних дисфункцій на ранніх стадіях такими методами, які будуть легкодоступними та матеріально необтяжливими для населення.

Метою дослідження є оцінювання психоемоційного стану студентів медиків ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Матеріали і методи дослідження. 79 студентів 4-го курсу ВНМУ ім. М.І. Пирогова прийняли участь у поздовжньому проспективному дослідженні. Серед них було 53 дівчини (67,08%) та 26 хлопців (32,92%), віком від 18 до 23 років, котрі склали групу дослідження. Усім досліджуваним була проведена оцінка тривожності, депресії, якості сну та головного болю за останні три місяці (вересень, жовтень та листопад).

Для оцінки ПГБ у студентів медиків ВНМУ ім. М.І. Пирогова використовувався опитувальник MIDAS. Відповідно до результатів досліджень, на сьогоднішній день, він визнаний високонадійним, ефективним і таким, що корелює з клінічними оцінками лікарів [9, с. 989]. MIDAS – це тест, розроблений для оцінки ступеня дезадаптації осіб з ГБ з метою дослідження зміни якості життя у людей в період дебюту ГБ [9, с. 990]. Під час проведення тестування студенти відповідали на п'ять запитань, оцінюючи кількість днів обмеженої активності, викликану ГБ, протягом останніх трьох місяців. Тест включав в себе питання про частоту та тривалість ГБ, а також про те як часто цей біль обмежував їхню здатність брати участь у діяльності під час навчання та вдома. Інтерпретація ГБ: I ступінь (0–5 балів) – незначна інтенсивність болю, відсутність або мінімальне обмеження щоденної активності; II ступінь (6–10 балів) – помірний або виражений біль, незначне обмеження щоденної активності; III ступінь (11–20 балів) – сильний ГБ, помірно виражене обмеження щоденної

активності; IV ступінь (21 і більше) – сильний ГБ, значне зниження щоденної активності. Разом із тим, опитувальник MIDAS містив два запитання, які не використовуються для обчислення балів, але вони необхідні для уточнення інтенсивності та тривалості ГБ (1. Скільки днів протягом останніх трьох місяців у Вас боліла голова?; 2. Наскільки в середньому ці ГБ були інтенсивними за шкалою від 0 до 10?) [10, с. 22].

Рівень тривоги ми визначали за допомогою шкали тривоги Спілберга-Ханіна (State-Trait Anxiety Inventory, STAI). Цей опитувальник допомагає диференціювати тривожність особистості як її властивість і як стан [4, с. 175]. Тест складається з двох підшкал (20 запитань для оцінки реактивної тривожності і 20 питань для оцінки особистісної тривожності). Орієнтовні нормативи рівневої вираженості тривожності: від 20 до 34 балів – низький рівень тривожності; від 35 до 44 балів – середній рівень тривожності; вище 46 балів – високий рівень тривожності.

Шкалу Бека ми використали для оцінки депресії у студентів. Вона є однією із найбільш широко використовуваних тестів для вимірювання тяжкості депресії [2, с. 19]. Сутність тестування полягає у тому, що досліджувані відповідали на 21 твердження, кожне з яких мало свою оцінку. Запитання передбачали 4 варіанти відповіді – потрібно вибрати відповідний для своєї ситуації. Кожній відповіді надавалась певна кількість балів. Їхня загальна сума варіювалась від 0 до 63. Чим більша цифра, тим вищий рівень депресії. При інтерпретації даних враховувався сумарний бал у всіх категоріях [2, с. 19]: 0–9 балів – відсутність депресивних симптомів; 10–15 балів – легка депресія (субдепресія); 16–19 балів – помірна депресія; 20–29 балів – виражена депресія (середньої тяжкості).

Для оцінки порушення сну використовувався опитувальник SQS (Sleep quality scale, SQS) [8, с. 1851], який складався з 28 пунктів і оцінював шість областей якості сну: кількість годин сну, легкість засинання, частоту пробудження вночі (за винятком походу в туалет) і зранку, коли прокидалися раніше, ніж потрібно, та відчуття відпочинку після сну. Формат одного пункту у вигляді візуально-аналогової шкали є простим і зручним інструментом самооцінки якості сну за останній час, яку респондент виставляє від 0 до 10 балів у відповідності до п'яти категорій: 0 – «жахливо», 1–3 – «погано», 4–6 – «задовільно», 7–9 – «добре» і 10 – «чудово».

Дослідження проводилося з урахуванням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження». Протокол дослідження було обговорено та затверджено

на засіданні комісії з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили із використанням програми SPSS20 (© SPSS Inc.) і зводили в таблиці.

Виклад основного матеріалу дослідження. Зважаючи на те, що психоемоційний стан у студентів медичного університету є достатньо лабільним і причинами цього можна виділити такі, як велика кількість матеріалу, який необхідно вивчити, недостатність сну, напружений тижневий графік, підготовка та здача КРОКІВ 1, 2, 3, фінансові та інші особисті проблеми. У цілому, це впливає не лише на організацію робочого процесу студента, але і на його здоров'я, серед яких можна виділити основні скарги на ГБ, що виник вперше, а також підвищення рівня тривоги, депресії, стресу. Згадані ознаки ймовірно можуть спричиняти порушення якості сну і життя. В умовах війни ці фактори значно підвищуються, що не може не погіршувати стан здоров'я та самопочуття людини. Відповідно до ситуації кожен організм по-різному реагує.

Спираючись на дані тесту MIDAS, ми побачили, що 38 студентів ВНМУ ім. М.І. Пирогова (21 дівчина та 17 хлопців) отримали від 0 до 5 балів, що відповідало I ступеню ГБ. 41 людина, з яких 16 студентів є представниками чоловічої статі, а 25 студентів жіночої – набрали більше 6 балів, отже мали ГБ II, III та IV ступенів.

Середня кількість днів обмеження функціонування в результаті головного болю у дівчат склала $14,49 \pm 2,97$ дні і відповідала III ступеню ГБ і обмеження активності, що було значно вищим, ніж у хлопців ($5,89 \pm 1,89$ днів). Таким чином можна встановити, що в осіб жіночої статі частота виникнення головного болю в порівнянні з особами чоловічої статі більша в 3 рази.

Первинний головний біль – це найбільш поширена форма головного болю, яка виникає сама по собі, без наявності структурних, інфекційних та метаболічних причин [5, с. 13]. Він може значно впливати на якість життя людини, утруднюючи здійснення звичних повсякденних дій, порушуючи загальний емоційний та фізичний стан. Отже, з таблиці 2 ми бачимо, що серед 79 опитаних студентів усі скаржились на зниження своєї активності через ГБ в останні три місяці. Однак, як показує дослідження студенти медици 2001 р.н. найбільше скаржились на наявність порушень своєї щоденної активності внаслідок ГБ – показник ($19,26 \pm 5,24$) дні і відповідав III ступеню ГБ і обмеження активності.

Мінімальна кількість днів – 0 (свідчить про те, що ГБ фактично не заважав нормальному функціонуванню протягом дня), середня кількість днів становила $11,658 \pm 18,89$ (III ступінь ГБ і обмеження

Таблиця 1

Результати за опитувальником MIDAS (за статтю)

Стать	Середнє	Кількість	Стандартне відхилення	Стандартна помилка середнього значення
хлопці	5,885	26	9,6843	1,8993
дівчата	14,491	53	21,6463	2,9733
Всього	11,658	79	18,9472	2,1317

Таблиця 2

Результати за опитувальником MIDAS (за віком)

Рік народження	Середнє	Кількість	Стандартне відхилення	Стандартна помилка середнього значення
1999	3,000	1	0	0
2000	11,500	6	11,4848	4,6886
2001	19,261	23	25,1219	5,2383
2002	8,950	40	16,5172	2,6116
2003	6,286	7	10,9805	4,1502
2004	2,000	2	2,8284	2,0000
Всього	11,658	79	18,9472	2,1317

Таблиця 3

Описова статистика результатів опитувальника MIDAS

	Кількість	Мінімум	Максимум	Середнє	Середнє відхилення
Опитувальник MIDAS	79	0	92	11,658	18,8868

фізичної активності), а максимальна втрата працездатності становила 92 дні.

Тривожність та депресивні зміни – досить поширені явища сьогодення, котрі неодмінно з'являються в житті кожного з різною частотою і величиною прояву. Важливо такі зміни виявляти з використанням різних методів, правильно їх диференціювати та впливати на них, задля уникнення поширення та погіршення даних проявів. Відповідно до даних опитувальника ситуаційної тривожності Спілберга-Ханіна отримані наступні результати: тривожність була виявлена у 46 студентів. З таблиці 4 видно: низький рівень тривожності (відповідав показнику 1,0) спостерігався у 15 осіб, з котрих 5 хлопців та 10 дівчат; середній рівень (показник 2,0) – у 19 осіб, з котрих 4 хлопці та 15 дівчат; та високий (показник 3,0) – у 12 осіб (3 хлопці та 9 дівчат).

Спираючись на результати досліджень (таблиця 5), поширеність за віком показує, що переважання низького рівня тривожності характерне для досліджуваних 2002 р.н. (середній показник – $33,04 \pm 3,12$); середнього рівня – 1999 р.н. (середній показник – 32,00), 2000 р.н. ($34,00 \pm 6,52$), 2001 р.н. ($35,56 \pm 2,64$), 2003 р.н. ($35,67 \pm 4,18$); високого рівня – 2004 р.н. (середній показник – 49).

Розподіл ситуаційної тривожності за опитувальником Спілберга-Ханіна за статтю показав, що середнє значення у хлопців $36,07 \pm 4,31$, а у дівчат – $33,76 \pm 1,94$. У чоловіків (зокрема 2003 та 2004 р.н.) рівень тривожності вище в порівнянні з жінками можливо із-за покладання більше вимог та відповідальності на представників чоловічої статі в даній ситуації в країні.

Згідно з даними опитувальника депресії Бека, загальний емоційний стан досліджуваних осіб

Таблиця 4

Поширеність ситуаційної тривожності за статтю та рівнем тривожності

Ситуаційна тривожність	Стать		Всього	
	хлопці	дівчата		
рівні тривожності	1,0	5	10	15
	2,0	4	15	19
	3,0	3	9	12
Всього		12	34	46

Таблиця 5

Комбінована таблиця ситуаційної тривожності Спілберга-Ханіна та року народження

Рік народження	Середнє	Кількість	Стандартне відхилення	Стандартна помилка середнього значення
1999	32,000	1	0	0
2000	34,000	5	14,5774	6,5192
2001	35,556	15	11,2157	2,6436
2002	33,040	21	15,5978	3,1196
2003	35,667	3	7,2342	4,1767
2004	49,000	1	0	0
Всього	34,415	46	13,3207	1,8297

Таблиця 6

Середня оцінка ситуаційної тривожності Спілберга-Ханіна за статтю

Стать	Середнє	Кількість	Стандартне відхилення	Стандартна помилка середнього значення
хлопці	36,067	12	16,6967	4,3111
дівчата	33,763	34	11,9310	1,9355
Всього	34,415	46	13,3207	1,8297

хороший, депресивні тенденції не спостерігаються. Отримані нами результати продемонстрували: мінімальний показник – 2, максимальний – 22, середнє значення – $7,58 \pm 0,75$. Особистості, які відносяться до категорії високотривожних, схильні сприймати загрозу своєї самооцінки і життєдіяльності в поширеному діапазоні ситуацій та реагувати значно вираженим станом тривожності. Таким людям необхідно формувати почуття впевненості в собі й успіху.

Для оцінки порушення сну використовувався опитувальник SQS, який складався з 28 пунктів і оцінював шість областей якості сну: денні симптоми, відновлення після сну, проблеми з засипанням, труднощі з пробудженням і задоволення якістю сну.

Спираючись на отримані дані (таблиця 7) встановлено, що серед досліджуваних студентів ВНМУ ім. М.І. Пирогова середній бал оцінки якості сну відповідав «середньому рівню». Представники жіночої статі оцінювали рівень якості свого сну нижче, ніж чоловіки, але «середній рівень» якості був притаманний обом статтям.

За результатами досліджень (таблиця 8), найнижчу оцінку якості свого сну надали студенти 2001 р.н. ($30,24 \pm 3,54$ бала), що відповідало «середньому рівню» сну, тоді як найвищу оцінку надали студенти 1999 р.н. ($17,02 \pm 1,85$), що відповідало «доброму» рівню якості сну. Середній показник якості сну серед вікової категорії студентів

Таблиця 7

Середня оцінка якості сну за статтю

Стать	Середнє	Кількість	Стандартне відхилення	Стандартна помилка середнього значення
хлопці	22,067	12	11,8531	3,0604
дівчата	30,054	34	13,3561	2,1957
Всього	27,750	46	13,3356	1,8493

Таблиця 8

Середня оцінка якості сну за віком

Рік народження	Середнє	Кількість	Стандартне відхилення	Стандартна помилка середнього значення
1999	17,000	1	0	0
2000	21,200	5	14,3944	6,4374
2001	30,235	15	14,5925	3,5392
2002	27,800	21	13,3635	2,6727
2003	26,333	3	6,6583	3,8442
2004	32,000	1	0	0
Всього	27,750	46	13,3356	1,8493

1999–2004 р.н. становив $27,75 \pm 1,85$ балів. При чому середній показник серед дівчат становив $30,05 \pm 2,2$ бала, а хлопців – $22,07 \pm 3,06$. Показник якості сну знаходиться у межах від мінімального значення, яке становило $5,0 \pm 1,85$ бала, до максимального $53,0 \pm 1,85$ бала.

Висновки з дослідження

1. Отримані результати свідчать про те, що первинний головний біль мав негативний вплив на якість життя студентів, що може полягати в погіршенні працездатності, якості сну, підвищенні рівня тривожності, втоми та депресії. Крім того встановлено, що головний біль залежить від статі і зустрічається в 3 рази частіше у дівчат.

2. Серед досліджуваних осіб переважав середній рівень тривожності, низький рівень був більш

характерний для чоловіків, середній – для жінок, а високий рівень притаманний обом статтям однаковою мірою.

3. Загальний емоційний стан досліджуваних осіб був хороший, депресивні тенденції не спостерігалися.

4. Представники жіночої статі оцінювали рівень якості свого сну нижче, ніж чоловіки, але «середній рівень» якості був притаманний обом статтям.

5. Наше дослідження продемонструвало, що використання самоопитувальників є не лише ефективне, але й легкодоступне та матеріально необтяжливе для населення. Результати можуть бути використані лікарями загальної практики для виявлення груп ризику та своєчасної діагностики вегетативних дисфункцій на ранніх стадіях.

Література:

1. Леженко Г. О., Пашкова О. Є. Вегетативні дисфункції у дітей. Патогенез, діагностика і терапевтична тактика. *Дитячий лікар*. 2011. 4 (11). 20–32.
2. Мологокас А. А., Діденко С. В. Вплив психотравмуючих подій на виникнення депресії. *Габітус*. 2022. 44, 214–218. DOI <https://doi.org/10.32782/2663-5208.2022.44.36>
3. Черненко М. Є. Проблема нейрогенезу в умовах терапії нейрозапального/нейродегенеративного процесу. *Міжнародний медичний журнал*. 2019. 2, 53–56.
4. Ясточкіна І. А. Прояви тривожності серед студентської молоді. *Вісник Запорізького національного університету. Педагогічні науки*. 2014. 1, 173–180.
5. Ana Gabriella Camelo Oliveira, Victor da Silva Teixeira, Wesley Medeiros Gois, Lívia Cristina Rodrigues Ferreira Lins. Prevalence, phenotype, and academic impact of headache among undergraduate health sciences students: a cross-sectional study. *Revista Brasileira de Neurologia*. 2022. 58 (3), 11–16.
6. Evans-Lacko S., Aguilar-Gaxiola S., Al-Hamzawi A., et al. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychol Med*. 2018. 48 (9), 1560–1571.
7. Nofzinger E. Functional Neuroimaging Evidence for Hyperarousal in Insomnia. *American Journal of Psychiatry*. 2004. 161 (11), 2126–2128. doi: 10.1176/appi.ajp.161.11.2126.
8. Snyder E., Cai B., DeMuro C., Morrison M. F., Ball W. A New Single-Item Sleep Quality Scale: Results of Psychometric Evaluation in Patients With Chronic Primary Insomnia and Depression. *J Clin Sleep Med*. 2018. 14 (11), 1849–1857. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7478>
9. Stewart W. F., et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology*. 1999. 53 (5), 988–994.
10. Stovner L. J., Hagen K., Linde M. et al. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain*. 2022. 34. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01402-2>
11. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. *Geneva: World Health Organization*; 2017, 14. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>

УДК 616.6-002.2-022.7:579.862.1]-091-092.9
DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-8>

Юрій МІШИН

аспірант кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені А.О. Альперна, Харківський національний медичний університет, ymishyn.p022@kntu.edu.ua

ORCID: 0000-0003-2226-2944

ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ НИРОК ПОТОМСТВА, ЯКЕ ПІДДАВАЛОСЯ В ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ВПЛИВУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МАТЕРИНСЬКОГО ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ, СПРИЧИНЕНОГО УРОІЗОЛЯТОМ *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

Актуальність теми дослідження. Стаття присвячена актуальній проблемі розвитку нефропатології у потомства, яке народилося від матерів із загостренням хронічного запального процесу сечостатевої системи під час вагітності, що надало підстави проведення експериментального дослідження для вивчення морфометричних особливостей нирок потомства в різні терміни після народження.

Мета роботи – визначити вплив материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого *Streptococcus pyogenes*, на динаміку змін морфометричних показників нирок нащадків.

Матеріали та методи дослідження. Матеріалом для морфологічного дослідження були нирки щурів контрольної та дослідних груп. Для об'єктивізації результатів дослідження застосовувався морфометричний метод, за допомогою якого в препаратах нирок, забарвлених гематоксиліном й еозином шляхом відео-мікроскопічної морфометрії з використанням програми Olympus DP-Soft (Version 3:1) і Microsoft Excel, визначали ширину нефрогенної зони кіркового шару у новонароджених щурів, ширину кіркового шару, чисельну щільність гломерул у полі зору у всіх вікових категоріях.

Результати та їх обговорення. У 7-добових щурів дослідної групи нирки мали тонку фіброзну капсулу, під якою візуалізувалися кірковий та мозковий шари, межа між ними була виражена нечітко. У кірковому шарі у субкапсулярно виявлялася широка нейрогенна зона, у складі якої візуалізувалися незрілі гломерули та канальці, дифузно розташовані малодиференційовані клітини, імунні та клітини ряду фібробластів, колагенові волокна, недиференційовані судини. Середнє значення ширини нефрогенної зони – $169,2 \pm 4,04$ мкм. У 1-місячних щурів дослідної групи фіброзна капсула нирок була потовщеною. Товщина кіркового шару наростала у порівнянні з попереднім терміном за рахунок переважно канальцевого апарату. Середнє значення ширини коркового шару – $589,20 \pm 12,83$ мкм. Щільність гломерул була нижчою, а розміри їх більшими порівняно з аналогічними показниками 7-добових щурів дослідної групи. У 2-місячних щурів дослідної групи мікроскопічно у нирках збільшувалася ширина коркового шару за рахунок зростання переважно канальців. Середнє значення ширини коркового шару – $960,798 \pm 25,35$ мкм. У більшості випадків у полі зору гломерули були рівномірно розташовані, зрідка зустрічалися агломерулярні ділянки.

Висновки. Хронічний запальний процес сечостатевої системи щурів-матерів, спричинений *Streptococcus pyogenes*, обумовлює у нащадків комплекс патологічних змін у всіх компонентах ниркової тканини. У всіх вікових групах спостерігається достовірне зменшення ширини коркового шару в цілому, збільшення чисельної щільності гломерул у полі зору, а у 7-добових щурят відзначається достовірно більша ширина нефрогенної зони порівняно з відповідними показниками контрольної групи, що свідчить про тяжке гальмування нефрогенезу. Характер патологічних змін у гломерулярному, канальцевому апаратах та стромальному компоненті нирок – однотиповий, разом з тим ступінь вираженості альтеративних, дисциркуляторних, запально-проліферативних змін зменшується із збільшенням віку тварин, але фіброзні зміни у стромальному компоненті набувають більш поширеного характеру.

Ключові слова: морфометричні показники, нирки, нащадки, експеримент, хронічний запальний процес сечостатевої системи, спричинений *Streptococcus pyogenes*.

Yurii Mishyn. CHARACTERISTICS OF MORPHOMETRIC INDEXES IN OFFSPRING KIDNEYS WITH PRENATAL INFLUENCE OF EXPERIMENTAL MATERNAL CHRONIC GENITOURINARY SYSTEM INFLAMMATORY PROCESS CAUSED BY UROISOLATE OF *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

Introduction. The article is devoted to the urgent problem such as a development of nephropathology in offspring born from mothers with exacerbation of chronic genitourinary system inflammatory process during pregnancy, which provided the basis for conducting an experimental research to study the morphometric indexes of offspring kidneys at different times after birth.

The aim of the study is to characterize the influence of experimental maternal chronic genitourinary system inflammatory process caused by uroisolate of *Streptococcus pyogenes* on the dynamics of changes in morphometric indexes of offspring kidneys.

Material and methods. The material for morphological research was the kidneys of rats from the control and experimental groups. The morphometric method was used to objectify the results of the study. The width of nephrogenic zone of cortical layer in newborn rats, the width of cortical layer and the numerical density of glomeruli in all age categories were determined in kidney preparations stained with hematoxylin and eosin by videomicroscopic morphometry using the Olympus DP-Soft program (Version 3:1) and Microsoft Excel.

Research results and their discussion. In 7-day-old rats of the experimental group, the kidneys had a thin fibrous capsule, under which the cortical and medulla layers were visualized, the border between them was unclear. In the cortical layer, a wide neurogenic zone was detected in the subcapsular area, which included immature glomeruli and tubules, diffusely located poorly differentiated cells, immune cells and fibroblasts, collagen fibers, and undifferentiated vessels. The average width of the nephrogenic zone was 169.2 ± 4.04 μm . In 1-month-old rats, the fibrous capsule of the kidneys was thickened. The thickness of the cortical layer

increased compared to the previous period, mainly due to the tubular apparatus. The average width of the cortical layer was $589.20 \pm 12.83 \mu\text{m}$. The density of the glomeruli was lower, and their sizes were larger compared to the kidneys of 7-day-old rats of the experimental group. In 2-month-old rats of the experimental group, microscopically in the kidneys the width of the cortical layer increased due to the growth of mainly tubules. The average value of the width of the cortical layer was $960.798 \pm 25.35 \mu\text{m}$. In most fields of view, the glomeruli were evenly located, agglomerular areas were rarely found.

Conclusions. Chronic genitourinary system inflammatory process of maternal rats, caused by *Streptococcus pyogenes*, causes a complex of pathological changes in all components of the renal tissue in the offspring. In all age groups, a significant decrease in the width of the cortical layer as a whole, an increase in the numerical density of glomeruli in the field of view is observed, and in 7-day-old rats, a significantly greater width of the nephrogenic zone is noted compared to the corresponding indexes in control group, which shows severe inhibition of nephrogenesis. The pathological changes in the glomerular, tubular apparatus and stromal component of the kidneys appear similar, but the degree of severity of alterative, dyscirculatory, inflammatory-proliferative changes decreases with increasing age of the animals, but fibrous changes in the stromal component become more widespread.

Key words: morphometric indexes, kidneys, offspring, experiment, chronic genitourinary system inflammatory process caused by *Streptococcus pyogenes*.

Вступ. Хронічні запальні захворювання сечостатевої системи (ХЗСС) під час вагітності незважаючи на успіхи в розробці нових методів лікування і широке впровадження в практичну медицину неінвазивної терапії, продовжують залишатися однією з актуальних проблем клінічної практики. Так, за даними Piccoli G.B. із співавторами було вивчено наслідки впливу ХЗСС на результат вагітності: фахівці дійшли висновку, що ХЗСС залишалася пов'язаною з несприятливими результатами вагітності, такими як: ризик внутрішньоутробної смерті плоду та розвиток патології. Результати цього проспективного дослідження свідчать про базовий ризик несприятливих наслідків вагітності, пов'язаних із ХЗСС при рецидиві незалежно від триместру вагітності [11]. Кількість випадків ХЗСС під час вагітності складають до 40% всіх рецидивів захворювань інших органів та систем. За даними досліджень O'Shaughnessy M.M. із співавторами було встановлено той факт, що несприятливий результат вагітності спостерігається у всіх жінок із ХЗСС незалежно від типу захворювання, але це потребує подальшого вивчення [9]. Згідно з проведеними дослідженнями Williams D. та Davidson J. – вагітні жінки із ХЗСС погано адаптуються до гестаційного збільшення ниркового кровотоку, що може прискорити зниження їх ниркової функції та призвести до несприятливого результату вагітності, тому при веденні вагітних жінок із ХЗСС необхідно враховувати фактори патогенності збудників, щоб призначити адекватну протимікробну терапію і звести до мінімуму несприятливий вплив на функцію нирок матері та подальший вплив на плід [13]. У вітчизняній [12] та зарубіжній [6, 8] фаховій літературі містяться дані про патоморфогенез хронічного запалення в різних органах та системах під час вагітності, але вплив факторів патогенності збудників ХЗСС на розвиток нефропатології у нащадків не було вивчено і до цього часу залишаються відкритим питанням [5, 14]. Дані, які отримані з фахових літературних джерел є не систематизовані із-за невеликих когорт, які показали різні результати для кожного ХЗСС з рецидивом під час

вагітності. Встановлення ризику розвитку нефропатії у потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу факторів агресії збудників ХЗСС матері, дозволить розробити сучасні прогностичні критерії ризику розвитку нефропатології у нащадків та включити конкретну оцінку факторів патогенності збудників і подальше спостереження за ризиками виникнення ускладнень у матері та плоду з несприятливим прогнозом щодо прогресування хвороби у матері, що в подальшому може негативно вплинути на розвиток патології при наступній вагітності.

Виходячи з вищевикладеного, проблема розвитку нефропатології у потомства, яке народилося від матерів із загостренням ХЗСС під час вагітності є актуальною, що надало підстави проведення експериментального дослідження для вивчення морфометричних особливостей нирок потомства в різні терміни після народження.

Мета статті – визначення впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого *Streptococcus pyogenes*, на динаміку змін морфометричних показників нирок нащадків.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальне дослідження було проведено на базі експериментальної біологічної клініки Харківського національного медичного університету на щурах-самках репродуктивного віку популяції WAG (Wistar Albino Glaxo) у віці 8 місяців масою 200 грамів. Проведено моделювання хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уроізолятом *Streptococcus pyogenes*, із подальшим одержанням від таких самок 7-добових, 1-місячних та 2-місячних нащадків. В експерименті було сформовано дві групи: I група – дослідна, до якої увійшли щури-нащадки від матерів, вагітність яких перебігала на тлі хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого *Streptococcus pyogenes* (7-добові, 1-місячні та 2-місячні) та II група – контрольна, до якої віднесли щурів-нащадків (7-добові, 1-місячні та 2-місячні) від матерів з фізіологічним перебігом вагітності (інтактні

тварини). Експериментальне дослідження було проведено відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які схвалені III Національним конгресом (Київ, 2007) і відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986).

Матеріалом для морфологічного дослідження були нирки щурів контрольної та дослідних груп. Матеріал фіксувався в забуферному 10 % водному розчині нейтрального формаліну, піддавався целоїдин-парафіновій проводці, після чого готувалися серійні зрізи завтовшки $4-5 \times 10^{-6}$ м на мікромі-кріостаті МК-25. Оглядові препарати, забарвлені гематоксиліном і еозином, використовувалися для загального оцінювання стану нирок досліджуваних тварин. [1, 2, 7, 10].

Для об'єктивізації результатів дослідження застосовувався морфометричний метод, за допомогою якого в препаратах нирок, забарвлених гематоксиліном й еозином шляхом відеомікроскопічної морфометрії з використанням програми Olympus DP-Soft (Version 3:1) і Microsoft Excel, визначали ширину нефрогенної зони кіркового шару у новонароджених щурів, ширину кіркового шару, чисельну щільність гломерул у полі зору у всіх вікових категоріях. Кількісні та якісні показники вивчали не менше, ніж у 10 випадково вибраних полях зору мікроскопа при збільшенні $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$ залежно від необхідності. Отримані цифрові дані піддані статистичній обробці з використанням варіаційного, альтернативного аналізів з обчисленням середньої арифметичної, середньоквадратичного відхилення, середньої помилки середньої арифметичної, достовірності різниці. Для визначення достовірності результатів використовували t-критерій Стьюдента та критерій Манна-Уїтні-Уїл-коксона. Для всіх видів аналізу відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$ [3, 4].

Результати дослідження та їх обговорення.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що у 7-добових щурів дослідної групи

нирки мали тонку фіброзну капсулу, під якою візуалізувалися кірковий та мозковий шари, межа між ними була виражена нечітко. У кірковому шарі субкапсулярно виявлялася широка нейрогенна зона, у складі якої візуалізувалися незрілі гломерули та каналці, дифузно розташовані малодиференційовані клітини, імунні та клітини ряду фібробластів, колагенові волокна, недиференційовані судини. Середнє значення ширини нефрогенної зони – $169,2 \pm 4,04$ мкм (табл. 1).

У кірковому шарі поза нефрогенною зоною гломерули були переважно зрілими, розміри їх були найбільшими у юкстамедулярній зоні. Гломерули – нерівномірно розташовані, судинний клубочок мав 2-4 повнокровні капілярні петлі, у окремих капілярах з ознаками стазу. Судинні капіляри не завжди мали компактне розташування. У мезангії визначалась помірна кількість мезангіальних клітин. Просвіт капсул Боумена у більшості гломерул був розширений, епітелій парієтального листка був стоншений з осередками десквамації (рис. 1). Канальці були невеликих розмірів зі звуженим або щільним просвітом внаслідок набухання цитоплазми, дистрофічних та некротичних змін з осередковою десквамацією епітелію з накопиченням злуцених клітин у просвітах. Окремі каналці мали кістоподібну форму, епітелій їх був стоншеним. Епітеліальна базальна мембрана у каналцях була нерівномірно потовщеною. Чисельна щільність гломерул у полі зору ($\times 200$) складає $24,91 \pm 0,43$. У всіх спостереженнях у полі зору візуалізувалися групи недиференційованих каналців. Середнє значення ширини коркового шару – $248,22 \pm 6,74$ мкм. У мозковому шарі каналці мали більші розміри та розширені просвіти.

Міжканальцева строма характеризувалася нерівномірним накопиченням колагенових волокон з проліферацією клітин фібробластичного ряду та підвищенням кількості імунних клітин. Міжканальцеві капіляри у більшості полів зору мали звужений або щільний просвіт внаслідок набухання ендотеліоцитів. Окремі ендотеліоцити були

Таблиця 1

Морфометричні показники нирок потомства дослідної та контрольної груп (M±m)

Група		Показник		
		Ширина нефрогенної зони (мкм)	Ширина коркової зони (мкм)	Чисельна щільність гломерул (екземпляр)
Контрольна група	7-добові	$125,5 \pm 2,87$	$394,0 \pm 10,71$	$17,10 \pm 0,31$
	1-місячні	-	$785,6 \pm 17,10$	$10,8 \pm 0,42$
	2-місячні	-	$1216,2 \pm 32,09$	$9,1 \pm 0,27$
Дослідна група	7-добові	$156,82 \pm 3,43^*$	$248,22 \pm 6,74^*$	$24,91 \pm 0,43^*$
	1-місячні	-	$589,20 \pm 12,83^*$	$15,15 \pm 0,26^*$
	2-місячні	-	$960,798 \pm 25,35^*$	$13,21 \pm 0,23^*$

Примітка: $*p < 0,05$ – порівняно з контрольною групою.

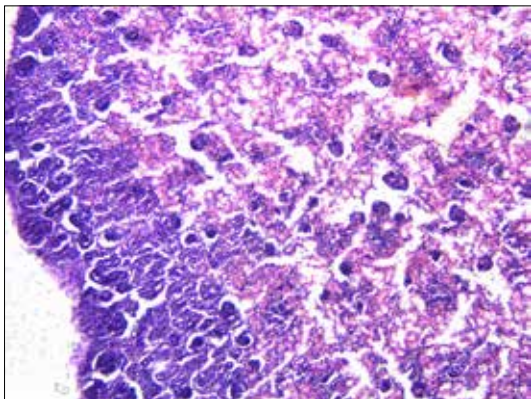


Рис. 1. Широка нефрогенна зона у кірковому шарі нирки. Розширення просвіту капсули Боумена у більшості гломерул. Дослідна група, 7-добові нащадки. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

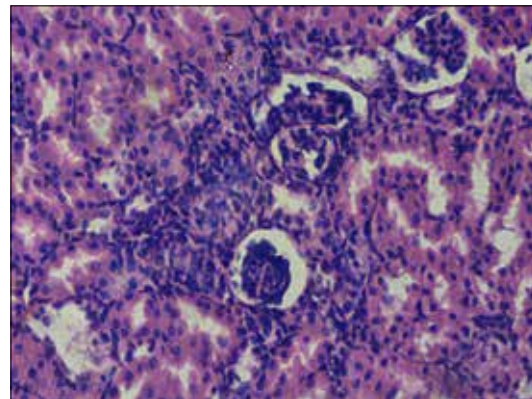


Рис. 2. Порушення компактності судинних петель гломерул. Помірний перигломерулярний фіброз. Дослідна група, 1-місячні нащадки. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 400$

злучені, судинна базальна мембрана потовщена. У частині капілярів були ознаки стазу.

Міжчасточкові та дугові вени мали нерівномірно розширений просвіт, який був заповнений переважно еритроцитами. Периваскулярно у частині полів зору візуалізувалися осередкові крововиливи. Артерії були нерівномірно повнокровні. Ендотелій у венозних судинах був сплюснений, у артеріальних – набухлий з ділянками десквамації та проліферації. Миска та чашки були вистелені перехідним епітелієм.

У 1-місячних щурів фіброзна капсула нирок була потовщеною. Товщина кіркового шару збільшувалась у порівнянні з попереднім терміном за рахунок переважно каналцевого апарату. Середнє значення ширини коркового шару – $589,20 \pm 12,83$ мкм. Щільність гломерули була нижчою, а розміри їх більшими у порівнянні з нирками 7-добових щурів дослідної групи. У юкстамедулярній зоні гломерули були найбільшого розміру, у кірковій – меншого, у субкапсулярній зоні – найменшого – ті, що не досягли повного розвитку. У більшості випадків відмічалось рівномірне розташування гломерул, але в окремих полях зору зустрічалися агломерулярні ділянки. У більшості полів зору гломерули та каналці мали звичайну будову: їх судинний клубочок містив 3-5 компактно розташованих судинних петель з помірною кількістю мезангіоцитів у мезангії, вираженим просвітом капсули Боумена. Чисельна щільність гломерул у полі зору ($\times 200$) складає $15,15 \pm 0,26$. Канальці мали добре виражений просвіт, їх епітелій був кубічним. У окремих полях зору у гломерулах капіляри судинних клубочків були нерівномірно повнокровні, подекуди з ознаками стазу, порушенням компактності (рис. 2). Окремі гломерули мали поширений просвіт капсули Боумена, осередкові дистрофічні та

некробіотичні зміни нефротелію. Навколо окремих клубочків або їх груп відбувалося накопичення колагенових волокон.

У деяких полях зору в епітелії каналців коркового та мозкового шарів зустрічалися дистрофічні та некробіотичні зміни з локасами десквамації клітин, просвіти каналців були звужені. Базальна мембрана нефротеліоцитів була нерівномірно потовщена. Збиральні трубочки мали розширений просвіт.

Міжканалцева строма була з ділянками нерівномірного потовщення з осередковою проліферацією клітин фібробластичного ряду, збільшенням вмісту імунних клітин та накопиченням колагенових волокон. У деяких міжканалцевих капілярах визначалась нерівномірно потовщена базальна мембрана, набухання, осередкова десквамація та проліферація клітин зі звуженням просвіту судин.

Венозні судини були розширені, повнокровні. У артеріях кровонаповнення було нерівномірно виражено, у деяких з них визначалась нерівномірно потовщена базальна мембрана, осередкова десквамація набухлого ендотелію. Периваскулярно зустрічалися осередкові крововиливи. Миска та чашки були вистелені перехідним епітелієм.

У 2-місячних щурів мікроскопічно у нирках збільшувалась ширина коркового шару за рахунок зростання переважно каналців. Середнє значення ширини коркового шару – $960,798 \pm 25,35$ мкм. У більшості полів зору гломерули були рівномірно розташовані, зрідка зустрічалися агломерулярні ділянки. Знижувалась чисельна щільність їх у корковій та юкстамедулярній зонах. Чисельна щільність гломерул у полі зору ($\times 200$) складає $13,21 \pm 0,23$. Гломерули більш великих розмірів у порівнянні з попереднім терміном. До судинного клубочку гломерул входило 3-5 компактно

розташованих помірно кровонаповнених судинних петель. У мезангії візуалізувалися помірна кількість мезангіоцитів. Капсула Боумена мала оптично порожній просвіт, парієтальний листок був вистелений декілька сплосченим епітелієм в окремих гломерулах з дрібними локусами десквамації. Канальці були вистелені кубічним епітелієм, подекуди з осередковими дистрофічними змінами, просвіт каналців, як правило, був добре вираженим.

У частині гломерул спостерігалось порушення компактності, відмічалось повнокров'я судинних капілярів, іноді з явищами стазу. Просвіт капсули Боумена був розширеним в окремих гломерулах. У таких гломерулах вісцеральний листок був декілька стоншеним, іноді з локусами десквамації нефротелію. В ниркових каналцях подекуди в епітелії розвивалися дистрофічні, рідше некробіотичні зміни з набуханням та фрагментацією цитоплазми, внаслідок чого просвіт каналців звужувався. Базальна мембрана нефротелію була нерівномірно потовщена.

У міжканальцевій стромі нерівномірно зростав вміст колагенових волокон, візуалізувалися осередки проліферації клітин фібробластичного ряду та імунних клітин (рис. 3). В частині полів зору міжканальцеві капіляри мали звужений просвіт, набухлі ендотеліоцити осередково були десквамовані, судинна базальна мембрана мала локуси потовщення.

У мозковому шарі каналці, збиральні трубочки мали нерівномірно виражений просвіт. Канальці мали добре виражений або звужений просвіт внаслідок набухання та дистрофічних змін нефротелію, просвіт частини трубочок був нерівномірно розширеним. Міжчасточкові, дугові вени мали

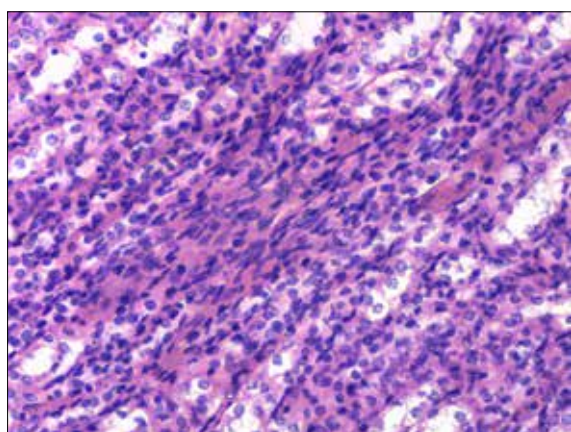


Рис. 3. Осередковий фіброз міжканальцевого інтерстицію. Проліферація клітин фібробластичного ряду. Дослідна група, 2-місячні нащадки. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 400$

розширений просвіт, заповнений форменими елементами крові, переважно еритроцитами. Артерії були нерівномірно повнокровні. У судинах ендотеліальні клітини були сплюснені, в деяких артеріях мали набухлий вигляд, зустрічалися дрібні локуси десквамації (рис. 4). Навколо судин подекуди візуалізувалися осередкові крововиливи, надмірне утворення колагенових волокон. Миска та чашки були вистелені перехідним епітелієм.

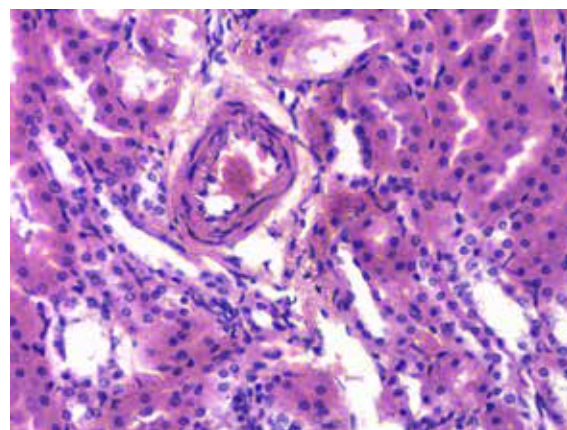


Рис. 4. Осередковий периартеріальний фіброз. Дослідна група, 2-місячні нащадки. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 400$

Висновки. Загострення під час вагітності хронічного запального процесу сечостатевої системи щурів-матерів, спричиненого *Streptococcus pyogenes*, обумовлює у нащадків комплекс патологічних змін у всіх компонентах ниркової тканини. У всіх вікових групах спостерігається достовірно зменшення ширини коркового шару в цілому, збільшення чисельної щільності гломерул у полі зору, а у 7-добових щурят відзначається достовірно більша ширина нефрогенної зони порівняно з відповідними показниками контрольної групи, що свідчить про тяжке гальмування нефрогенезу. Характер патологічних змін у гломерулярному, каналцевому апаратах та стромальному компоненті нирок -однотиповий, разом з тим ступінь вираженості альтеративних, дисциркуляторних, запально-проліферативних змін зменшується із збільшенням віку тварин, але фіброзні зміни у стромальному компоненті набувають більш поширеного характеру.

Перспективи подальших досліджень. Виявлені особливості динаміки змін морфометричних показників нирок нащадків, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого *Streptococcus pyogenes*, слугують підґрунтям подальших досліджень імунного та цитокінового стану.

Література:

1. Варенюк І. М., Держинський М. Е. Методи цитогістологічної діагностики : навчальний посібник. Київ : Інтерсервіс, 2019. 256 с.
2. Горальський Л. П., Хомич В.Т., Кононський О. І. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології : навч. посіб. Житомир : Полісся, 2015. 286 с.
3. Петровська І. Р., Салига Ю. Т., Вудмаска І. В. Статистичні методи в біологічних дослідженнях: навч.-метод. посіб. Київ : Аграрна наука, 2022. 172 с.
4. Страхова О. П. Статистичні методи опрацювання результатів медично-біологічних досліджень : навч.- метод. посіб. Видавець Марченко Т.В., 2023. 164 с.
5. Cabiddu G., Castellino S., Gernone G., Santoro D., Moroni G., Giannattasio M. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *Journal of nephrology*. 2016, № 29 (3). P. 277–303. [https://doi: 10.1007/s40620-016-0285-6](https://doi.org/10.1007/s40620-016-0285-6).
6. De Castro I., Easterling T.R., Bansal N., Jefferson J.A. Nephrotic syndrome in pregnancy poses risks with both maternal and fetal complications. *Kidney international*. 2017, № 91. P. 1464–1472. [https://doi:10.1016/j.kint.2016.12.019](https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.12.019).
7. Lillie R. D. Histopathologic technique and practical histochemistry. Third Edition. New York: McGraw Hill Book Company, 1965. 715 p.
8. Liu Z., Cui Z., He Y., Zhang Y., Wang F., Wang X. Membranous nephropathy in pregnancy. *American journal of nephrology*. 2020, № 51 (4). P. 304–317. [https://doi: 10.1159/000505175](https://doi.org/10.1159/000505175).
9. O'Shaughnessy M. M., Jobson M. A., Sims K., Liberty A. L., Nachman P. H., Pendergraft W. F. Pregnancy Outcomes in Patients with Glomerular Disease Attending a Single Academic Center in North Carolina. *American journal of nephrology*. 2017, 45 (5), P. 442–451. [https://doi.org/ 10.1159/000471894](https://doi.org/10.1159/000471894).
10. Pearse A.G.E. Histochemistry: theoretical and applied. 23rd Edition. London : Churchill Livingstone, 1972. 962 p.
11. Piccoli G. B., Cabiddu G., Attini R., Vigotti F. N., Maxia S., Lepori N. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2015, № 26 (8). P. 2011–2022. [https://doi: 10.1681/ASN.2014050459](https://doi.org/10.1681/ASN.2014050459).
12. Sorokina I., Myroshnychenko M., Ivanova M. Morphological features of kidneys in fetuses and newborns from mothers with subacute infectious-inflammatory process in the abdominal cavity caused by *Escherichia coli* (experimental study). *KID-NEYS*. 2021, № 7 (1). P. 18–25. [https://doi.org /10.22141/2307-1257.7.1.2018.122216](https://doi.org/10.22141/2307-1257.7.1.2018.122216).
13. Williams D., Davidson J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2008, № 336. P. 211–215. [https://doi: 10.1136/bmj.39406.652986.BE](https://doi.org/10.1136/bmj.39406.652986.BE).
14. Yang H., Cheng X., Chen Y., Zeng Z., Wang G. Preliminary study of the role of nanobacteria in the formation of renal stones in experimental rats and its mechanism. *Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases*. 2024, № 9 (1). P. 1–15. [https://doi:10.5114/amsad/177534](https://doi.org/10.5114/amsad/177534).

УДК 579.8:615.281.015.8:615.322

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-9>

Марина МІШИНА

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова, Харківський національний медичний університет, mm.mishina@knmu.edu.ua
ORCID: 0000-0001-6484-4198

Юлія МОЗГОВА

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова, Харківський національний медичний університет, ya.mozghova@knmu.edu.ua
ORCID: 0000-0001-6770-9397

Світлана МАЛАНЧУК

кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний медичний університет імені В.Н. Каразіна, s.malanchuk@karazin.ua
ORCID: 0000-0002-9376-3693

Ірина МАРЧЕНКО

доктор філософії в галузі охорона здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова, Харківський національний медичний університет, ia.marchenko@knmu.edu.ua
ORCID: 0000-0001-5583-9768

Юрій КОТ

кандидат біологічних наук, доцент кафедри біохімії, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, kot.juriy@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2591-4098

Юрій МІШИН

аспірант кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. А.О. Альперна, Харківський національний медичний університет, utmishyn.po22@knmu.edu.ua
ORCID: 0000-0003-2226-2944

ВИЗНАЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ НОВИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ ДІНДОЛІЛМЕТУНУ НА СФОРМОВАНІ БІОПЛІВКИ МІКРООРГАНІЗМІВ

Актуальність теми дослідження. Резистентність до антимікробних препаратів становить глобальну загрозу громадському здоров'ю, яка пронизує всі сфери сучасної медицини, використання комбінацій лікарських засобів для повторної сенсibiliзації резистентних штамів є перспективним засобом обійти застійний процес відкриття ліків.

Тому метою дослідження було визначити антимікробну дію композицій на основі 3,3'-дііндолілметану (DIM) з протимікробними препаратами *in vitro* на добові біоплівки еталонних та клінічних, полірезистентних штамів мікроорганізмів.

Матеріали та метододослідження. Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за допомогою наборів «MIKROLATEST®». Чутливість клінічних штамів мікроорганізмів до антимікробних препаратів вивчали за допомогою мікротестсистеми з напівкількісною реєстрацією результатів «MIKROLATEST SensiLaTest MIC» (ERBA, Lahema). Аналіз результатів проводили за допомогою автоматичного аналізатора «Multiskan EX» (mun 355).

Результати та їх обговорення. Встановлено, що дослідні композиції на основі DIM з офлоксацином або діоксидином виявилися ефективними по відношенню до еталонних та клінічних штамів. Введення цих дослідних композицій у бактеріальні біоплівки призводило до ушкодження цілісності біоплівок дослідних штамів та мали місце морфологічні відмінності від контрольних добових біоплівок. Візуалізація біоплівок через 24 години після додавання офлоксацину або діоксидину показала утворення біоплівки, майже подібної до такої в контролі, але було зафіксовано часткове руйнування цілісності біоплівок ізолятів. Так, при застосуванні дослідної композиції «офлоксацин+DIM+розчинна основа» частка клітин з ушкодженою оболонкою складала 69,4%; а при додаванні дослідного зразку «діоксидин+ DIM+розчинна основа частка клітин з ушкодженою оболонкою складала 61,8%». Додавання зразків, що містили «DIM+розчинна основа» та тільки «розчинну основу» без додавання протимікробного препарату спричиняло часткове руйнування добової біоплівки.

Висновки. Досліджуючи вплив DIM у складі нових композицій з антибіотиками, які найчастіше використовуються при лікуванні гнійно-запальних захворювань, на сформовані резистентними штамми цільні біоплівки, які є причиною летальних наслідків, встановлено, що композиції з DIM здатні впливати на утворені мікроорганізмами біоплівки шляхом їх руйнування. Таким чином, DIM має властивості, які пригнічують процес формування біоплівки та руйнують вже сформовані цільні біоплівки.

Ключові слова: дііндолілметан, ізоляти, біоплівки, нові антимікробні композиції.

Maryna Mishyna, Yuliya Mozgova, Svitlana Malanchuk, Iryna Marchenko, Yurii Kot, Yurii Mishyn.
DETECTION OF ANTIMICROBIAL EFFECT OF NEW COMPOSITIONS WITH DIINDOLIMETHANE ON FORMED MICROBIAL BIOFILMS

Introduction. Antimicrobial resistance is a global threat to public health, which permeates all domains of modern medicine, the use of drug combinations to re-sensitize resistant strains has emerged as a promising means to bypass the stagnant drug discovery pipeline.

The aim of the study was to determine the antimicrobial effect of compositions based on 3,3'-diindolylmethane (DIM) with antimicrobial drugs *in vitro* on daily biofilms of reference and clinical, multi-resistant strains of microorganisms.

Materials and methods. Identification of microorganisms was carried out using the «MIKROLATEST®» kits. The sensitivity of clinical strains to antimicrobial drugs was studied using a microtest system with semi-quantitative registration of results «MIKROLATEST SensiLaTest MIC» (ERBA, Lahema). Analysis of the results was provided using an automatic analyzer «Multiskan EX» (type 355).

Research results and their discussion. It was found that the experimental compositions based on DIM with ofloxacin or dioxidine were effective against reference and clinical strains. The introduction of these experimental compositions into bacterial biofilms led to damage of its integrity and formation of morphological differences from the control daily biofilms. Visualization of biofilms in 24 hours after the addition of ofloxacin or dioxidine showed the formation of a biofilm almost similar to the control one, but partial destruction of its integrity was recorded. Thus, when using the experimental composition «ofloxacin + DIM + soluble base» the proportion of cells with a damaged membrane was 69.4%, and when adding the experimental sample «dioxidine + DIM + soluble base» the proportion of cells with a damaged membrane was 61.8%. Adding samples containing «DIM + soluble base» and only «soluble base» without antimicrobial drugs caused partial destruction of the daily biofilm.

Conclusions. Investigating the effect of DIM in new compositions with antimicrobials, which are most often used in the treatment of purulent-inflammatory diseases, on dense biofilms formed by resistant strains, which are the cause of lethal consequences, it was found that compositions with DIM are able to affect the biofilms formed by microorganisms by destroying them. Thus, DIM has properties that inhibit the process of biofilm formation and destroy already formed dense biofilms.

Key words: diindolylmethane, isolates, biofilms, new antimicrobial compositions.

Вступ. З часом неправильне використання антибіотиків призводить до формування антимікробної резистентності з подальшою неефективністю лікування, збільшенням витрат на лікування та підвищенням смертності [2]. Як зазначають Cook M.A. та Wright G.D. [3], резистентність до антимікробних препаратів становить глобальну загрозу громадському здоров'ю, яка пронизує всі сфери сучасної медицини, а Tuers M. та співав. [11] підкреслюють, що використання комбінацій лікарських засобів для повторної сенсibiлізації резистентних штамів є перспективним засобом обійти застійний процес відкриття ліків. Штами, стійкі до багатьох класів антибіотиків, з'явилися серед основних грамположитивних і грамнегативних видів, включаючи *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* *Enterobacteriaceae* і *Neisseria gonorrhoeae*. У деяких грамнегативних мікроорганізмів резистентність може включати більшість або навіть усі доступні антимікробні варіанти, що призводить до надзвичайно стійких або повністю стійких фенотипів. Ця так звана «криза резистентності до антибіотиків» ускладнюється відставанням у відкритті та розробці антибіотиків, які мали місце в останні роки, і ставить під загрозу важливу роль, яку відіграють антибіотики в сучасній медичній практиці [7]. У листі ВООЗ [12] зазначено, що критично необхідна інновація у відкритті антибактеріальних ліків протидіятиме зростанню тенденції до мультирезистентних (MDR), широкої лікарської стійкості (XDR) і навіть загальної лікарської стійкості (PDR), особливо грамнегативних бактерій.

Theuretzbacher U. та Piddock L.J.V. [10] говорять, що глобальна криза лікарської стійкості, невелика

кількість нових препаратів для лікування інфекцій, викликаних найбільш стійкими патогенами, а також наукові проблеми у відкритті та ранній розробці нових антибіотиків надихнули дослідників на пошук нових способів лікування бактеріальних інфекцій. Традиційний антибіотичний підхід до лікування інфекцій, викликаних грамположитивними або грамнегативними бактеріями, полягає у пошуку малих молекул, які або пригнічують ріст, або вбивають бактерії. Існує широко визнана потреба в нових антибактеріальних агентах для вирішення глобального зростання резистентності, і ця потреба в нових агентах особливо актуальна для лікування резистентних до антибіотиків грамнегативних бактерій [9].

Резистентність до антимікробних препаратів є основною загрозою як з точки зору виникнення, так і складності. Однією з причин неефективності сучасних методів лікування бактеріальних захворювань є наявність захисних і стійких структур біоплівки [4]. У дослідженнях Shirinzadeh H. та співав. [8] щодо розробки нових протимікробних препаратів показано, що індол та його похідні утворюють важливий клас сполук. І оскільки індоли широко поширені в природі (навіть у шкірі людини), є припущення, що індол та його похідні можуть контролювати утворення біоплівки бактерій [5]. Недавні дослідження підтвердили, що похідні індолу мають багатообіцяючу антимікробну дію проти різних мікроорганізмів [1].

Тому **метою дослідження** було визначити антимікробну дію композицій на основі 3,3'-дііндоліметану (DIM) з протимікробними препаратами *in vitro* на добові біоплівки еталонних та клінічних, полірезистентних штамів мікроорганізмів.

Матеріал та методи дослідження. Антимікробну дію композицій досліджено на клінічних штаммах, які виділені з венфлонів, дренажних конструкцій, катетерів, з клінічного матеріалу від пацієнтів з гнійно-запальними процесами (штами ізольовані в бактеріологічній лабораторії Державної установи «Інститут дерматології та венерології Національної академії медичних наук України» та Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної Ради «Обласна клінічна лікарня» та надані для дослідження згідно з діючими договорами) та на референтних штаммах мікроорганізмів, які одержані з Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України (табл. 1).

Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за допомогою наборів «MIKROLATEST®». Суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин готували за допомогою електронного приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema a.s., Чехія) за шкалою McFarland згідно з інструкцією до приладу. Чутливість клінічних штамів мікроорганізмів до антимікробних препаратів вивчали за допомогою мікротестсистеми з напівкількісною реєстрацією результатів «MIKROLATEST SensiLaTest MIC» (ERBA, Lahema). Після інокуляції дослідних штамів, планшети поміщали у вологу камеру в термостат при температурі 37 °C протягом 24 год (для бактерій) та 48 год (для мікроскопічних грибів). Урахування і аналіз результатів проводили за допомогою автоматичного аналізатора «Multiskan EX» (тип 355).

Синхронізація періодичних культур дослідних штамів проводилася після встановлення кінетики

росту асинхронної культури (метод Мітчисона і Вінсента). Дослідження утворення біоплівок вивчали за допомогою визначення здатності штамів бактерій до адгезії на поверхні полістиролових планшетів [6]. Культури вирощувалися за загальноприйнятими у мікробіології методами на рекомендованих для кожної родини бактерій поживних середовищах. Вимірювання оптичної щільності початкової бактеріальної суспензії проводили на «Densi-La-Meter» та доведення концентрації відповідно до ступенів за McFarland за допомогою суспензійного середовища. У якості негативного контролю вносилося 200 мкл поживного бульйону й суспензійного середовища. Кількість інокульованих планктонних клітин підраховувалася на фотометрі «Multiskan EX 355» при довжині хвилі 540 нм і виражалася в умовних одиницях оптичної щільності. Через 24 години інкубації у вологому контейнері під закритою кришкою планшета проводили підрахунок кількості клітин. Для цього у комірки вносили 200 мкл фосфатного буферу й 15 мкл 1% спиртового розчину кристалвіолету (генціанвіолету) та інкубували 45 хвилин при кімнатній температурі. Після триразового промивання фосфатним буфером у комірки для екстракції фарби з біоплівки додавали 250 мкл 96% етилового спирту та інкубували ще 45 хвилин при кімнатній температурі й вимірювали оптичну щільність цього розчину при довжині хвилі 540 нм.

Для візуалізації сформованих біоплівок мікроорганізмів їх вирощували у чашках Петрі на покривному склі. Біоплівки мікроорганізмів фарбували

Таблиця 1

Походження дослідних (полірезистентних) та еталонних штамів

№	Клінічні штами (ізоляти)	Діагноз
1	<i>Escherichia coli</i> S:CL10TZR	перитоніт, сепсис
2	<i>Staphylococcus aureus</i> № 551	позалікарняна двобічна субтотальна пневмонія
3	<i>Klebsiella pneumoniae</i> № 1779	після операційна пневмонія, сепсис
4	<i>Klebsiella pneumoniae</i> S:CL10	легеневий абсцес
5	<i>Klebsiella pneumoniae</i> № 1745	п/операц. ускладнення, сепсис
6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> № 3	політравма, п/операц. ускладнення, сепсис
7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> S:CL10	ранова двобічна пневмонія
8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> № 10	вибухова травма, гнійне п/о перац. ускладнення, перитоніт, двобічна субтотальна пневмонія сепсис
	Референс – штами	
1	<i>Escherichia coli</i> № 25922 (F50) = NCDC F 50	одержані з Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України
2	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 5055 = SS B 5055	
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> № 27853 = NCDCF-51 (7419)	
4	<i>Staphylococcus aureus</i> № 25923 = NCDC 25923 = F-49	
5	<i>Streptococcus pyogenes</i> IBC (№ 1) = GICK 130001	
6	<i>Candida albicans</i> CCM 885	

барвником LIVE/DEAD® (Syto 9/пропідіум іодид) з розрахунку 3 мкл суміші барвника на 1 мл фізіологічного розчину (0,9% NaCl) з метою оцінки життєздатності клітин та DAPI для візуалізації ДНК, поліцукридного каркасу матриксу. Після додавання барвника до біоплівки, інкубували у темряві протягом 20 і 40 хв відповідно і переглядали у скануючому мікроскопі Leica DM LS із флуоресценцією. Довжини хвиль λ збудження/випускання для Syto 9 становлять 480/500 нм, для пропідіум йодиду – 490/635 нм, для DAPI – 555/580.

Дослідні композиції: № 1.1 (О) – Офлоксацину 0,10% 3,3'-дііндолілметану 1,00% бутилгідроксіанізолу 0,02% бутилгідрокситолуолу 0,10% макро голу 20 цетостеарилового ефіру 15,00% води до 100,00%; № 1.2 (ОК) – Офлоксацину 0,10% бутилгідроксіанізолу 0,02% бутилгідрокситолуолу 0,10% макро голу 20 цетостеарилового ефіру 15,00% води до 100,00%; № 2.1 (Д) – Діоксидину 1,00% 3,3'-дііндолілметану 1,00% бутилгідроксіанізолу 0,02% бутилгідрокситолуолу 0,10% макро голу 20 цетостеарилового ефіру 15,00% води до 100,00%; № 2.2 (ДК) – Діоксидину 1,00% бутилгідроксіанізолу 0,02% бутилгідрокситолуолу 0,10% макро голу 20 цетостеарилового ефіру 15,00% води до 100,00%; № 3 (КК) – 3,3'-дііндолілметану 1,00% бутилгідроксіанізолу 0,02%, бутилгідрокситолуолу 0,10% макро голу 20 цетостеарилового ефіру 15,00% води до 100,00%; № 4 (основа) – бутилгідроксіанізолу 0,02%, бутилгідрокситолуолу 0,10% макро голу 20 цетостеарилового ефіру 15,00% води до 100,00%.

Результати дослідження. У склад дослідних композицій офлоксацин був обраний тому, що він є одним з основних антибіотиків вибору при гнійно-запальних процесах, які потенційно опосередковані утворенням щільних біоплівок полірезистентними штамми з механізмом бактерицидної дії, який пов'язаний з інгібуванням активності ДНК-гірази, що призводить до припинення реплікації ДНК бактерій. Механізмом дії діоксидину є здатність активізувати процеси перекисного окислення. Препарат порушує біосинтез ДНК, спричинює глибокі структурні зміни в цитоплазмі мікробної клітини, що призводить до її загибелі. Активність діоксидину посилюється в анаеробному середовищі (при проникненні всередину біоплівки) за рахунок індукції створення активних форм кисню, що є специфічним для всіх ди-*N*-окисів хіноксаліну з протимікробною активністю, зазначений механізм дії практично виключає можливість розвитку резистентності мікроорганізмів (в тому числі їх госпітальних штамів) до діоксидину.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що дослідні композиції 1.1 та 2.1 виявилися ефективними по відношенню до еталонних

та клінічних штамів. Однак, залежно від походження штамів дія зразків різнилася (табл. 2). Так, композит 1.1 володів найкращою антибіоплівочною активністю по відношенню до штамів *Klebsiella pneumoniae* S:CL10, *Klebsiella pneumoniae* № 1779, *Pseudomonas aeruginosa* NCDCF-51 (7419), *Pseudomonas aeruginosa* S:CL10, *Pseudomonas aeruginosa* № 3, *Staphylococcus aureus* NCDC 25923 = F-49 та *Candida albicans* CCM 885. Після інокуляції дослідного зразка 1.1 на добові біоплівки дослідних штамів через 24 години інкубації їх щільність знижувалась у 21,1 рази *Klebsiella pneumoniae* S:CL10, у 16,7 рази *Pseudomonas aeruginosa* NCDCF-51 (7419), у 11,9 рази *Pseudomonas aeruginosa* S:CL10, у 9,6 рази *Staphylococcus aureus* NCDC 25923 = F-49, 8,2 рази *Candida albicans* CCM 885, у 5,8 рази *Pseudomonas aeruginosa* № 10 порівняно з показниками щільності контрольних біоплівок, а за впливу композиції 2.1 – щільність добових біоплівок цих штамів була знижена у 4,6 рази *Klebsiella pneumoniae* S:CL10, у 9,9 рази *Pseudomonas aeruginosa* NCDCF-51 (7419), у 6,4 рази *Pseudomonas aeruginosa* S:CL10, у 6,6 рази *Staphylococcus aureus* NCDC 25923 = F-49, 7,7 рази *Candida albicans* CCM 885, у 4,2 рази *Pseudomonas aeruginosa* № 10.

Композиція 2.1 найефективніше сприяла зниженню щільності біоплівок таких штамів, як: *Escherichia coli* № 25922, *Escherichia coli* S:CL10TZR, *Staphylococcus aureus* № 551, *Streptococcus pyogenes* IBC (№ 1), *Klebsiella pneumoniae* № 1745. Показник щільності біоплівок був знижений за дії зразку 2.1: у 10,2 рази *Escherichia coli* № 25922, у 10,4 рази *Escherichia coli* S:CL10TZR, у 9,1 рази *Staphylococcus aureus* № 551, у 8,2 рази *Streptococcus pyogenes* IBC (№ 1), у 17,7 рази *Klebsiella pneumoniae* № 1745 порівняно з показниками щільності контрольних біоплівок, а за впливу композиції 1.1 – щільність добових біоплівок цих штамів була знижена: у 9,9 рази *Escherichia coli* № 25922, у 7,4 рази *Escherichia coli* S:CL10TZR, у 7,9 рази *Staphylococcus aureus* № 551, у 3,4 рази *Streptococcus pyogenes* IBC (№ 1), у 11,8 *Klebsiella pneumoniae* № 1745.

Майже однакову протимікробну дію спричиняли дослідні зразки по відношенню до *Klebsiella pneumoniae* № 1779: за впливу зразка 1.1 щільність біоплівки була знижена у 10,8 рази, а за дії зразка 2.1 – у 10,7 рази; та *Pseudomonas aeruginosa* № 3: за впливу обох зразків щільність біоплівки знижувалась у 8,1 рази.

Антибактеріальний ефект композицій через 48 годин інкубації зростає, а через 72 години незначно знижується і відповідає показникам дослідження, проведеного через 24 години дії дослідних зразків на добові біоплівки. Цікавим є той факт, що зразок № 3 спричиняє більш виражений антимікробний ефект на ізоляти *Pseudomonas*

Таблиця 2

Показник оптичної щільності біоплівки за впливу дослідних композитів

Дослідний штаб	M±m (Δ_z)	K	1.1	1.2	2.1	2.2	3	4
1	2	3	4	5	6	7	8	9
24 год								
<i>Escherichia coli</i> № 25922	Середнє	3,145	0,317	0,531	0,310	0,641	0,928	1,641
	Δ_z	0,404	0,130	0,184	0,050	0,177	0,261	0,395
<i>Escherichia coli</i> S:CL10TZR	Середнє	3,048	0,410	0,691	0,294	0,688	0,964	1,301
	Δ_z	1,624	0,146	0,209	0,132	0,202	0,252	0,417
<i>Staphylococcus aureus</i> NCDC 25923 = F-49	Середнє	2,583	0,270	0,445	0,390	0,523	0,899	1,320
	Δ_z	0,761	0,182	0,123	0,056	0,135	0,492	0,183
<i>Staphylococcus aureus</i> № 551	Середнє	3,030	0,381	0,611	0,335	0,527	0,886	1,456
	Δ_z	0,562	0,214	0,400	0,035	0,114	0,114	0,278
<i>Streptococcus pyogenes</i> IBC (№ 1)	Середнє	2,938	0,869	1,031	0,359	1,102	2,032	2,116
	Δ_z	0,790	0,223	0,231	0,107	0,486	1,280	0,471
<i>Candida albicans</i> CCM 885	Середнє	2,278	0,279	0,426	0,295	0,575	0,836	1,571
	Δ_z	1,599	0,100	0,233	0,129	0,136	0,445	0,528
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 5055 = SS B 5055	Середнє	3,202	0,163	0,525	0,368	0,616	0,695	1,388
	Δ_z	0,163	0,014	0,192	0,130	0,375	0,217	0,518
<i>Klebsiella pneumoniae</i> № 1779	Середнє	3,337	0,309	0,600	0,311	0,606	0,911	1,602
	Δ_z	0,370	0,133	0,337	0,091	0,190	0,457	0,432
<i>Klebsiella pneumoniae</i> S:CL10	Середнє	3,336	0,158	0,430	0,720	0,492	0,659	1,295
	Δ_z	0,203	0,099	0,060	0,188	0,332	0,217	0,427
<i>Klebsiella pneumoniae</i> № 1745	Середнє	3,397	0,289	0,578	0,192	0,501	0,718	1,579
	Δ_z	0,383	0,131	0,301	0,061	0,157	0,223	0,047
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCDCF-51 (7419)	Середнє	3,253	0,195	0,722	0,329	0,515	0,671	0,951
	Δ_z	0,541	0,050	0,269	0,109	0,134	0,123	0,310
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> № 3	Середнє	3,323	0,412	0,712	0,410	0,671	0,819	1,066
	Δ_z	0,423	0,089	0,130	0,195	0,043	0,530	0,287
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> S:CL10	Середнє	2,711	0,226	0,475	0,424	0,527	0,480	0,876
	Δ_z	0,610	0,137	0,116	0,150	0,201	0,217	0,141
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> № 10	Середнє	1,593	0,277	0,394	0,380	0,675	0,449	1,128
	Δ_z	0,402	0,170	0,069	0,036	0,146	0,044	0,404
48 год								
<i>Escherichia coli</i> № 25922	Середнє	3,147	0,315	0,503	0,221	0,630	0,931	1,622
	Δ_z	0,396	0,130	0,249	0,047	0,157	0,285	0,429
<i>Escherichia coli</i> S:CL10TZR	Середнє	3,077	0,396	0,696	0,232	0,681	0,977	1,324
	Δ_z	1,671	0,126	0,210	0,128	0,257	0,266	0,458
<i>Staphylococcus aureus</i> NCDC 25923 = F-49	Середнє	2,634	0,292	0,455	0,328	0,533	0,901	1,342
	Δ_z	0,755	0,185	0,171	0,076	0,085	0,497	0,163
<i>Staphylococcus aureus</i> № 551	Середнє	3,082	0,378	0,616	0,299	0,563	0,904	1,466
	Δ_z	0,562	0,199	0,414	0,041	0,123	0,151	0,292
<i>Streptococcus pyogenes</i> IBC (№ 1)	Середнє	3,041	0,876	1,048	0,319	1,115	2,021	2,207
	Δ_z	0,867	0,257	0,279	0,098	0,381	1,276	0,558
<i>Candida albicans</i> CCM 885	Середнє	2,394	0,278	0,430	0,269	0,603	0,833	1,592
	Δ_z	1,852	0,094	0,238	0,108	0,147	0,439	0,534
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 5055 = SS B 5055	Середнє	3,436	0,164	0,488	0,333	0,629	0,700	1,472
	Δ_z	0,185	0,016	0,161	0,145	0,379	0,219	0,574
<i>Klebsiella pneumoniae</i> № 1779	Середнє	3,617	0,312	0,638	0,287	0,640	0,908	1,645
	Δ_z	0,441	0,136	0,386	0,088	0,199	0,436	0,416
<i>Klebsiella pneumoniae</i> S:CL10	Середнє	3,301	0,159	0,414	0,679	0,501	0,625	1,358
	Δ_z	0,209	0,101	0,049	0,070	0,312	0,077	0,484

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Klebsiella pneumoniae</i> № 1745	Середнє	3,371	0,295	0,586	0,183	0,534	0,714	1,616
	Δ_z	0,371	0,130	0,297	0,056	0,147	0,222	0,072
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCDCF-51 (7419)	Середнє	3,083	0,193	0,718	0,314	0,548	0,686	0,987
	Δ_z	0,514	0,046	0,268	0,101	0,143	0,143	0,302
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> № 3	Середнє	3,296	0,411	0,715	0,391	0,758	0,825	1,099
	Δ_z	0,216	0,087	0,135	0,180	0,030	0,545	0,292
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> S:CL10	Середнє	2,805	0,223	0,473	0,412	0,524	0,486	0,890
	Δ_z	0,731	0,139	0,140	0,129	0,206	0,203	0,081
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> № 10	Середнє	1,630	0,274	0,399	0,367	0,733	0,452	1,158
	Δ_z	0,413	0,166	0,094	0,051	0,191	0,046	0,442
72 год								
<i>Escherichia coli</i> № 25922	Середнє	3,237	0,313	0,546	0,280	0,641	0,926	1,626
	Δ_z	0,720	0,132	0,195	0,080	0,179	0,280	0,462
<i>Escherichia coli</i> S:CL10TZR	Середнє	3,619	0,399	0,684	0,270	0,687	0,965	1,327
	Δ_z	0,573	0,127	0,186	0,114	0,246	0,263	0,423
<i>Staphylococcus aureus</i> NCDC 25923 = F-49	Середнє	2,686	0,290	0,400	0,358	0,526	0,916	1,390
	Δ_z	0,834	0,184	0,138	0,049	0,086	0,430	0,236
<i>Staphylococcus aureus</i> № 551	Середнє	3,129	0,375	0,600	0,315	0,552	0,909	1,502
	Δ_z	0,422	0,197	0,415	0,039	0,121	0,135	0,309
<i>Streptococcus pyogenes</i> IBC (№ 1)	Середнє	3,102	0,854	1,040	0,343	1,109	2,035	2,228
	Δ_z	0,950	0,215	0,252	0,087	0,392	1,259	0,535
<i>Candida albicans</i> CCM 885	Середнє	2,437	0,278	0,430	0,288	0,601	0,840	1,599
	Δ_z	1,867	0,102	0,230	0,111	0,135	0,452	0,521
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 5055 = SS B 5055	Середнє	3,288	0,171	0,507	0,348	0,637	0,713	1,517
	Δ_z	0,294	0,050	0,147	0,123	0,394	0,220	0,601
<i>Klebsiella pneumoniae</i> № 1779	Середнє	3,508	0,314	0,564	0,302	0,628	0,935	1,684
	Δ_z	0,398	0,144	0,224	0,086	0,210	0,452	0,397
<i>Klebsiella pneumoniae</i> S:CL10	Середнє	3,402	0,158	0,426	0,714	0,477	0,630	1,410
	Δ_z	0,465	0,100	0,048	0,033	0,222	0,084	0,525
<i>Klebsiella pneumoniae</i> № 1745	Середнє	3,379	0,297	0,582	0,182	0,524	0,732	1,603
	Δ_z	0,331	0,149	0,298	0,069	0,150	0,222	0,147
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCDCF-51 (7419)	Середнє	3,167	0,197	0,704	0,326	0,526	0,691	0,983
	Δ_z	0,492	0,050	0,302	0,111	0,127	0,149	0,303
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> № 3	Середнє	3,506	0,414	0,720	0,402	0,731	0,822	1,085
	Δ_z	0,510	0,097	0,136	0,191	0,023	0,558	0,282
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> S:CL10	Середнє	2,750	0,222	0,485	0,431	0,526	0,492	0,893
	Δ_z	0,663	0,139	0,148	0,114	0,196	0,199	0,088
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> № 10	Середнє	1,631	0,274	0,399	0,379	0,717	0,447	1,151
	Δ_z	0,417	0,165	0,100	0,046	0,184	0,051	0,456

Примітки.

1. Відмінність дослідних груп від контрольної – $p \leq 0,001$;2. Відмінність дослідної групи 1.1 від 2.1 – $p \leq 0,05$.

aeruginosa S:CL10 й *Pseudomonas aeruginosa* № 10, ніж зразок 2.2 у всі терміни спостереження, для інших штамів мікроорганізмів такий ефект не виявлено.

Серед усіх полірезистентних штамів, взятих в дослідження, найагресивнішим був ізолят *Pseudomonas aeruginosa* № 10 з танатологічного (секційного) матеріалу, тому антимікробна дія

дослідних препаратів на сформовану добову біоплівку за допомогою скануючої мікроскопії вивчалася саме на моделі *Pseudomonas aeruginosa* № 10.

За допомогою оброблення барвником LIVE/DEAD® добової біоплівки ізолятів *Pseudomonas aeruginosa* в контрольному зразку (добова сформована біоплівка *Pseudomonas aeruginosa* № 10) було візуалізовано потужний поліцукридний

матрикс щільної біоплівки, що є матеріалом, який *Pseudomonas aeruginosa* виділяють для того, щоб збудувати Quorum sensing, де поліцукрид зволожує біоплівку, утримує вологу, сорбує токсини, не пропускає протимікробні препарати (рис. 1).

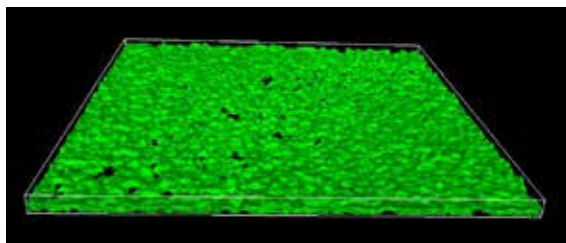


Рис. 1. Сформована добова біоплівка *Pseudomonas aeruginosa* № 10

Введення дослідних зразків, у склад яких входить DIM у бактеріальні біоплівки призводило до руйнування (ушкодження цілісності) біоплівок *Pseudomonas aeruginosa* № 10 та спостерігалися морфологічні відмінності від контрольної добової сформованої біоплівки: танатологічний ізолят *P. aeruginosa* (планктонна форма існування) сформував кулеподібну (випуклі подовжені клітини) структуру біоплівки порівняно з більш плоскою морфологією добової біоплівки без дії препаратів.

Результати додавання дослідних композицій такі: візуалізація біоплівок через 24 години після додавання офлоксацину (зразок 1.2) або діоксидіну (зразок 2.2) показала утворення біоплівки, майже подібної до такої в контролі, але було зафіксовано часткове руйнування цілісності біоплівки ізоляту *Pseudomonas aeruginosa* № 10. Додавання зразків, що містили тільки DIM (зразок 3) та розчинну основу (зразок 4) без додавання протимікробного препарату спричинили часткове руйнування добової

біоплівки. Можливо, це сталося через відрив біоплівки від поверхні, що призвело до вимивання планктонних бактерій. Синергетичне застосування DIM у комбінації з офлоксацином (зразок 1.1) або з діоксидіном (зразок 2.1) призвело до руйнування/порушення цілісності біоплівки, різниця виявилася у кількості мертвих (червоних) клітин порівняно з кількістю живих (зелених) планктонних клітин, що входили до складу кворуму (рис. 2-4).

Відповідно до цих спостережень було встановлено, що при застосуванні дослідної композиції 1.1, частка клітин з ушкодженою оболонкою складала 69,4%; а при додаванні дослідного зразку 2.1 частка клітин з ушкодженою оболонкою складала 61,8% (частка клітин з ушкодженою оболонкою контрольної біоплівки – 0,7%). Товщина контрольної біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* № 10 – 18,3 мкм, товщина біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* № 10 після впливу зразка 1.1 – 5,1 мкм, а після впливу зразка 2.1 – 6,7 мкм.

Висновки. Біоплівка є складною структурою, яка утворюється на поверхні слизових оболонок, ран, вогнищ запалення завдяки прикріпленню мікроорганізмів. Багато гнійно-запальних захворювань викликані антибіотикорезистентними штамми мікроорганізмів, які зазвичай формують щільні біоплівки, і це є серйозною проблемою щодо прогнозу та результату терапії.

Досліджуючи вплив DIM у складі нових композицій з антибіотиками, які найчастіше використовуються при лікуванні гнійно-запальних захворювань, на сформовані резистентними штамми щільні біоплівки, які є причиною летальних наслідків, встановлено, що композиції з DIM здатні впливати на утворені мікроорганізмами біоплівки шляхом їх руйнування. Таким чином, DIM має

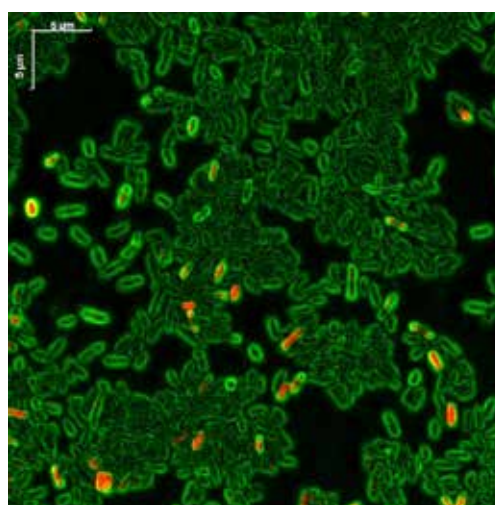
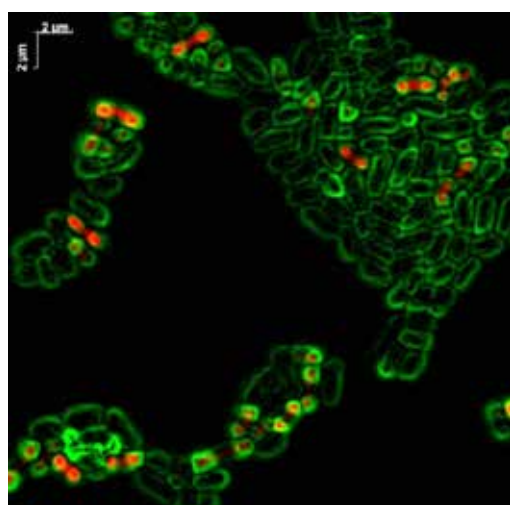


Рис. 2. Дія композицій (1.1 та 1.2) на сформовану добову біоплівку *Pseudomonas aeruginosa*

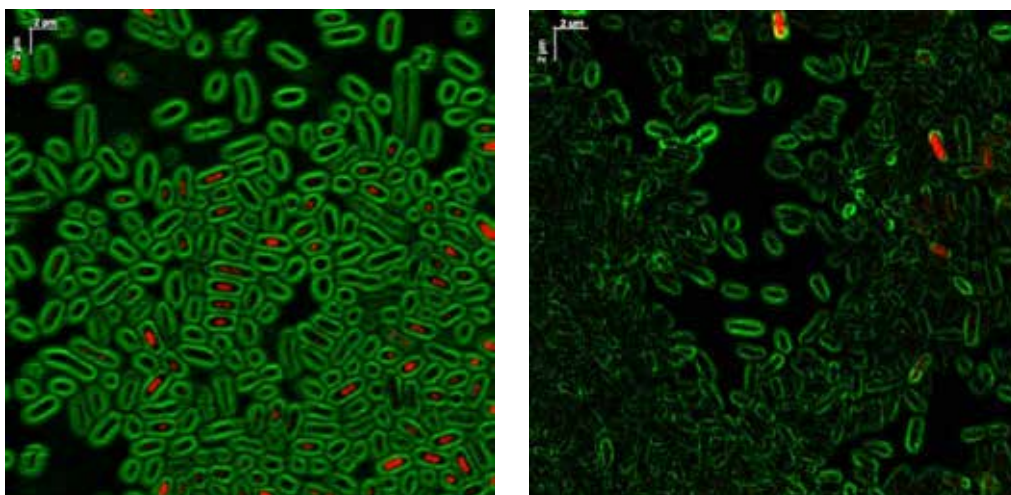


Рис. 3. Дія композицій (2.1 та 2.2) на сформовану добову біоплівку *Pseudomonas aeruginosa*

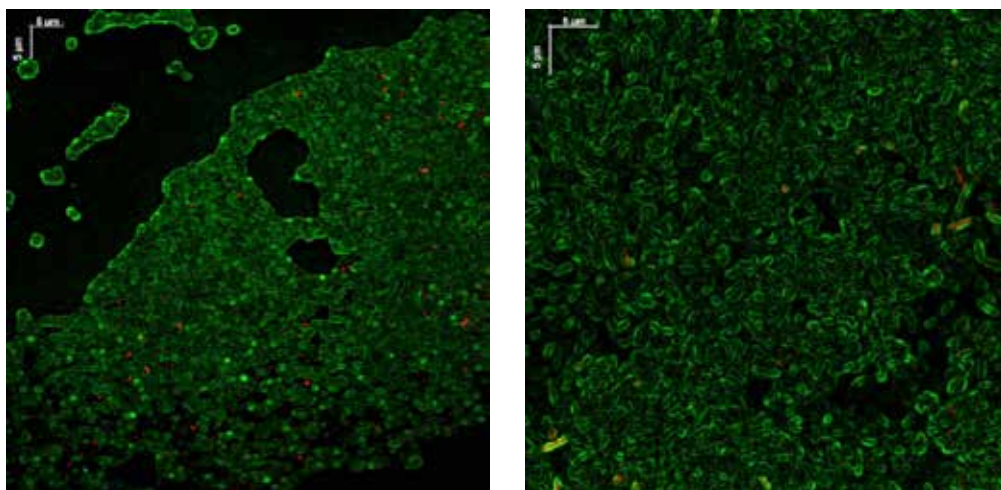


Рис. 4. Дія зразків (3 та 4) на сформовану добову біоплівку *Pseudomonas aeruginosa*

властивості, які пригнічують процес формування біоплівки та руйнувати вже сформовані щільні біоплівки.

Дослідні композиції 1.1 та 2.1 демонструють високу протимікробну ефективність *in vitro* проти всіх дослідних еталонних та полірезистентних клінічних штамів за дії на добові сформовані біоплівки, а також призводять до руйнування добових біоплівок, сформованих мультирезистентним танатологічним ізолятом *Pseudomonas aeruginosa* № 10 на 78% та 62% відповідно, але не знищують у повному об'ємі планктонні клітини, що входили до кворуму. Невідомо, чи можуть утворювати нові

біоплівки планктонні клітини, які залишилися живими після дії дослідних композицій, можливо DIM впливає на фактори патогенності бактерій, які беруть участь у формуванні біоплівок.

Перспективи подальших досліджень. Цікаво було би виявити стадії формування біоплівки, на яких відбувається найбільші зміни балансу мертві/живі клітини та виявити активність продукції ферментів агресії та токсинування планктонними клітинами, які піддавалися впливу композицій, що містять DIM, але залишилися живими. Це сприятиме розумінню антибіоплівкового ефекту композицій, що містять DIM.

Література:

1. Al-Qawasmeh R. A., Huesca M., Nedunuri V., Peralta R., Wright J., Lee Y., Young A. Potent antimicrobial activity of 3-(4,5-diaryl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indole derivatives against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2010. Vol. 20. № 12. P. 3518–3520. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.04.137>
2. Bruyndonckx R., Adriaenssens N., Versporten A., Hens N., Monnet D. L., Molenberghs G., Goossens H., Weist K., Coenen S., ESAC-Net study group. Consumption of antibiotics in the community, European Union/European Economic Area, 1997–2017. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2021. Vol. 76. № 12 (Suppl 2). P. ii7–ii13. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab172>
3. Cook M. A., Wright G. D. The past, present, and future of antibiotics. *Science translational medicine*. 2022. Vol. 14. № 657. eabo7793. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo7793>
4. Golberg K., Markus V., Kagan B.E., Barzanizan S., Yaniv K., Terali K., Kramarsky-Winter E., Marks R.S., Kushmaro A. Anti-Virulence Activity of 3,3'-Diindolylmethane (DIM): A Bioactive Cruciferous Phytochemical with Accelerated Wound Healing Benefits. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14. № 5. P. 967. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14050967>
5. Kim Y. G., Lee J. H., Park S., Lee J. The Anticancer Agent 3,3'-Diindolylmethane Inhibits Multispecies Biofilm Formation by Acne-Causing Bacteria and *Candida albicans*. *Microbiology spectrum*. Vol. 10. № 1. e0205621. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02056-21>
6. O'Toole G. A., Kaplan H. B., Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Annual review of microbiology*. 2000. Vol. 54. P. 49–79.
7. Rossolini G. M., Arena F., Pecile P., Pollini S. Update on the antibiotic resistance crisis. *Current opinion in pharmacology*. 2014. Vol. 18. P. 56–60. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.09.006>
8. Shirinzadeh H., Süzen S., Altanlar N., Westwell A.D. Antimicrobial Activities of New Indole Derivatives Containing 1,2,4-Triazole, 1,3,4-Thiadiazole and Carbothioamide. *Turkish journal of pharmaceutical sciences*. 2018. Vol. 15. № 3. P. 291–297. <https://doi.org/10.4274/tjps.55707>
9. Theuretzbacher U., Bush K., Harbarth S., Paul M., Rex J. H., Tacconelli E., Thwaites, G. E. Critical analysis of antibacterial agents in clinical development. *Nature reviews. Microbiology*. 2020. Vol. 18. № 5. P. 286–298. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0340-0>
10. Theuretzbacher U., Piddock L. J. V. Non-traditional Antibacterial Therapeutic Options and Challenges. *Cell host & microbe*. 2019. Vol. 26. № 1. P. 61–72. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.06.004>
11. Tyers M., Wright G. D. Drug combinations: a strategy to extend the life of antibiotics in the 21st century. *Nature reviews. Microbiology*. 2019. Vol. 17. № 3. P. 141–155. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0141-x>
12. WHO priority pathogen list for R&D. 2017. URL: http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf

УДК 616-036.82+615.8):614.2:355.01(477)
DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-10>

Ярина НАГУРНА

кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
ORCID: 0000-0002-3551-6221

СТАНОВЛЕННЯ СИСТЕМИ РЕАБІЛІТАЦІЇ В УКРАЇНІ В УМОВАХ СЬОГОДЕННЯ. ВИКЛИКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Військова агресія, спровокована росією, спричиняє руйнування інфраструктури та призводить до загибелі та масової травматизації як військових, так і мирного населення. Відтак, збільшення числа осіб, що потребують реабілітації, відбувається кожного дня. За два роки повномасштабної війни кількість людей з інвалідністю в Україні зросла на 10%. Реабілітація постраждалих та повернення їх до життя в суспільстві є пріоритетними напрямками діяльності в охороні здоров'я.

Мета. Оптимізація на основі SWOT-аналізу організації системи реабілітації для населення України в умовах воєнного стану.

Матеріали і методи. Проведено пошук та аналіз публічних та наукових релевантних інформаційних джерел, щодо сучасного стану, обсягу потреб та наявних проблем у процесі реабілітації в Україні в умовах воєнного стану. У роботі застосовано бібліосемантичний метод та метод структурно-логічного аналізу. Отримана інформація була досліджена з дотриманням принципів системного аналізу та системного підходу, а також SWOT – аналізу.

Результати й обговорення. Розширення Програми медичних гарантій новими 53 та 54 пакетами щодо Реабілітації значно підвищило доступність реабілітаційної допомоги для населення України. В рамках Програми медичних гарантій, послуги з реабілітації повною мірою покриваються Національною службою здоров'я України. Медичну допомогу з відновлення на амбулаторному чи стаціонарному етапі може отримати пацієнт будь-якого віку, статі чи соціального статусу, безоплатно та за власним вибором лікарні.

Реабілітаційна допомога може надаватися у гострому, післягострому та довготривалому періоді. Оптимальним часом для початку реабілітації є час, відразу після стабілізації життєвих функцій пацієнта. Надання реабілітаційної допомоги забезпечується мультидисциплінарними реабілітаційними командами або фахівцями з реабілітації, які надають реабілітаційну допомогу самостійно з дотриманням основних принципів проведення реабілітації.

Паралельно до зростання кількості травмованих людей – відбувається зростання їх потреби у допоміжних засобах реабілітації, які є невід'ємною частиною у процесі створення безбар'єрного середовища.

У питаннях реабілітації нашим пораненим військовим допомагають 25 країн-партнерів, де лідерами виступають Німеччина, Польща, Іспанія, Нідерланди, Франція, Болгарія, країни Балтії.

Основні характеристики та тенденції процесу становлення реабілітації в Україні було досліджено за допомогою SWOT-аналізу.

Висновки. Реабілітація являється однією з пріоритетних напрямків діяльності Міністерства охорони здоров'я спільно з іншими міністерствами та відомствами. Підготовка фахівців з реабілітації та формування мультидисциплінарних реабілітаційних команд, встановлення технічного оснащення для реабілітації в закладах охорони здоров'я, забезпечує надання своєчасної та доказової реабілітаційної допомоги. За результатами SWOT-аналізу, реабілітація в Україні перебуває на етапі становлення та розвитку, з урахуванням можливостей, сильних та слабких сторін, а також загроз, процес реабілітації можна значно розвивати та вдосконалювати, тим самим сприяючи відновленню людського капіталу, тобто повернення постраждалих до активного соціального життя і до праці.

Ключові слова: реабілітація, якість, фахівець з реабілітації, мультидисциплінарна реабілітаційна команда, воєнний стан, SWOT-аналіз.

Yaryna Nahurna. DEVELOPMENT OF REHABILITATION SYSTEM IN UKRAINE UNDER CURRENT CONDITIONS: CHALLENGES AND PROSPECTS

The military aggression provoked by Russia leads to the destruction of infrastructure and results in casualties and mass injuries among both military personnel and civilians. Consequently, the number of individuals requiring rehabilitation increases daily. Over two years of full-scale war, the number of people with disabilities in Ukraine has risen by 10%. Rehabilitation of the victims and their reintegration into society are priority areas in healthcare.

Objective. To optimize the organization of the rehabilitation system for the population of Ukraine under martial law based on a SWOT analysis.

Materials and Methods. A search and analysis of public and scientific sources of relevant information regarding the current state, scope of needs, and existing issues in the rehabilitation process in Ukraine under martial law were conducted. The study utilized bibliosemantic and structural-logical analysis methods. The obtained information was analyzed following the principles of system analysis, a system approach, as well as SWOT analysis.

Results and Discussion. Expanding the Program of Medical Guarantees with new packages 53 and 54 on Rehabilitation has significantly increased the accessibility of rehabilitation services for the population of Ukraine. Under the Program of Medical Guarantees, rehabilitation services are fully covered by the National Health Service of Ukraine. Medical rehabilitation care, whether outpatient or inpatient, is available to patients of any age, gender, or social status, free of charge and at the hospital of their choice.

Rehabilitation services can be provided during the acute, post-acute, and long-term periods. The optimal time to begin rehabilitation is immediately after stabilizing the patient's vital functions. Rehabilitation care is delivered by multidisciplinary rehabilitation teams or individual rehabilitation specialists, adhering to the fundamental principles of rehabilitation.

As the number of injured individuals grows, so does the need for assistive rehabilitation devices, which are integral to creating a barrier-free environment.

In matters of rehabilitation for wounded military personnel, 25 partner countries assist Ukraine, with leading support from Germany, Poland, Spain, the Netherlands, France, Bulgaria, and the Baltic States.

SWOT analysis was utilized to analyze key characteristics and trends in developing rehabilitation in Ukraine.

Conclusions. *Rehabilitation is one of the priority areas of activity for the Ministry of Health in cooperation with other ministries and agencies. Training of rehabilitation specialists and formation of multidisciplinary rehabilitation teams, along with equipping healthcare facilities with technical rehabilitation tools, ensure timely and evidence-based rehabilitation care. According to the results of the SWOT analysis, rehabilitation in Ukraine is at the stage of formation and development. Considering opportunities, strengths, weaknesses, and threats, the rehabilitation process can be significantly expanded and improved, thereby contributing to the restoration of human capital, i.e. the reintegration of the victims into active social life and employment.*

Key words: *rehabilitation, quality, rehabilitation specialist, multidisciplinary rehabilitation team, martial law, SWOT analysis.*

Вступ. Воєнні дії завжди ставали причиною руйнувань, смерті та масової травматизації як військових, так і мирного населення. Повномасштабна війна, спровокована росією, призводить до щоденних масових обстрілів та створює щоразу нові виклики для медичної системи. Згідно даних МОЗ щороку від 200 до 250 тисяч пацієнтів потребують медичної реабілітаційної допомоги, і це стосується і цивільних, і військових. Збільшення числа осіб, які після стабілізації стану та лікування отриманих травм потребують реабілітації в умовах війни відбувається кожного дня [5, 14]. За два роки повномасштабної війни кількість людей з інвалідністю в Україні зросла на 10% [11].

Про зростання в рази масштабів потреби в реабілітації також повідомляють представники Міністерства оборони [21] та Міністерства внутрішніх справ [10]. Таким чином реабілітація є одним із пріоритетним напрямком для держави.

Отже реабілітація – це першочергове завдання держави щодо відновлення людського капіталу, що включатиме не лише фізичне та психологічне відновлення, а і соціалізацію особистості з можливістю повернення до праці.

Мета роботи. Оптимізація на основі SWOT-аналізу організації системи реабілітації для населення України в умовах воєнного стану.

Матеріали і методи. Проведено пошук та аналіз публічних та наукових релевантних інформаційних джерел, щодо сучасного стану, обсягу потреб та наявних проблем у процесі реабілітації в Україні в умовах воєнного стану. У роботі застосовано бібліосемантичний метод та метод структурно-логічного аналізу. Отримана інформація була досліджена з дотриманням принципів системного аналізу та системного підходу, а також SWOT-аналізу.

Результати й обговорення. Військові дії та масовані атаки з боку російської федерації ставлять нові виклики перед вітчизняною системою охорони здоров'я – відбувається щоденний приріст громадян, які потребують своєчасної і якісної медичної допомоги, у тому числі реабілітаційної. Зростання травматизації військових і цивільного населення спричиняє приріст потреби у реабілітаційній допомозі, основною метою якої є сприяння поверненню

травмованих до повноцінного активного життя. Основним шляхом для досягнення даної мети є фізична та реабілітаційна медицина – процес застосування комплексу реабілітаційних заходів, що передбачає профілактику, медичну діагностику, лікування та управління реабілітацією осіб усіх вікових груп зі станами здоров'я, що призводять до обмежень повсякденного функціонування, обмежень життєдіяльності та їх коморбідних станів, та приділяє особливу увагу порушенням і обмеженням активності особи з метою сприяння її фізичному і когнітивному функціонуванню (включаючи поведінку), участі (включаючи якість життя) і модифікації особистих факторів та факторів середовища із застосуванням мультидисциплінарного підходу. Професіоналами з фізичної та реабілітаційної медицини є лікарі фізичної та реабілітаційної медицини [9].

Для підвищення доступності реабілітаційної допомоги для населення Міністерством охорони здоров'я України наприкінці 2022 року було розширено Програму медичних гарантій новими пакетами, а саме: 53 «Реабілітаційна допомога дорослим і дітям у стаціонарних умовах» та 54 «Реабілітаційна допомога дорослим і дітям у амбулаторних умовах» [20]. У рамках Програми медичних гарантій послуги з реабілітації повною мірою покриваються Національною службою здоров'я України. Тобто, медичну допомогу з відновлення на амбулаторному чи стаціонарному етапі може отримати пацієнт будь-якого віку, статі чи соціального статусу, безоплатно та за власним вибором лікарні.

Процес реабілітації повинен починатися з моменту стабілізації життєвих показників пацієнта, оптимально у перші 24–72 години після стабілізації [4]. Тривале знерухомлення після отриманої травми збільшує тривалість процесу відновлення та знижує ефективність самої реабілітаційної допомоги, адже через відсутність рухової активності страждають не лише м'язи, а й психоемоційний стан людини, що може сприяти розвитку посттравматичного стресового розладу (ПТСР) та погіршенню загальної симптоматики [3]. Періоди надання реабілітаційної допомоги представлені на рисунку 1.



Рис. 1. Періоди реабілітаційної допомоги, що надається закладами охорони здоров'я України

Реабілітаційна допомога пацієнтам надається на первинному та спеціалізованому рівнях медичної допомоги. Координація руху пацієнтів з питань надання реабілітаційної допомоги між рівнями медичної допомоги здійснюється відповідно до індивідуального реабілітаційного плану.

На первинному рівні – забезпечується надання реабілітаційної допомоги низького обсягу в амбулаторних умовах фахівцями з реабілітації та/або лікарями, що надають первинну медичну допомогу, які координують процес скерування пацієнтів [2, 17].

На спеціалізованому рівні – забезпечується надання реабілітаційної допомоги в гострому, післягострому та довготривалому реабілітаційних періодах у стаціонарних та амбулаторних умовах мультидисциплінарними реабілітаційними командами або фахівцями з реабілітації, які надають реабілітаційну допомогу самостійно [13].

За даними МОЗ України станом на липень 2024 року пропускна спроможність реабілітаційної системи становить майже 10 тисяч терапевтичних сесій на день, коли у 2022 році цей показник дорівнював 3 тисячам сесій на день [16].

Порівняльну характеристику реабілітації в амбулаторних та стаціонарних умовах подано у таблиці 1.

Фахівці з реабілітації можуть проводити реабілітацію у складі мультидисциплінарної реабілітаційної команди або надавати реабілітаційну допомогу самостійно відповідно до мети, зазначеної в індивідуальному реабілітаційному плані, або відповідно до мети, зазначеної у програмі терапії, у формах, не заборонених законодавством.

Реабілітація в Україні проводиться за загальними принципами, основні з яких розкриті на рисунку 2.

Невід'ємною технічною складовою ефективною реабілітації пацієнтів є допоміжні засоби реабілітації (ДРЗ).

ДРЗ – це будь-які зовнішні вироби (включаючи пристрої, обладнання, прилади чи програмне забезпечення), спеціально виготовлені або загальнодоступні, основною метою яких є підтримка або поліпшення функціонування та незалежності особи та сприяння її добробуту, метою їх використання також є запобігання порушенням та виникненню вторинних станів здоров'я. Доступність та застосування допоміжних засобів реабілітації є частиною безбар'єрного середовища. Будь який пацієнт, який проходить реабілітацію, може отримати всі необхідні асистивні технології безоплатно – безпосередньо у медичному закладі [8].

Потребу людини в ДРЗ встановлюють на першому етапі реабілітаційного процесу – під час первинного обстеження, яке проводить мультидисциплінарна реабілітаційна команда, надалі інформація про необхідність ДРЗ обов'язково фіксується в індивідуальному реабілітаційному плані, поряд із метою реабілітаційних втручань, спрямованих на відновлення та, у разі неможливості відновлення, компенсацію втрачених фізичних функцій, покращення психологічного здоров'я та якості життя людини. Отримання ДРЗ військовослужбовцями в Україні з 2014 року відбувається на підставі висновків військово-лікарських комісій, а для цивільних осіб з 2022 року – на підставі висновків лікарсько-контрольних комісій медичних закладів, незалежно чи встановили особі інвалідність [12].

ДРЗ можуть надаватися пацієнту для короткотривалого та довготривалого користування. При проведенні реабілітації у стаціонарних умовах, для короткотривалого користування пацієнт може

Таблиця 1

Порівняльна характеристика амбулаторного та стаціонарного етапу реабілітації

№ з/п	Характеристика	Амбулаторна реабілітація	Стаціонарна реабілітація
1	Шляхи потрапляння	За електронним скеруванням від сімейного чи лікуючого лікаря	- За електронним направленням виключно лікуючого лікаря. Спеціалізація фахівця, який формує направлення, залежить від захворювання або травми пацієнта; - Шляхом переведення з одного медзакладу чи клінічного підрозділу до іншого.
2	Вибір медичного закладу* та лікаря	За пацієнтом	За пацієнтом
3	Тривалість курсу реабілітації	Не менше 14 днів	За одним напрямом не менше 14 календарних днів, за двома та більше – понад 21 календарний день
4	Добова тривалість інтенсивних занять	Від 1 години	Від 3 годин
5	Перебування в медичному закладі	Пацієнт приходить у заклад у певний визначений час	Пацієнт цілодобово перебуває в медичному закладі
6	Кількість безкоштовних реабілітаційних циклів на рік	2	2-8
7	Ким надається реабілітаційна допомога	Мультидисциплінарною командою** фахівців***	
8	Кількість закладів охорони здоров'я, що надають даний вид реабілітації (станом на листопад 2024 року) [7]	реабілітаційну допомогу у амбулаторних умовах можна у 314 медичних закладах	реабілітаційну допомогу у стаціонарних умовах можна отримати у 470 медичних закладах

Примітки. * Відповідно до статті 11 Закону України «Про реабілітацію у сфері охорони здоров'я» до реабілітаційних закладів належать:

1) реабілітаційні лікарні та реабілітаційні центри незалежно від форми власності, які надають реабілітаційну допомогу в післягострому та довготривалому реабілітаційних періодах;

2) амбулаторні реабілітаційні заклади незалежно від форми власності, які надають реабілітаційну допомогу в післягострому та довготривалому реабілітаційних періодах;

3) центри психологічної реабілітації та/або травматерапії;

4) протезно-ортопедичні підприємства незалежно від підпорядкування і форми власності;

5) заклади комплексної реабілітації, включаючи заклади медико-психологічної реабілітації.

Реабілітаційні заклади, що діють в організаційно-правовій формі установи, можуть бути реорганізовані, у тому числі шляхом перетворення, за рішенням власника або уповноваженого органу управління.

До реабілітаційних відділень, підрозділів належать:

1) палати гострої реабілітації у лікарнях різного профілю, багатпрофільних лікарнях інтенсивного лікування системи охорони здоров'я незалежно від форми власності;

2) стаціонарні відділення післягострої та довготривалої реабілітації у лікарнях різного профілю системи охорони здоров'я незалежно від форми власності;

3) амбулаторні відділення післягострої та довготривалої реабілітації у лікарнях різного профілю системи охорони здоров'я незалежно від форми власності;

4) стаціонарні відділення післягострої та довготривалої реабілітації, створені на базі санаторно-курортних установ незалежно від відомчого підпорядкування, типу і форми власності.

** Відповідно до статті 18 Закону України «Про реабілітацію у сфері охорони здоров'я» Мультидисциплінарна реабілітаційна команда – це організаційно оформлена, функціонально виокремлена група фахівців з реабілітації, які об'єднані спільними метою та завданнями реабілітації та надають реабілітаційну допомогу високого та середнього обсягу в стаціонарних та амбулаторних закладах у гострому, післягострому та довготривалому реабілітаційних періодах. Мультидисциплінарну реабілітаційну команду очолює лікар фізичної та реабілітаційної медицини, який відповідає за організацію роботи команди, виконання індивідуального реабілітаційного плану та інших завдань, покладених на команду.

*** Відповідно до статті 10 Закону України «Про реабілітацію у сфері охорони здоров'я»

До фахівців з реабілітації належать:

1) лікарі фізичної та реабілітаційної медицини;

2) фізичні терапевти;

3) ерготерапевти;

4) терапевти мови і мовлення;

5) протезисти-ортезисти;

6) психологи, психотерапевти;

7) сестри медичні з реабілітації;

8) асистенти фізичних терапевтів та ерготерапевтів.



Рис. 2. Загальні принципи проведення реабілітації в Україні (відповідно до статті 5 Закону України «Про реабілітацію у сфері охорони здоров'я»)

отримати ДРЗ у реабілітаційному відділенні. Відділення, своєю чергою, зобов'язано забезпечити їх наявність відповідно до умов контрактування з Національною службою здоров'я України. Надалі індивідуальні ортези виготовляються ерготерапевтами. При потребі пацієнта у протезі, мультидисциплінарна реабілітаційна команда визначає вид та комплектацію протезу, а тоді спільно з пацієнтом обирають підприємство, яке його виготовить. В цьому випадку до складу мультидисциплінарної реабілітаційної команди долучається протезист-ортезист медичного закладу або обраного підприємства. Для отримання ДРЗ для довготривалого користування застосовується аналогічний алгоритм дій.

У 19 медичних закладах України запущено пілотний проект: до складу мультидисциплінарних реабілітаційних команд медичних закладів введено соціального працівника, який зможе допомогти пацієнту з відновленням документів, проходженням ВЛК, МСЕК або оформленням довідки про обставини поранення. Метою проекту є спрощення процесу надання інформації про необхідність забезпечення людини ДЗР та

виділення фінансування для цього з боку структури соціального захисту [15].

У питаннях реабілітації нашим пораненим військовим допомагають 25 країн-партнерів, де лідерами виступають Німеччина, Польща, Іспанія, Нідерланди, Франція, Болгарія, країни Балтії [6].

У Німеччині ціла мережа міст і медичних закладів, які надають послуги з лікування та реабілітації українських військовослужбовців та цивільних постраждалих від російської агресії. Відтак, станом на січень 2024 року до Німеччини було евакуйовано 1044 постраждалих, зокрема 735 військовослужбовців. Фахівці у Берліні за 2024 рік готові протезувати 60 українських військових.

Польща подала руку допомоги щодо реабілітації українських військових ще у 2014 році. Сотні поранених військових скористалися такою допомогою. А вже від початку повномасштабної війни, Польща запропонувала Україні надати лікування та реабілітацію ще 2,5 тис. поранених українських військовослужбовців.

В Іспанії проводиться лікування і реабілітації українських військовослужбовців за програмою

допомоги постраждалим на війні, в тому числі близько 30 пораним в перші дні вторгнення російських військ у 2022 році українським прикордонникам.

Програмою реабілітації українських військових у Нідерландах скористалася вже не одна група військовослужбовців.

З червня 2022 року Міністерство оборони Франції організувало допомогу українським пораним, а уже до весни 2024 року понад два десятки груп українських військових прибули на лікування у Францію.

У 2018 році Болгарія запустила дворічну програму реабілітації військових ЗСУ, а у 2020 році розпочала Проєкт медичної реабілітації українських ветеранів. Крім того, Болгарія мала статус провідної країни в межах проєкту Трестового фонду НАТО у сфері медичної реабілітації в Україні.

Щодо країн Балтії – з квітня 2024 року Литвою було виділено близько 15 млн євро на спеціальну програму реабілітації українських військових в Україні, а саме на реконструкцію лікарень і навчання фахівців.

На початку червня 2024 року уряд Латвії виділив 184 тисячі євро на реабілітацію бійців ЗСУ, а станом на кінець серпня 2024 року понад 540 пораним українських військових пройшли лікування у клініках Латвії.

В Естонії станом на червень 2024 року 240 військовослужбовців з України вже пройшли курс реабілітації.

Сполучені Штати Америки надавали свою підтримку українським пораним і до широко-масштабного вторгнення росіян. У 2019 році уряд США виділив близько 5 млн доларів і прийняв на лікування 10 тяжкопораним українських

військовослужбовців. У грудні 2022 року у Нью-Йорку відкрили Будинок героїв для реабілітації та протезування українських воїнів, які втратили на війні кінцівки.

У 2023 році Канада підписала договір з Україною про медичне партнерство у сфері психічного здоров'я та реабілітації військових.

Проте, попри велику кількість уже створених в Україні реабілітаційних відділень у кластерних і надкластерних медичних закладах, де сформовані та працюють мультидисциплінарні команди фахівців з реабілітації, попри велику кількість уже закупленого та встановленого оснащення та інвентарю, необхідного для реабілітаційного процесу [18], попри допомогу країн-партнерів, попри збільшення фінансування урядом реабілітаційних програм – пропонуваній обсяг реабілітаційної допомоги не покриває попит населення на реабілітацію, тобто його все одно недостатньо. Основні характеристики та тенденції становлення процесу реабілітації в Україні нами було вирішено висвітлити за допомогою SWOT-аналізу. Даний аналіз включає в собі чотири ключових елементи: сильні сторони (Strengths), слабкі сторони (Weaknesses), можливості (Opportunities) та загрози (Threats) (таблиця 2).

Висновки

1. Реабілітація являється однією з пріоритетних напрямків діяльності Міністерства охорони здоров'я, адже потреби постраждалих військовослужбовців та цивільного населення у реабілітаційній допомозі та їх кількість збільшується щодня;

2. Розширення Програми медичних гарантій у 2022 році новими пакетами щодо реабілітаційної допомоги (53 «Реабілітаційна допомога дорослим і дітям у стаціонарних умовах» та 54 «Реабілітаційна допомога дорослим і дітям у амбулаторних умо-

Таблиця 2

Результати SWOT-аналізу процесу реабілітації в Україні станом на 2024 рік

Сильні сторони (S)	Слабкі сторони (W)
1	2
<ul style="list-style-type: none"> • Функціонування розгалуженої мережі медичних закладів, які уже надають реабілітаційну допомогу постраждалим. • Налагоджена взаємна комунікація закладів охорони здоров'я з фондами соціального страхування, волонтерськими та благодійними організаціями, тощо; • Високий рівень міжнародної допомоги в процесі лікування та реабілітації пораним військових та цивільного населення. • Сформована законодавча база та відпрацьовані алгоритми проведення процесу реабілітації; • Відпрацьовані маршрути пацієнта для проходження реабілітації в амбулаторних чи стаціонарних умовах 	<ul style="list-style-type: none"> • Недостатня кількість фахівців з реабілітації, що унеможливує проведення повноцінної доказової реабілітації у 303. • Відсутність контролю рівня та якості реабілітації в 303; • Різні рівні кваліфікації фахівців з реабілітації, багато нових спеціалістів, які не мають великого досвіду роботи, що впливає на якість реабілітаційного процесу; • Недостатнє матеріально-технічне укомплектування обладнанням реабілітаційних центрів та відділень реабілітації медичних закладів, які уклали договори з НСЗУ про проведення реабілітації, що знижує їх пропускну спроможність (кількість сеансів реабілітації на день). • Потреба в сертифікації експериментальних біонічних протезів, які виготовляються українськими підприємствами .

Продовження таблиці 2

1 Можливості (O)	2 Загрози (T)
<ul style="list-style-type: none"> • Запровадження проєкту, ініційованого МОЗ, щодо підготовки фахівців з реабілітації у сфері охорони здоров'я за дуальною формою навчання (45% часу навчання – проводитиметься на робочому місці) [19]; • Створення центрів досконалості в багатопрофільних лікарнях, на базі яких команди фахівців у сфері реабілітації можуть навчатися у своїх колег. • Можливість навчання, обміну досвідом та практичними навичками із закордонними фахівцями з реабілітації; • Лікування та реабілітація поранених військових та цивільного населення закордоном, за кошти міжнародних фондів та організацій. • Впровадження телемедицини в процес реабілітації (телереабілітація) [1]. • Збереження ефективної роботи закладів ОЗ, які уже надають послуги з реабілітації та залучення, шляхом заохочення з боку держави, нових медичних закладів різних форм власності. • Створенням єдиної інформаційної системи Міноборони спільно з МОЗ щодо потреб військовослужбовців у лікуванні та реабілітації. • Створення здорової конкуренції поміж ЗОЗ стане рушійною силою для покращення якості процесу надання реабілітаційної допомоги. 	<ul style="list-style-type: none"> • Зростання рівня насилля у суспільстві через порушення ментального здоров'я постраждалих та їх оточення; • Зростання рівня запиту на допоміжні засоби реабілітації понад рівень можливості держави та ЗОЗ надати їх постраждалим. • Неякісне надання реабілітаційної допомоги, через відсутність системи контролю якості реабілітації; • Бюрократичні перепони. • Розвиток посттравматичних стресових розладів у постраждалих. Зростання кількості осіб, які потребуватимуть психологічної реабілітації, попри брак відповідних спеціалістів. • Можливість «відтоку» медичних спеціалістів, в тому числі фахівців з реабілітації за кордон, через низьку оплату праці, воєнну та повоєнну кризу у державі.

вах») значно наблизили доступність реабілітаційної допомоги для населення;

3. Підготовка фахівців з реабілітації та формування мультидисциплінарних реабілітаційних команд в закладах охорони здоров'я, закупівля технічного оснащення для реабілітації, забезпечує надання своєчасної та доказової реабілітаційної допомоги у тих медичних закладах, де дана послуга уже функціонує;

4. Міжнародна підтримка та допомога країн-партнерів щодо лікування та реабілітації вій-

ськових та цивільних, які зазнали травм, надзвичайно велика і важлива;

5. За результатами SWOT-аналізу, реабілітація в Україні перебуває на етапі становлення та розвитку, з урахуванням можливостей, сильних та слабких сторін, а також загроз, процес реабілітації повинен продовжувати розвиватися та вдосконалюватися, тим самим сприяючи відновленню людського капіталу, тобто повернення постраждалих до активного соціального життя і до праці.

Література:

1. Conklin J. P., Wallace T., McCauley K. L., Breitenstein J., & Gore R. K. Level of Evidence of Telehealth Rehabilitation and Behavioral Health Services for Traumatic Brain Injury: A Scoping Review. *Journal of clinical psychology in medical settings*. 2024. Vol. 31(2). P. 379–402. <https://doi.org/10.1007/s10880-023-09981-1>
2. DeGraba T. J., Williams K., Koffman R., Bell J. L., Pettit W., Kelly J. P., Dittmer T. A., Nussbaum G., Grammer G., Bleiberg J., French L. M., Pickett T. C. Efficacy of an Interdisciplinary Intensive Outpatient Program in Treating Combat-Related Traumatic Brain Injury and Psychological Health Conditions. *Frontiers in neurology*. 2021. Vol. 11. 580182. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.580182>
3. Mureșanu I. A., Grad D. A., Mureșanu D. F., Dobran S. A., Napca E., Strilciuc Ș., Benedek I., Capriș D., Popescu B. O., Perju-Dumbravă L., Cherecheș R. M. Evaluation of post-traumatic stress disorder (PTSD) and related comorbidities in clinical studies. *Journal of medicine and life*. 2022. Vol. 15 (4). P. 436–442. <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0120>
4. Rhon D. I., Teyhen D. S., Kiesel K., Shaffer S. W., Goffar S. L., Greenlee T. A., Plisky P. J. Recovery Rehabilitation, and Return to Full Duty in a Military Population After a Recent Injury: Differences Between Lower-Extremity and Spine Injuries. *Arthroscopy, sports medicine, and rehabilitation*. 2022. Vol. 4 (1). P. 17–27. <https://doi.org/10.1016/j.asmr.2021.09.028>
5. Гуртор Т. Г., Тімченко Н. Ф. Епідеміологічний аналіз та прогнозування невиношування вагітності в Україні та у Львівській області. *Клінічна та профілактична медицина*. 2023. № 2. С. 38–44. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(24\).2023.06](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(24).2023.06)
6. Допомога країн-партнерів. URL: <https://armyinform.com.ua/2024/09/11/yak-svit-dopomagaye-ukrayini-z-likuvannya-ta-reabilitaciyeyu-poraneniyh-vijskoviyh/>
7. Заклади охорони здоров'я, які уклали договір з НСЗУ за пакетами реабілітації. URL: <https://moz.gov.ua/uk/z-pochatku-roku-derzhava-profinansovala-poslugi-z-reabilitaciyi-na-ponad-tri-mlrd-griven>

8. Закон України «Про реабілітацію осіб з інвалідністю в Україні». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2961-15#Text>
9. Закон України Про реабілітацію у сфері охорони здоров'я URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1053-20#Text>
10. Міністерство внутрішніх справ інформує. URL: <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3902260-mvs-cerez-ekabinet-postrazdalogo-sotizna-otrimue-ponad-300-zapitiv-na-reabilitaciju-vijskovih.html>
11. Міністерство соціальної політики інформує про зростання осіб з інвалідністю. URL: <https://zmina.info/news/za-dva-roky-kilkist-lyudej-z-invalidnistyu-v-ukrayini-zroslo-na-10/>
12. Міністерство соціальної політики інформує. Про протезування всіх, хто потребує в Україні протезів. URL: <https://www.msp.gov.ua/news/23461.html>
13. МОЗ інформує, як отримати послуги з реабілітації. URL: <https://www.kmu.gov.ua/news/moz-informuie-iak-otrymaty-posluhu-z-reabilitatsii>
14. МОЗ інформує. 10 років для відновлення. URL: <https://www.kmu.gov.ua/news/ponad-14-mlrd-dolariv-potribno-u-naiblyzhchi-10-rokiv-dlia-vidnovlennia-ukrainskoi-medychnoi-systemy-viktor-liashko>
15. МОЗ інформує. Актуальні питання з реабілітації. URL: <https://moz.gov.ua/uk/aktualna-informacija-z-reabilitacii>
16. МОЗ інформує. Пропускна здатність медичних закладів щодо реабілітації 10 тисяч сесій. URL: <https://moz.gov.ua/uk/75-reabilitacijnih-viddilen-klasternih-ta-nadklasternih-likaren-ivano-frankivshini-nadayut-poslugi-z-reabilitaciyi-za-suchasnimi-standartami>
17. МОЗ інформує. Як дорослим і дітям отримати реабілітаційну допомогу в амбулаторних умовах. URL: <https://moz.gov.ua/uk/jak-doroslim-i-ditjam-otrimati-reabilitacijnu-dopomogu-v-ambulatornih-umovah>
18. Наказ МОЗ № 995 від 31 травня 2023 «Про затвердження Примірного таблицю матеріально-технічного оснащення стаціонарних реабілітаційних відділень, підрозділів закладів охорони здоров'я, які надають реабілітаційну допомогу дорослим у післягострому реабілітаційному періоді». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0995282-23#Text>
19. Про проєкт Дуальної форми навчання. URL: <https://www.kmu.gov.ua/news/startuie-eksperymentalnyi-proiekt-iz-pidhotovky-fakhivtsiv-z-reabilitatsii-u-sferi-okhorony-zdorovia-za-dualnoiu-formoiu-zdobuttia-osvity>
20. Програма медичних гарантій на 2024 рік. URL: <https://www.kmu.gov.ua/news/z-1-sichnia-pochynaie-diiaty-prohrama-medychnykh-harantii-na-2024-rik>
21. Реабілітація військових. Успіхи та пошук рішень. URL: <https://www.ukrinform.ua/rubric-presshall/3866223-reabilitacia-vijskovih-v-ukraini-uspihi-ta-vikliki-posuk-risen.html>

UDC 613.86:355.097.2

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-11>

Bohdan SUMARIUK

Postgraduate Student at the Department of Nervous Diseases, Psychiatry and Medical Psychology S.M. Savenko, Bukovinian State Medical University, sumariuk.bohdan.fpo19@bsmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-1402-0040

MENTAL HEALTH OF VOLUNTEERS DURING WARTIME: COMPREHENSIVE ASSESSMENT USING A STANDARDIZED EVALUATION QUESTIONNAIRE AND DEVELOPMENT OF A PROGRAM FOR THE PREVENTION AND CORRECTION OF NEUROTIC AND STRESS-RELATED MENTAL DISORDERS

The article addresses pressing issues related to the mental health of individuals on the front lines of response during the Russian-Ukrainian war. These individuals are directly involved in providing aid in shelling zones, interacting with affected populations, and coordinating humanitarian operations. Their activities are characterized by a high risk of primary and secondary traumatization due to constant contact with people who have experienced loss, destruction, and grief. This group also includes volunteers actively engaged in providing psychosocial and humanitarian assistance. Volunteer initiatives have played a crucial role in mitigating the socio-economic challenges Ukraine faced during the initial stages of the war. However, as the workload of volunteers increases, there is a notable rise in stress levels and emotional exhaustion, adversely affecting their productivity and efficiency. This underscores the need to study factors contributing to the development of mental disorders among volunteers and to determine the prevalence of these conditions. Notably, it is essential to create an effective program for psychosocial support, prevention, and management of neurotic and stress-related mental disorders, tailored for implementation at the outpatient level.

The aim. To examine the prevalence and analyze the factors contributing to the development of neurotic and stress-related disorders among individuals engaged in volunteer activities during the war. The study results will serve as the basis for developing a comprehensive personalized program for psychosocial support, prevention, and management at the outpatient level in mental health centers. The goal is to reduce psycho-emotional stress and improve the quality of life for volunteers.

Methodology. A standardized assessment questionnaire was developed for the study, including socio-demographic data, a social problems survey, and psychopathological test methods. The research was conducted in two stages and included both quantitative and qualitative data analysis.

Scientific novelty. For the first time, the mental health of volunteers has been studied in the context of the Russian-Ukrainian war, as this group is at high risk of exposure to psychotraumatic factors. The results of the study formed the basis for the implementation of a comprehensive program for psychosocial support, prevention, and management of neurotic and stress-related disorders among volunteers.

Conclusions. The findings indicate an increased vulnerability of volunteers to stress-related mental disorders, driven by the nature of their work and the constant impact of stress factors. This aligns with previous research, which highlights significant levels of stress and a high risk of emotional burnout among humanitarian workers in crisis situations. A critical issue is the lack of psychological support for volunteers, which complicates their adaptation process and increases the risk of developing neurotic and stress-related disorders.

Key words: neurotic and stress-associated disorders, war, volunteers, trauma, PTSD, non-psychotic mental disorders, psychocorrection, depression, anxiety, psychoeducation.

Богдан Сумарюк. ПСИХІЧНЕ ЗДОРОВ'Я ВОЛОНТЕРІВ У ЧАСІ ВІЙНИ: КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА ЗА ДОПОМОГОЮ УНІФІКОВАНОЇ АНКЕТИ ОЦІНЮВАННЯ ТА РОЗРОБКА ПРОГРАМИ ПРОФІЛАКТИКИ Й КОРЕКЦІЇ НЕВРОТИЧНИХ ТА СТРЕС-АСОЦІЙОВАНИХ ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ

У статті розглядаються актуальні питання, пов'язані з психічним здоров'ям осіб, які належать до першої лінії реагування під час російсько-української війни. Ці особи безпосередньо залучені до надання допомоги в зонах обстрілів, взаємодіють із постраждалими, а також координують гуманітарну підтримку. Особливістю їхньої діяльності є високий ризик первинної та вторинної травматизації через постійний контакт із людьми, які зазнали втрат, руйнувань і пережили горе. До цієї групи належать також волонтери, які активно займаються наданням психосоціальної та гуманітарної допомоги. Волонтерські ініціативи відіграли важливу роль у зменшенні соціально-економічних труднощів, з якими Україна зіткнулася на початкових етапах війни. Проте зі збільшенням обсягу завдань, покладених на волонтерів, спостерігається підвищення рівня стресу та емоційного виснаження, що негативно впливає на їхню продуктивність та ефективність. Це актуалізує необхідність дослідження чинників, які сприяють розвитку психічних розладів серед волонтерів, а також визначення поширеності цих станів. Зокрема, важливим є створення ефективної програми психосоціального супроводу, профілактики та корекції невротичних і стрес-асоційованих психічних розладів, адаптованої для впровадження на амбулаторному рівні надання допомоги.

Мета дослідження: вивчення поширеності та аналіз факторів розвитку невротичних та стрес-асоційованих розладів серед осіб, які залучені до волонтерської діяльності в умовах війни. Результати дослідження слугують основою для розробки комплексної персоналізованої програми психосоціального супроводу, профілактики та корекції на амбулаторному рівні надання допомоги у сфері психічного здоров'я (на базі Центрів Психічного Здоров'я), з метою зниження психоемоційного навантаження та покращення якості життя волонтерів.

Матеріали та методи дослідження: для проведення дослідження було розроблено уніфіковану анкету обстеження, що включала: соціально-демографічні дані, анкету щодо соціальних проблем, патопсихологічні тестові методики. Дослідження складалося з двох етапів та включало кількісний і якісний аналіз даних.

Наукова новизна. Вперше досліджено психічне здоров'я волонтерів у контексті російсько-української війни, оскільки дана категорія є у групі ризику зазнання психотравмуючих чинників. Результати проведеного дослідження покладені у впровадження комплексної програми психосоціального супроводу, профілактики та корекції невротичних і стрес-асоційованих розладів серед волонтерів.

Висновки. Отримані результати свідчать про підвищену вразливість волонтерів до психічних розладів, пов'язаних зі стресом, що обумовлено особливостями їхньої роботи та постійною дією стресових факторів. Це узгоджується з даними попередніх досліджень, які вказують на значний рівень стресу і ризику емоційного вигорання серед гуманітарних працівників у кризових ситуаціях. Однією з ключових проблем є недостатня психологічна підтримка для волонтерів, що ускладнює процес їхньої адаптації та підвищує ризик розвитку невротичних та стрес-асоційованих розладів.

Ключові слова: невротичні та стрес-асоційовані розлади, війна, волонтери, травма, ПТСР, неспокійні психічні розлади, психокорекція, депресія, тривога, психоосвіта.

Statement of the problem. The full-scale invasion of Russia into Ukraine has brought not only physical losses but also a significant impact on the mental health of Ukrainians. Particular attention should be paid to first responders, as they are directly involved in providing assistance in shelling zones, interacting with victims, and coordinating humanitarian aid. These individuals are often exposed to traumatization due to constant contact with people who have experienced loss, destruction, and grief, which may lead to the development of neurotic and stress-related mental disorders. This category also includes volunteers who actively engage in providing psychosocial and humanitarian assistance.

According to the Law of Ukraine "On Volunteer Activities", a volunteer is an individual who engages in voluntary, socially-oriented, and non-profit activities [9].

As per OpenDataBot, based on official data from the State Tax Service of Ukraine, 6,734 individuals were registered in the volunteer registry as of December 7, 2023, for collecting funds to provide aid [5]. This number marks a significant increase compared to January 2022, when only 320 volunteers were officially registered [4]. However, the number of people engaging in informal charitable activities is substantially higher. For instance, according to "Monobank", as of May 2023, 38,963 Ukrainians opened accounts for fundraising, exceeding the number of officially registered volunteers by eightfold [5].

Beyond financial volunteering, other essential forms of activity include:

– *Physical assistance:* working in humanitarian centers, purchasing, unloading, sorting, and delivering aid, weaving camouflage nets, cooking, restoring damaged housing;

– *Service provision:* psychological support, medical and educational assistance, legal support, housing search for internally displaced persons, logistics services, cargo delivery, and evacuation of civilians from hazardous areas;

– *Informational volunteering:* spreading reliable information on social media, countering disinformation, and managing advertising and SMM for non-governmental organizations.

Volunteer initiatives have played a critical role in mitigating many socio-economic challenges faced by

Ukraine during the early stages of the war. However, the growing scope of responsibilities assigned to volunteers has led to increased stress levels and emotional exhaustion, negatively affecting their productivity and efficiency [13, 14]. This highlights the urgent need to examine the factors contributing to the development of mental disorders among volunteers and determine their prevalence. It is particularly important to develop an effective program for preventing and managing neurotic and stress-related mental disorders, tailored for implementation at the outpatient care level.

Analysis of recent studies and publications.

According to the World Health Organization (WHO), one in five individuals (22%) who have experienced war or conflict over the past decade will suffer from depression, anxiety, post-traumatic stress disorder (PTSD), or other mental health conditions. Applying these statistics to the Ukrainian context, WHO estimates that approximately 9.6 million Ukrainians may face mental disorders as a result of the war [17].

In early 2024, the Ukrainian nationwide mental health program "How Are You?", initiated by Olena Zelenska, released an analytical report. The sociological company Gradus Research conducted the third wave of the study "Mental Health and Attitudes of Ukrainians Toward Psychological Assistance During the War". The findings reveal that among those who recently experienced stress or severe anxiety, the primary causes were the full-scale Russian war against Ukraine (72%), financial difficulties (41%), and the socio-political situation in the country (38%). Additionally, 40% of respondents reported a need for psychological assistance over the past six months, but only 8% sought professional help [8, 12].

Our research on factors contributing to the development of neurotic and stress-related mental disorders among volunteers involved a standardized assessment questionnaire. Analysis revealed that 176 respondents (61.11%) expressed a willingness to consult a mental health professional. Furthermore, 244 respondents (84.72%) reported that volunteering provided emotional relief, suggesting that volunteering may sometimes serve as a coping strategy for alleviating emotional discomfort.

According to the National Health Service of Ukraine (NHSU), the number of patients diagnosed with PTSD

has significantly increased in recent years. In 2023, the number of PTSD cases quadrupled compared to 2021, and in the first two months of 2024, the number of diagnoses matched that of the entire year 2021. In 2023, 12,494 patients were officially diagnosed with PTSD, while 3,292 patients received the diagnosis in the first two months of 2024 [3].

Statistical data from the Ministry of Health of Ukraine indicate that from the beginning of the year until August 16, 2024, 276,926 patients consulted general practitioners or family physicians with mental health concerns—more than double the figure for all of 2023 (approximately 135,000 patients) [2].

Despite these findings, the prevalence of non-psychotic mental disorders among volunteers in Ukraine amidst the war remains insufficiently studied. This gap necessitates further research into the factors contributing to the development and formation of neurotic and stress-related disorders among volunteers. Additionally, there is a pressing need to develop a personalized program for the support, prevention, and management of these disorders among volunteers. Implementing such a program at the outpatient level would not only reduce the need for hospitalization in specialized facilities but also offer a more accessible and cost-effective approach to mental healthcare.

Objective of the study. The objective of this study is to examine the prevalence and analyze the factors contributing to the development of neurotic and stress-related disorders among individuals engaged in volunteer activities during wartime. The results of the study serve as the foundation for the development of a comprehensive, personalized program for psychosocial support, prevention, and management at the outpatient level in mental health care centers. The program aims to reduce psycho-emotional stress and improve the quality of life for volunteers.

Materials and methods of the study. A standardized assessment questionnaire was developed for this research, which included:

- Socio-demographic data,
- A questionnaire on social problems,
- Pathopsychological testing methodologies.

The study was conducted in two stages and involved both quantitative and qualitative data analysis. A total of 288 volunteers engaged in humanitarian aid during the Russian-Ukrainian war participated in the study. The sample included individuals aged 18 to 60 years with varying levels of volunteer experience.

Inclusion criteria. Volunteers were eligible for the study if they met all the following criteria:

- Engagement in volunteer activities;
- Ability to provide informed consent;
- Age between 18 and 60 years.

Exclusion criteria. Volunteers were excluded from the study if they met any of the following criteria:

- A diagnosed mental disorder or use of psychoactive substances as per ICD-10 prior to the study;
- Active or demobilized military personnel;
- Presence of organic brain lesions;
- Concurrent participation in other research studies at the time of this study.

Presentation of the main research findings.

The study consisted of two stages and included both quantitative and qualitative data analyses.

Stage 1: Initial identification of predictors

The first stage focused on identifying predictors of susceptibility to the development of neurotic and stress-related disorders among volunteers providing assistance during wartime. This was achieved using a standardized assessment questionnaire that incorporated:

- *Socio-demographic data:* gender, age, place of residence, marital status, and presence of children;
- *Social problems questionnaire:* daily routine, nutrition, duration of volunteer activity, material and living conditions, alcohol consumption, self-assessment of health, and type of volunteer activity.

– The following psychodiagnostic methods were utilized:

- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS),
- Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI),
- General Quality of Life Questionnaire (MOS SF-36),
- Symptom Checklist 90-R (SCL-90-R),
- Standardized PTSD verification questionnaire.

Stage 2: Diagnostic verification of mental disorders

The second stage involved diagnostic procedures to verify the presence of mental disorders in volunteers who obtained positive diagnostic results according to the psychodiagnostic methods. This stage required informed consent for a psychiatric evaluation (primary medical documentation form No. 003-7/o) and direct consultation with a psychiatrist. These consultations were conducted at mental health centers affiliated with the following institutions:

- Municipal Polyclinic No. 1 and No. 2,
- Central City Clinical Hospital of the Chernivtsi City Council [11].

Diagnoses were established based on the criteria of the International classification of diseases, 10th revision (ICD-10) and the National disease classifier NC 025:2021 [15, 10].

The study involved 288 volunteers engaged in humanitarian aid during the Russian-Ukrainian war. The sample included individuals aged 18 to 60 years with varying levels of volunteer experience.

Over the course of the two-stage study, the following were analyzed:

- *Key factors influencing emotional discomfort:*

These factors contribute to the development of neurotic and stress-related disorders among volunteers.

– *Prevalence of these disorders*: The findings provided insight into the extent to which these disorders affect the volunteer population.

The analysis revealed significant predictors, such as the nature of volunteer activities, duration of engagement, and socio-demographic characteristics, which exacerbate the risk of emotional strain and psychological distress. These insights form the foundation for further interventions and tailored programs targeting mental health support for volunteers.

Based on the statistical analysis of the personalized questionnaire for individuals engaged in volunteer activities during the war, the primary factors contributing to the development of neurotic and stress-related disorders are as follows:

- Sense of lack of prospects (39.2% of respondents);
- Inability to adapt to a new environment (58.3% of respondents);
- Difficulty in assimilating new norms and rules (55.8% of respondents);
- Separation or divorce from a loved one (43.3% of respondents);
- Deterioration of material and living conditions (65% of respondents);
- Forced change of profession (23.3% of respondents);
- Negative influence of mass media (42.3% of respondents);
- Interpersonal conflicts in the team (34.3% of respondents);
- Feeling of isolation among others (21.1% of respondents).

According to the design of the second stage of the study, volunteers who experienced excessive emotional discomfort, had difficulties performing daily tasks, and received clinically positive results in at least one of the questionnaires were offered a clinical-psychopathological examination to verify their diagnosis. These examinations were conducted at the mental health centers affiliated with Municipal polyclinic No. 1 and No. 2 and the Central city clinical hospital of the Chernivtsi City Council.

Out of the total sample of 288 volunteer respondents, 114 participants from the first stage of the study were invited for interviews as part of the clinical-psychopathological examination, accounting for 39.58% of the total sample.

All diagnoses were established by psychiatrists following the criteria of the International classification of diseases, 10th revision (ICD-10), and the National disease classifier NC 025:2021 [15, 10].

Following interviews conducted with 114 participants in the second stage of the study, it was found that 82 participants met the criteria for the presence of neurotic or stress-related disorders according to

ICD-10, specifically disorders under the rubric F40-F48 “Neurotic, stress-related, and somatoform disorders” [15]. The remaining 32 volunteer respondents out of 114 did not meet the criteria for mental disorders. This accounts for 28.47% of the total sample of 288 respondents and exceeds the 22% prevalence rate projected by the World Health Organization for individuals who have experienced war or other conflicts in the last 10 years by 6.47% [17].

These findings indicate that volunteers constitute a high-risk group for the development of neurotic and stress-related disorders, emphasizing the need to create a personalized program of psychosocial support, prevention, and psychocorrection tailored to this population, with consideration of predictors that contribute to such changes.

To prevent the development of neurotic and stress-related disorders among individuals engaged in volunteer activities during wartime, in addition to the primary treatment outlined in the Unified clinical protocol for primary and specialized medical care (*Acute Stress Reaction, Post-Traumatic Stress Disorder, Adjustment Disorders*), approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1265, dated July 19, 2024, it is necessary to develop personalized programs for psychosocial support, prevention, and correction of these disorders among volunteers [7].

The program we developed provides assistance at the outpatient level, specifically through mental health centers. Within the framework of this study, assistance was provided at centers located in Municipal polyclinic No. 1 and No. 2 and the Central city clinical hospital of the Chernivtsi City Council. These facilities, in addition to specialized medical care, have over 90% of primary healthcare staff trained under the mhGAP program (*Mental Health Gap Action Program*) [6].

Furthermore, these centers are enrolled in the State medical guarantee program under package No. 51, “*Support and Treatment of Adults and Children with Mental Disorders at the Primary Care Level*”, which significantly facilitated the provision of care to patients with mental and behavioral disorders. This ensured close collaboration between specialized and primary care, enabling rapid referrals for patients with identified mental health issues [1].

The personalized program for psychosocial support, prevention, and psychocorrection, in addition to standard treatment per the clinical protocol, includes:

- *Group and individual psychoeducational consultations* aimed at explaining the patient's health status, which increases their engagement in the program.
- Organization of *peer-support groups*, where facilitators, in prior agreement with mental health specialists, design group support programs.
- Group sessions using *low-intensity scalable psychological interventions* developed by the WHO, such

as “Self-Help+”, “Problem Management+”, as well as self-regulation techniques and trauma-focused cognitive-behavioral therapy [18, 16].

It is recommended that specialized interventions be conducted by mental health professionals accredited as trainers for the respective interventions. This approach ensures high-quality program implementation and compliance with international standards. Additionally, it is essential to provide all specialists with *supervision support*, enabling them to enhance and refine the psychocorrection program further.

Conclusions. The findings indicate an increased vulnerability of volunteers to stress-related mental disorders, driven by the nature of their work and constant exposure to stress factors. This aligns with previous studies highlighting significant stress levels and a high risk of emotional burnout among humanitarian workers in crisis situations. One of the key issues identified is the lack of adequate psychological support for volunteers, which complicates their adaptation process and increases the risk of developing neurotic and stress-related disorders.

Notably, the results of the standardized assessment questionnaire reveal that the majority of volunteers are willing to seek mental health support. In response to the question, “*Would you like to consult a mental health*

professional?” 176 respondents (61.11% of the total sample) answered “Yes”.

Additionally, the duration of engagement in volunteer activities correlates with a higher level of emotional burnout, underscoring the need for mechanisms to prevent and address this issue among volunteers. The study demonstrates that volunteer work during wartime is associated with an elevated risk of developing neurotic and stress-related disorders. To mitigate this risk, it is essential to implement systems of psychological support for volunteers and enhance their awareness of their mental health.

Prospects for further research. The results of this study and the implementation of a comprehensive program for psychosocial support, prevention, and correction of neurotic and stress-related disorders among volunteers can serve as a foundation for further scientific research aimed at developing interdisciplinary approaches to restoring volunteers’ mental health.

The mental health of this population is a critical element of societal resilience during wartime. Ensuring the well-being of volunteers and the effectiveness of their activities for the common good is achievable only through a systematic approach that incorporates research, prevention, and timely correction of their psycho-emotional state.

Bibliography:

1. Аналітичні панелі (дашборди). Національна служба здоров'я України. URL: <https://edata.e-health.gov.ua/e-data/dashboard>
2. Близько 300 тисяч українців звернулися зі скаргами на ментальне здоров'я до лікарів первинної ланки за сім місяців 2024 року. Міністерство охорони здоров'я України. URL: <https://moz.gov.ua/uk/blizko-300-tisyach-ukrayinciv-zvernulisya-zi-skargami-na-mentalne-zdorov-ya-do-likariv-pervinnoyi-lanki-za-sim-misyaciv-2024-roku>
3. В ЕСОЗ протягом останніх двох років фіксується значне збільшення пацієнтів зі встановленим діагнозом ПТСР. Національна служба здоров'я України. URL: [https://nszu.gov.ua/novini/v-esoz-protyagom-ostannih-dvoh-rokiv-fiksuyetsya-znachne-zbi-1203](https://nszu.gov.ua/novini/v-esoz-protyagom-ostannih-dvoh-rokiv-fiksuyetsya-znachne-zbi-lshennya-patsiyentiv-zi-vstanovlenim-diyagnozom-ptsr)
4. Лише 5 тисяч українців зареєструвалися у Реєстрі волонтерів – Опендатабот. Опендатабот. URL: <https://opendatabot.ua/analytics/real-volunteers>
5. Реєстр волонтерів виріс у 2,5 рази за рік – Опендатабот. Опендатабот. URL: <https://opendatabot.ua/analytics/real-volunteers-2023-12>
6. Охорона психічного здоров'я: що дає лікарям “первинки” програма mhGAP. Міністерство охорони здоров'я України. URL: <https://moz.gov.ua/uk/ohorona-psihichnogo-zdorov'ya-scho-dae-likarjam-pervinki-programa-mhgap>
7. Посттравматичний стресовий розлад. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/posttravmatychnyj-stresoviy-rozlad/>
8. Програма ментального здоров'я. Програма ментального здоров'я | Ти як?. URL: <https://howareu.com/>
9. Про волонтерську діяльність № 3236-VI від 19.04.2011. Офіційний вебпортал парламенту України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3236-17#Text>
10. Про затвердження Зміни № 1 до національного класифікатора НК 025:2021. Офіційний вебпортал парламенту України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1710930-24#Text>
11. Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення. Офіційний вебпортал парламенту України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1325-16#n21>
12. Психічне здоров'я та ставлення українців до психологічної допомоги. *Worldwide online and smartphone surveys | Gradus*. URL: <https://gradus.app/uk/open-reports/mental-health-and-attitudes-ukrainians-towards-psychological-assistance-during-war/>
13. Hapon N. Motivation and the Psycho-Emotional Reaction of Volunteers in War-Time / N. Hapon et al. *Journal of Education Culture and Society*. 2024. Vol. 15, no. 1. P. 101–117. URL: <https://doi.org/10.15503/jecs2024.1.101.117>
14. Kang H. Helping the Helpers: Mental Health Challenges of Psychosocial Support Workers During the Russian-Ukrainian War / H. Kang et al. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. 2024. Vol. 18. URL: <https://doi.org/10.1017/dmp.2024.68>
15. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases (ICD). URL: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>

16. World Health Organization (WHO). Problem management plus (PM+): individual psychological help for adults impaired by distress in communities exposed to adversity. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MSD-MER-18.5>
17. World Health Organization (WHO). Scaling-up mental health and psychosocial services in war-affected regions: best practices from Ukraine. URL: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/scaling-up-mental-health-and-psychosocial-services-in-war-affected-regions--best-practices-from-ukraine>
18. World Health Organization (WHO). SELF-HELP PLUS (SH+). URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240035119>

УДК 616.89-008.454-071

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-12>

Олег ЧЕРНИШОВ

кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри педіатрії та хірургічних дисциплін, Чорноморський національний університет імені Петра Могили, stramosliab@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9427-486X

Наталія ЯКОВЕНКО

кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії та хірургічних дисциплін Чорноморський національний університет імені Петра Могили, kot75577@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5669-7957

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА МАСКОВАНИХ ДЕПРЕСІЙ В КЛІНІЦІ ПСИХОСОМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Стаття присвячена вивченню проблеми маскованих депресій в клініці психосоматичних захворювань. Проблема депресивних розладів є однією з найбільш актуальних в сучасній медицині. На відміну від інших видів психічних порушень, депресивні стани в 40% випадків залишаються вчасно не діагностованими, особливо це стосується маскованих депресій.

Метою дослідження є аналіз та систематизація даних щодо проблеми маскованої депресії в клініці психосоматичних захворювань на сучасному етапі.

Матеріали і методи дослідження. Матеріалами дослідження стали міжнародні і вітчизняні концепції та стратегії, нормативно-правові документи з досліджуваного питання, клінічні рекомендації, інформаційно-наукові бази Scopus, Web of science, Cochrane library, PubMed. Використані методи порівняльного аналізу, систематизації та узагальнення інформації з питань проблеми маскованої депресії на сучасному етапі розвитку медицини і суспільства.

Результати та їх обговорення. Маскована депресія – це група афективних розладів, в клінічній картині яких переважають соматичні і вегетативні симптоми та симптоми атипичного «алгічного синдрому», в той час як справжні афективні депресивні симптоми відтісняються на другий план або взагалі відсутні. Спорідненість симптомів соматичної патології та депресії обумовлює перебіг депресії під різними «масками»: «маски» у вигляді психопатологічних порушень; «маски» у вигляді порушення біологічного ритму; «маски» у вигляді вегетативних, соматичних та ендокринних порушень; «маски» у формі алгій; «маски» у вигляді патохарактерологічних розладів. Через значний поліморфізм симптомів маскованої депресії, діагностика цього стану часто ускладнена, пацієнти звертаються за допомогою не до психіатрів, а до лікарів загальної практики, не отримують своєчасного адекватного лікування, що погіршує перебіг захворювання і сприяє хронізації процесу.

Висновки. Обґрунтована необхідність більш глибокого вивчення проблеми маскованої депресії в клініці психосоматичних захворювань, її етіології, патогенезу, клінічних проявів, діагностики та своєчасного спеціалізованого лікування.

Ключові слова: маскована депресія, психосоматичні захворювання, клінічні прояви.

Oleg Chernyshov, Nataliia Iakovenko. DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF MASKED DEPRESSIONS IN THE CLINICAL PICTURE OF PSYCHOSOMATIC DISEASES

The article is devoted to the study of the problems of masked depressions in the clinic of psychosomatic diseases. The problem of depressive disorders is one of the most topical in medicine today. Unlike other types of mental disorders, depressive states in 40% of cases remain undiagnosed in time, especially in the case of masked depressions.

The aim of this study is to analyze and systematize data on the problem of masked depression in the clinical picture of psychosomatic diseases at the present stage.

Materials and methods. The materials of the study were international and national concepts and strategies, regulatory documents, clinical guidelines, information from scientific databases such as Scopus, Web of Science, Cochrane Library, PubMed. The methods of comparative analysis, systematization and generalization of information on the problem of masked depression at the current stage of development of medicine and society were used.

Results and discussion. Masked depression is a group of affective disorders, in the clinical picture of which somatic and vegetative symptoms and symptoms of atypical "algic syndrome" prevail, while true affective depressive symptoms are relegated at the background or absent. The similarity of symptoms of somatic pathology and depression determines the course of depression under different "masks": "masks" in the form of psychopathological disorders; "masks" in the form of biological rhythm disturbances; "masks" in the form of vegetative, somatic and endocrine disorders; "masks" in the form of algia; "masks" in the form of pathocharacterological disorders. Due to the significant polymorphism of symptoms of masked depression, diagnosis of this condition is often complicated, patients get help not from psychiatrists, but from general practitioners, do not receive timely adequate treatment, this makes the course of the disease worse and contributes to the chronicity of the process.

Conclusions. The necessity of a more significant study of the problem of masked depression in the clinical picture of psychosomatic diseases, its etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostics and timely specialized treatment has been substantiated.

Key words: masked depression, psychosomatic diseases, clinical manifestations.

Постановка проблеми. Проблема депресивних розладів є однією з найбільш актуальних в сучасній медицині. На відміну від інших видів психічних порушень, депресивні стани в 40% випадків залишаються вчасно не діагностованими. Основною причиною цього є наявність у хворих так званої маскованої депресії, при якій афективна патологія маніфестує у вигляді невротоподібної сомато-вегетативної симптоматики. Хворі, при цьому, спостерігаються лікарями загальної практики і часто своєчасно не скеровуються за психологічною та психіатричною допомогою, що призводить до погіршення стану і хронізації процесу [1, 6, 7].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Проблема маскованої депресії є однією із найскладніших і найактуальніших питань сучасної психіатрії. Зазначена патологія все частіше зустрічаються в загальній медичній практиці. За даними ряду авторів, від 1/3 до 2/3 пацієнтів, що спостерігаються у лікарів загальної практики або вузькопрофільних спеціалістів страждають на масковану депресію [8, 11, 13, 14, 16]. Її ще називають «прихованою», «ларвірованою», «субафективним дистимічним розладом», «тимопатичними депресивними еквівалентами».

Термін маскованої депресії широко використовувався в медичній спільноті в 1970–1980 роках, але публікацій щодо цієї проблеми в сучасній літературі не так багато. Ряд праць, присвячених маскованій депресії, було опубліковано в 90-х – на початку 2000-х років – щодо особливостей перебігу цього стану у населення Африканського континенту [15], щодо симптомів хронічного болю в спині, як прояву маскованої депресії [16], щодо проблем своєчасної діагностики цього стану [11]. В 2018 році було опубліковано дослідження індійських вчених щодо розповсюдженості і характеристики симптомів у пацієнтів з маскованою депресією [14]. У 2023–2024 роках з'явилися ряд досліджень щодо проявів маскованої депресії у соматичних хворих [8, 13].

Недостатня дослідженість і в той же час важливість проблеми маскованої депресії, зумовила актуальність більш глибокого вивчення цього питання.

Метою дослідження є аналіз та систематизація даних щодо проблеми маскованої депресії в клініці психосоматичних захворювань на сучасному етапі.

Матеріали і методи дослідження. Матеріалами дослідження стали міжнародні і вітчизняні концепції та стратегії, нормативно-правові документи з досліджуваного питання, клінічні рекомендації, інформаційно-наукові бази Scopus, Web of science, Cochrane library, PubMed. Використані методи порівняльного аналізу, систематизації та узагальнення інформації з питань проблеми маскованої депресії на сучасному етапі розвитку медицини і суспільства.

Результати дослідження та їх обговорення. Маскована депресія – це група афективних розладів, в клінічній картині яких переважають соматичні і вегетативні симптоми та симптоми атипичного «алгічного синдрому», в той час як справжні афективні депресивні симптоми відтісняються на другий план або взагалі відсутні: «субсиндромальні», «subthreshold», «мінор депресії», атипичні субклінічні депресії [6, 7].

Наступна статистика свідчить про наявність проблем у діагностиці та лікуванні депресії. За даними N. Saturius, 2001 р., лише 20% пацієнтів з афективними розладами звертаються за медичною допомогою (частіше до терапевтів і сімейних лікарів). Лише 30% з них – ставлять правильний діагноз, а 25% – отримують адекватне лікування. У таких розвинених країнах, як Швеція, Іспанія, США, Австралія та Японія, поширеність депресії серед пацієнтів соматичних стаціонарів, які звернулись за психіатричною допомогою, сягає 20–29% (R. E. Ruskin, 1995; H. Pauser et al., 1997; T. Hattori, 1998; L. D. Bertolo, 2010). Президент Всесвітньої психіатричної асоціації А. Okasha наводить такі дані: депресію виявляють у 22–33% госпіталізованих пацієнтів, 38% – хворих на рак, 47% – хворих на інсульт, 45% – пацієнтів з інфарктом міокарду, 39% – хворих на паркінсонізм. За результатами дослідження (С. Kirk, M. Saunoles, 1997), в якому прийняло участь 2700 пацієнтів, частота депресії у пацієнтів неврологічних стаціонарів становить 17%.

Термін «маскована депресія» вперше використав у літературі в 1973 р. Р. Kidholz. Але, по суті, стани, асоційовані з маскованою депресією, були описані ще в минулому столітті. Так, Falret (1878, 1879) вважав їх легким типом кругового психозу, Kahlbaum (1889) відніс ці рудиментарні форми циркулярного психозу до циклотимії. На соматичні симптоми у пацієнтів з манією та меланхолією вказували Pinel і Esquirol. Анфімов (1899) називав масковані депресії – періодичними лінощами. С. В. Каннабіх (1914) відніс ці стани до циклотимії, позначивши їх як «еквіваленти депресивного нападу». Терапевт Д.Д. Плетньов (1927), який працював з пацієнтами з ожирінням, зазначив, що ожиріння у них є не супутнім, а основним проявом депресії і визначив цей стан, як соматичну циклотимію. В літературі можна знайти цілий ряд інших назв маскованої депресії: депресивний еквівалент, циклосомія, соматичний еквівалент, депресія без депресії, афективний еквівалент, тимопатичний еквівалент тощо [11].

Щодо питання нозологічної приналежності маскованих депресій, слід згадати праці ряду вчених. Деякі автори відносять їх до циклотимій-маніакально-депресивному психозу (Pichot P,

Hassan J., 1973 та ін.); інші – до афективних розладів більш широкого спектру (Walcher W., 1969). На сьогодні ларвіровані депресії описуються в рамках афективної ендогенної патології. Існує точка зору, що ці стани можна віднести до групи неврозів. Вегетативні депресії Лемке, ендореактивні дистимії Вейтбрехта та ранні стадії депресії Кільхольца є також маскованими депресивними розладами. Визначний поліморфізм маскованих депресій значно ускладнює спроби створення їх класифікації.

Спорідненість симптомів соматичної патології та депресії обумовлює перебіг депресії під різними «масками»:

1) «маски» у вигляді психопатологічних порушень: тривожно-фобічні (панічні атаки, тривожні румінації, генералізований тривожний розлад, агорафобія, соціофобія, нозофобія), obsесивно-компульсивні (нав'язливі), дисоціативні, іпохондричні, неврастенічні, астеничні (синдром хронічної втоми);

2) «маски» у вигляді порушення біологічного ритму: безсоння; гіперсомнія;

3) «маски» у вигляді вегетативних, соматичних та ендокринних порушень: соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи; функціональні розлади внутрішніх органів (синдром гіпервентиляції, синдром подразненого кишечника тощо); нейродерміт, шкірний свербіж; анорексія, булімія, імпотенція, порушення менструального циклу;

4) «маски» у формі болю: кардіалгії, абдоміналгії, фіброміалгії, невралгії, спонділоалгії, артралгії;

5) «маски» у вигляді патохарактерологічних розладів: порушення потягу (дипсоманія, наркоманія, токсикоманія), антисоціальна поведінка (схильність до дисфорії, імпульсивності, конфліктності, спалахів агресії), істеричні реакції (плаксивість, схильність до драматизації ситуації, бажання звернути увагу на свою хворобу, схильність до самопошкодження, суїцидальний шантаж); психопатичні стани депресивного спектру з явищами афективної лабільності, низької самооцінки, рисами сенситивності та залежності.

Депресії, що спостерігаються в загальній медичній практиці, зазвичай приймають соматичні «маски». Одним із найчастіших проявів клінічної картини депресії є функціональні розлади шлунково-кишкового тракту, зокрема синдром подразненого кишечника, який в 71% випадків є складовою частиною соматовегетативного комплексу депресій (апатичні, іпохондричні депресії). Найпоширенішими симптомами при цьому будуть: періодичний біль в животі різного характеру, зі збільшеною інтенсивністю вночі та зранку, діарея, закріп, здуття живота, нудота, блювання [2, 4, 10]. Часто в соматичній практиці виникають функціональні

порушення серцево-судинної системи, що імітують симптоми кардіологічної патології і маскують афективні розлади: кардіалгія, тахікардія, аритмії, коливання артеріального тиску. Кардіалгія – давлячий, стискаючий, колючий біль, іноді досить інтенсивний, не пов'язаний з фізичними навантаженнями, він посилюється в спокійному стані і зменшується під час активності. Як правило, з'являється спонтанно вранці, рідше після емоційного напруження [2, 4].

Виділяють також гіперсомнічні або «сонні депресії» (Вейн А. М., Хехт К., 1989; Erkwon R., 1986), агрипнічні (переривистий сон, раннє просинання, кошмари) та аноректичні (відсутність апетиту, відраза до їжі, нудота, схуднення, запори) варіанти маскованою депресії (Gayral L, 1970) [4].

Однією з найпоширеніших «масок» депресії в загальній медичній практиці є стійка ідіопатична алгія. Часто зустрічається при так званих «вегетативних депресіях» (Lemke G., 1974). За даними L.Williams та ін. (2004), її поширеність у неврологічній клінічній практиці досягає 25%. При цьому больовий синдром топографічно не відповідає зонам іннервації, в лікуванні немає ефекту від анальгетиків. Найчастіше лікареві доводиться стикатися з: головними болями, болем у м'язах, спині, животі, невралгіями, кардіалгіями, іноді паналгіями (Вейн А. М., Хехт К., 1989; Erkwon R., 1986) [4]. Особливо велика вірогідність депресії (до 80%) у випадках маніфестації фіброміалгії, коли різні больові симптомокомплекси локалізуються в декількох ділянках. За словами В.Е. Бермана (2006), у клінічній картині депресій, що формуються при ревматоїдному артриті, біль може визначати структуру гіпотимічного синдрому. Типові для маскованих депресій, цефалгії, проявляються головним болем. Пацієнти не завжди можуть описати характер головного болю, відчувають здавлення, розпирання, пульсації, повідомляють про мігруючий характер болю, так званий хронічний щоденний головний біль або головний біль напруги [12]. Маскувати депресію може також біль в ділянці обличчя (А. М. Вейн, 2001): пульсуючий, тупий, ниючий, односторонній або двосторонній, дифузний, з локалізацією навколо рота, щелепи, лоба, щік. Пацієнти неодноразово обстежуються у багатьох фахівців, які не знаходять ніяких органічних змін. На користь маскованої депресії вказує висока ефективність антидепресантів в лікуванні цих станів і часта спадкова обтяженість розладами афективного спектру [2, 3].

Еквіваленти афективних розладів в рамках маскованих депресій проявляються поведінковими масками. В картині поведінкових «масок» при розладі особистості збудливого типу, домінують такі розлади потягу, як дипсоманія, токсикоманія,

схильність до азартних ігор; девіантна поведінка з конфронтаційними установками, руйнівними тенденціями, реактивною агресією. До адиктивного варіанту маскованої депресії відносяться стани, при яких провідним проявом маскованої депресії є напади алкоголізації та вживання наркотиків. Саме періодично виникаючі депресивні порушення і розлади соматовегетативної сфери первинно і формують наркоманію і алкоголізм. Пацієнти відчувають напругу, занепокоєння, зниження настрою, депресію, втрату енергії, активності, почуття безпорадності, труднощі в спілкуванні з іншими, тугу і небажання жити. Ці стани виникають без причини або після психотравматичних подій. Не приймаючи психічних форм, вони не змушують пацієнта звернутися до психіатра. При обстеженні соматичної патології не виявляється, приховані депресивні розлади не розпізнаються та пояснюються фізичною хворобою. Нажаль, прийом алкоголю та наркотиків на короткий період ілюзорно полегшує стан таких пацієнтів. Сама хвороба – депресія – залишається нерозпізнаною, не лікується, патологічні стани посилюються, швидко розвивається залежність від алкоголю та наркотиків. При цьому у пацієнтів із прихованою депресією синдром відміни (абстинентний синдром) розвивається швидше, ніж у пацієнтів без депресії. Синдром відміни у них проявляється складною клінічною картиною, де разом із депресивними розладами (пригнічений настрій, почуття провини, самозвинувачення, суїцидальні думки та дії) виявляються соматовегетативні симптоми (різні види болю, неприємні відчуття, відсутність апетиту, підвищений тиск, втрата ваги, запори, сухість язика та ін.) [5].

Серед клінічних проявів маскованої депресії в шизоїдній особистості, переважають підвищена замкнутість, чутливість, що супроводжується розривом зв'язків, ізоляцією від оточуючих. Істеричні маски депресії можуть набувати форми конверсійних порушень, а також проявлятися поведінковими розладами: нападами роздратованості, демонстративними драматичними рухами [4, 9]. Клінічна картина маскованої депресії у осіб істеричного або істерошизоїдного типу характеризується ангедонією, яка розповсюджується переважно на сферу соматочуттєвих потягів. Переважають скарги на притуплення раніше яскравих відчуттів, відсутність бажань, втрату активності. Серед психопатологічних «масок» циркулярної депресії найчастіше спостерігаються тривожно-фобічні розлади (соціофобія, страх невиконання звичайних дій, панічні атаки) (S. Puzynski, 1997).

P. McGrath та J. Miller (2010 г.) виділяють «тривогу із субсиндромальною депресією» як самостійну клінічну категорію. Поєднання субсиндромальної депресії, що не відповідає за ступенем важкості критеріям депресивного епізоду, із субсиндромальною тривогою в МКБ-10 розглядається в рубриці «Змішанні тривожно-депресивні розлади», причому із загального числа таких розладів 43% складають субклінічні депресії, масковані тривогою (G. Brown, 2010) [9]. При маскованих депресіях основні прояви депресії (подавленість, туга, ідеї провини тощо) стираються, а частина з них взагалі відсутня. Відповідно, депресія часто не розпізнається, оскільки провідне місце в клінічній картині займають основні психопатологічні розлади інших регістрів.

Таким чином, критеріями розпізнавання маскованої депресії є: відсутність об'єктивних ознак соматичної хвороби; невідповідність проявів соматовегетативних розладів важкості та характеру соматичної хвороби, коли пацієнти постійно звертаються за медичною допомогою до різних фахівців, незважаючи на явну відсутність результатів лікування; періодичність (сезонність) маніфестації клінічних проявів, рецидиви; добові коливання настрою та самопочуття (погіршення вранці, в першій половині дня); поліпшення стану на фоні прийому антидепресантів.

Висновки. Маскована депресія характеризується наявністю соматичних скарг, які не вписуються в клінічну картину основного захворювання, незначною вираженістю органічних змін, відсутністю ефекту від соматичного лікування та успішністю лікування антидепресантами.

Більшість хворих з маскованою депресією насамперед потрапляють до лікарів загальної практики, що уповільнює процес діагностики і унеможливує отримання своєчасної психологічної і психіатричної допомоги.

У випадках встановлення маскованої депресії або підозри на її наявність хворі повинні бути в обов'язковому порядку скеровані до психіатра.

Перспективи подальших досліджень. У зв'язку з постійним зростанням кількості депресивних розладів серед населення, їх діагностика та адекватне лікування із суто психіатричної проблеми стає проблемою загальної медицини. Очевидною є необхідність поширення знань щодо депресії взагалі і маскованої депресії зокрема, її етіології, патогенезу, клінічних проявів та діагностики з метою своєчасної профілактики, а при необхідності призначення кваліфікованого лікування.

Література:

1. Герасименко Л. О. Масковані депресії в загальносоматичній практиці. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2013. Т. 13. Вип. 2. С. 80–82.
2. Латчман Н. Депресія у терапевтичних хворих в первинній ланці загальномедичної допомоги : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16; Укр НДІ соціальної та судової психіатрії. Київ, 2003. С. 24–45.
3. Напреенко А. К., Латчман Н. Депресивні розлади в амбулаторній загальносоматичній практиці. *Український вісник психоневрології*. 2002. Т. 10. С. 46–48.
4. Теклюк С. В. Удосконалення ранньої діагностики та лікування депресивних розладів у пацієнтів загальномедичної амбулаторної практики : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16; Укр НДІ соціальної та судової психіатрії. Київ, 2006. С. 21–30.
5. Jellinek E. M. Phases of alcohol addiction. *Quarterly journal of studies on alcohol*. 1952. 13 (4). P. 673–684. DOI: 10.15288/qjsa.1952.13.673
6. Judd L. L., Kunovac J. L. Bipolar and unipolar depressive disorders in geriatric patients: mental disorders in the elderly: new therapeutic approaches. *International Academy of Biomedical and Drug Research (Basel Karger)*. 1998. Vol. 13. 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1159/000061381>
7. Klein D. N., Shankman S. A., McFarland B.R. Classification of mood disorders: Textbook of mood disorders. Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2006. P. 17–32.
8. Latas M., Stefanovski B., Mihaljevic-Peles A., Memic Serdarević A. Diagnostic psychiatric and somatic comorbidity in patients with depression in the Western Balkan countries. *PLOS One*. 2024. 19 (1). DOI:10.1371/journal.pone.0295754.
9. Lindsay P. G., Wyckoff M. The depression-pain syndrome and its response to antidepressants. *Psychosomatic*. 1981. 22 (7). P. 571–573. DOI: 10.1016/S0033-3182(81)73478-9.
10. Millon Th. Disorders of personality: DSM-IV and beyond. New York : John Wiley & Sons, 1996. 818 p.
11. Miodek A., Szemraj P., Kocur J., Ryś A. Masked depression – History and present days. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2007. 23 (133). P. 78–80.
12. Nierenberg A. A. Long-term management of chronic depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2001. 62 (16). P. 17–21.
13. Sardesai A., Muneshwar K.N., Bhardwaj M., Goel D.B. The Importance of Early Diagnosis of Somatic Symptom Disorder: A Case Report. *Cureus*. 2023. 15 (9). P. 1–4. DOI: 10.7759/cureus.44554
14. Shetty P., Mane A., Fulmali S., Uchit G. Understanding masked depression: A Clinical scenario. *Indian Journal of Psychiatry*. 2018 Jan-Mar. 60 (1). P. 97–102. DOI: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_272_17
15. Verster G. C., Gagiano C. A. Masked depression. *The South African Medical Journal*. 1995. 85 (8). P. 759–762. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8553144/#:~:text=Masked%20depression%20is%20a%20condition,treated%20symptomatically%20with%20little%20success.>
16. Wrodycka B., Chmielewski H., Gruszczyński W., Żytkowski A., Chudzik W. Masked (atypical) depression in patients with back pain syndrome in outpatient neurological care. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2006. 21 (121). P. 38–40.

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.311.2-002-055.76

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-13>

Олександр БІЛИНСЬКИЙ

доктор філософії, доцент кафедри терапевтичної стоматології, Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», kaf-tst@uzhnu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-0081-2346

Мирослав ГОНЧАРУК-ХОМИН

доктор філософії, завідувач кафедри терапевтичної стоматології, академічний редактор *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», myroslav.goncharuk-khomyn@uzhnu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-7482-3881

ГЕНЕТИЧНІ ТА СЕРЕДОВИЩНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вступ. Захворювання тканин пародонта мають мультифакторну природу і залежать не тільки від місцевих етіологічних чинників, а й можуть бути наслідком соматичної патології. Ідентифікація факторів ризику допомагає скоригувати лікування та профілактику пацієнтів шляхом купірування їх впливу чи модифікації інтенсивності таких.

Мета. Оцінити значущість доступних доказів щодо питання виникнення захворювань пародонту та встановити провідні фактори впливу.

Методи. З метою формування первинної когорти публікацій пошук таких проводився з використанням сервісу Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), ResearchGate (<https://www.researchgate.net/>) та набору наступних ключових слів: «фактори ризику», «пародонтит», «генетичні фактори», “risk factors”, “genetic factors”, “periodontitis”.

Результати. У роботі проведено аналіз літературних даних щодо причин виникнення захворювань пародонту, включаючи найбільш розповсюджені фактори, такі, як незадовільний рівень гігієни ротової порожнини, показники збалансованості харчування, соціальні фактори, а також, урахувавши генетичну складову, у тому числі набір генів, які відповідають за виникнення й прогресування запального процесу в тканинах пародонту.

Висновки. В ході проведеного огляду літератури було встановлено, що мікробний фактор та фактори навколишнього середовища відіграють значну роль у виникненні та прогресуванні запальних процесів в тканинах пародонту, проте ступінь важкості запалення частково можна опосередкувати впливом генетичноасоційованих чинників, частина з яких є модифікованими факторами ризику, і підлягають повному чи частковому корегуванню.

Ключові слова: пародонтит, фактори ризику, генетичні фактори, огляд літератури.

Olexandr Bilynskyi, Myroslav Goncharuk-Khomyn. GENETIC AND ENVIRONMENTAL RISK FACTORS FOR PERIODONTAL DISEASES (LITERATURE REVIEW)

Introduction. Periodontal tissue diseases are multifactorial in nature and depend not only on local etiological factors, but can also be a consequence of somatic pathology. Identification of risk factors helps to adjust the treatment and prevention among patients by stopping impact of such factors or by modifying intensity of their influence.

Objective. To assess the significance of the available evidence regarding the issue of periodontal disease occurrence and to identify the leading influencing factors.

Methods. In order to form the primary cohort of publications, a search for such publications was conducted using the Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), ResearchGate (<https://www.researchgate.net/>) services and the following set of keywords: “risk factors”, “periodontitis”, “genetic factors”.

Results. The paper analyzes the literature on the causes of periodontal diseases, including the most common factors, such as poor oral hygiene, indicators of balanced nutrition, social factors, and also, taking into account the genetic component, including a set of genes responsible for the occurrence and progression of the inflammatory process within periodontal tissues.

Conclusions. During the literature review, it was found that microbial and environmental factors play a significant role regarding the onset and progression of inflammatory processes within periodontal tissues, however, the severity of inflammation can be partially mediated by the influence of genetically associated factors, some of which are modifiable risk factors and are subject for full or partial correction.

Key words: periodontitis, risk factors, genetic factors, literature review.

Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень. Пародонтит – це довготривале, хронічне запальне захворювання слабкої інтенсивності, яке характеризується дисбіозом мікроорганізмів ротової порожнини [1, 2, 3, 4, 5, 6, 15].

Захворювання тканин пародонта мають мультифакторну природу і залежать не тільки від місцевих етіологічних чинників, а й можуть бути наслідком соматичної патології [4, 6, 7, 8, 9, 16, 28, 29]. Ідентифікація факторів ризику допомагає скоригувати лікування та профілактику пацієнтів шляхом купірування їх впливу чи модифікації інтенсивності таких [11, 12, 13, 20].

Можливість корекції факторів впливу є одним з головних компонент сучасної стоматологічної допомоги пацієнтам з захворюваннями тканин пародонту [10, 14, 17, 18, 19].

Концепції етіопатогенезу пародонтиту продовжують розвиватися в зв'язку з накопиченням значної кількості даних в ході клінічних та лабораторних досліджень, відтак попередньо-ідентифіковані фактори ризику потребують перегляду та узагальнення, зважаючи на приріст доступної доказової бази.

Мета. Оцінити значущість доступних доказів щодо питання виникнення захворювань пародонту та встановити провідні фактори впливу.

Матеріали та методи. Дослідження було організовано у форматі ретроспективного аналізу наукових робіт, які відповідали поставленій меті. З метою формування первинної вибірки публікацій пошук статей проводився з використанням сервісів Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), ResearchGate (<https://www.researchgate.net/>) та набору наступних ключових слів: «фактори ризику», «пародонтит», «генетичні фактори», «risk factors», «genetic factors», «periodontitis».

Досліджуваними категоріями в ході проведення аналізу відібраних публікацій виступали наступні:

– фактори навколишнього середовища та їхня роль в формуванні та виникненні патології тканин пародонту;

– клінічні параметри періостатусу, які характеризуються найбільш вираженими залежностями від впливу факторів навколишнього середовища та їхній вплив на клінічний перебіг пародонтиту;

– генетична схильність та генетичні фактори, як маркери виникнення захворювань пародонту.

Результати та їх обговорення. В спеціалізованій літературі на сьогоднішній час відмічають, що генералізовані ураження пародонта виникають у результаті поєданого впливу місцевих та загальних факторів на тлі зміненої реактивності організму [17, 18, 20, 21, 22]. До місцевих чинників належать зубний наліт, зубний камінь, травма

тканин пародонта, функціональна недостатність, а загальні включають фактори способу життя, такі як куріння та вживання алкоголю, загальні захворювання та патологічні стани, такі як цукровий діабет, ожиріння, метаболічний синдром, остеопороз та низький вміст кальцію та вітаміну D у їжі [8, 9, 10, 11, 23, 24, 25, 26].

Мікробний фактор є одним із основних місцевих етіологічних чинників, які сприяють виникненню та прогресуванню патологічного процесу [11, 26, 31, 37]. У людському мікробіомі ротової порожнини первинними бактеріями-колонізаторами виступають *Streptococci* spp. і *Corynebacterium* spp., а згодом до них приєднуються вторинні патогени такі як *Fusobacterium* spp., які забезпечують основу, яка може в майбутньому дозволити пізнім колонізуючим бактеріям, включаючи анаеробні грамнегативні бактерії, прикріпитися та шляхом виділення токсинів сприяти запальним явищам в тканинах ясен [11, 14, 26, 31, 37].

Серед основних мікробних асоціацій *Murugaiyan V.* та колеги виділяють особливу роль *Porphyromonas gingivalis*, як маркерному мікроорганізму ризику виникнення захворювань пародонту [14]. Інші автори зазначають що *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp. і *Bacteroides* spp. домінують у мікробіоті порожнини рота під час прогресуючого пародонтиту [31, 37].

Наявність супутньої соматичної патології, зокрема, серцево-судинних, ендокринологічних, аутоімунних захворювань є вагомим фактором, що визначає перебіг і прогноз захворювань тканин пародонта [1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 23, 30, 35].

У дослідженні *Li Y.* та колег, в якому взяли участь більше 21 тисячі учасників, було підтверджено прямий зв'язок між станом порожнини рота та пародонту із поширеністю гіпертонії [36]. Пацієнти з гіпертонічною хворобою мали значно вищий відсоток наявності пародонтологічних порушень, а ступінь ураження та перебігу серед таких були важчими [36].

Ряд авторів пов'язують ступінь важкості пародонтиту з наявністю респіраторних захворювань, таких як бронхіальна астма [6]. Результати попередніх досліджень показали наявність вищого ступеня важкості пародонтиту в групі обстежених з обтяженим астматичним статусом, а також серед пацієнтів, які приймали протиастматичні препарати, що пояснюється нижчим рівнем насичення киснем та недостатнім транспортуванням його до тканин пародонту [6].

Згідно з даними *Adam M.* було підтверджено прямий зв'язок між ожирінням та ризиком виникнення захворювань пародонту [1], а *Huang R.Y.* та колеги вважають, що антропометричні показники мають пряму залежність із станом тканин

пародонту, констатуючи це станом кардіоваскулярної та дихальної системи [12].

У роботі Tsai K. та колег було відмічено, що фізична активність позитивно впливає на стан пародонту та знижує ризик виникнення його захворювань [9, 12]. Аналогічні результати були підтверджені і в інших дослідженнях, а також було виокремлено, що недостатня фізична активність беззаперечно визначена, як фактор ризику розвитку та тяжкості захворювань пародонту, що характеризується погіршенням показників гінгівіту та пародонтиту [3].

Наукові публікації останніх років вказують на прямий зв'язок між харчуванням та ризиком виникнення захворювань пародонту. Так вітаміни А, D і К необхідні для цілісності епітелію порожнини рота, росту кісток і підтримки здоров'я тканин пародонту [5, 19, 23, 25, 30 38]. В той же час дефіцит Ca^{2+} і Mg^{2+} пов'язаний із серйозним ризиком виникнення захворювань пародонту, а антиоксиданти, такі як вітамін С, можуть пом'якшити запальний процес в цих тканинах [5, 19, 23, 25, 30 38].

У систематичному аналізі Shah M. та колег було відмічено, що існує лінійний зв'язок між вітаміном D і здоров'ям пародонту [38]. Згідно досліджень Dai T. було виявлено значний зв'язок між рівнями свинцю в крові та ризиком виникнення пародонтиту [13].

За даними проведеного дослідження серед 12 тисяч осіб старших 19 років було встановлено, що поширеність захворювань пародонту була вищою у осіб нижчого рівня освіти та доходу ($p < 0,001$), що може свідчити про асоційований зв'язок між соціальними факторами та захворюваннями пародонту [15]. Схожі результати були отримані в ході дослідження проведеними Almerich-Silla J. та колег, які резюмували, що соціально-економічні фактори, такі як початкова освіта та низький соціальний клас значною мірою пов'язані з більшою поширеністю пародонтиту серед дорослого населення [34].

Згідно мета-аналізу Akcali A. захворювання пародонту може виникати в результаті стресу, шляхом впливу останнього на зміну гігієнічних та поведінкових вподобань [27]. В систематичному огляді Castro M. та колег автори відмітили значущість впливу факторів стресу та пародонтиту один на одного та у структурі розвитку пародонтиту як патології, що характеризується мультифакторною етіологією [8].

Згідно даних систематичного дослідження Ebersole J.L та колег було встановлено, що посилення тяжкості пародонтиту в більшості популяцій тісно пов'язане зі старінням [2]. Важке запалення пародонту у літніх людей характеризується змінами на клітинному та гуморальному рівнях та може мати вторинні ефекти в результаті

нездатності отримати відповідну та ефективну імунну відповідь внаслідок вікових змін. Це призводить до імунної неефективності, що в свою чергу асоційовано із хронічною персистенцією патогенів і деструктивного запалення [2].

Однак не зважаючи на все вищесказане, у той час як мікробні та інші чинники навколишнього середовища ініціюють виникнення та прогресування пародонтиту, тканини пародонта по різному реагують на фактори навколишнього середовища, і ця індивідуально-диференційована реакція залежить від генетичного профілю людини [16, 18, 32, 33]. Одним з найважливіших факторів, що визначають етіопатогенез пародонтиту, є генетичний [16, 18, 32, 33].

Серед досліджуваних генів-кандидатів потенційно асоційованих з розвитком пародонтиту, можна категоризувати такі категорії [16, 18, 32, 33]:

- гени, котрі відповідають за запальні та протизапальні цитокіни (інтерлейкіни: IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10);
- імунорецепторні гени (TNF-рецептор, TLR-рецептор, Fcγ, рецептор вітаміну D);
- гени антиген-антитіло (HLA, Ig G);
- гени, що кодують ферменти (MMP, катепсин С, циклогеназа-2, мієлопероксидаза).

Згідно з попередніми даними гепаран сульфат протеоглікан 2 (HSPG2) та PLXDC2 гени мають прямий зв'язок з виникненням та розвитком пародонтиту [16, 18, 32, 33].

Сім генів, включаючи ANNAK2, ALOX12B, CBR3, FAM57A, KLK8, KRT3 і TGM5, були пов'язані з Т-клітинною реакцією при пародонтиті. Визначені ключові гени показали сильну кореляцію між рівнями інфільтрації імунних клітин та імунними факторами, які прямопропорційно були пов'язані із запальними процесами в тканинах ясен [16, 18, 32, 33].

Gomez R. та колеги припускають, що гіпометилювання гена цитокіну IL-6 у пародонті пацієнтів з пародонтитом призводить до надмірної експресії цитокінів у запалених тканинах ясен [18]. За результатами попередніх досліджень також можна констатувати, що гени PDGFD, NRTN та IL2RG можуть бути потенційними біомаркерами пародонтиту та можуть впливати на прогресування захворювання, регулюючи участь дезоксиінозину [16, 18, 32, 33].

Висновки. Доступні літературні дані вказують на те, що пародонтит є мультифакторним захворюванням. У результаті проведеного аналізу даних літератури вдалося систематизувати доступну інформацію про вплив середовищних чинників і фактора спадковості по відношенню до ризику розвитку захворювань пародонту. Було встановлено, що мікробний фактор та фактори навколишнього середовища відіграють значну роль

в виникненні та прогресуванні запальних процесів в тканинах пародонту, проте ступінь важкості запалення частково можна опосередкувати впливом генетичноасоційованих чинників, частина з яких є модифікованими факторами ризику, і підлягають повному чи частковому коригуванню.

Література:

1. Adam M. Obesity as a risk factor for periodontitis—does it really matter?. *Evidence-Based Dentistry*. 2023. Vol. 24(2). P. 48–49.
2. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease / J.L. Ebersole, C.L., Graves, O.A. Gonzalez [et al.]. *Periodontology* 2000. 2016. Vol. 72(1). P. 54–75.
3. Ahmed M. M., Almutairi A. S. Periodontal disease indicators in adults with and without physical activity: a comparative analysis. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2024. Vol. 23(10). P. 20–25.
4. Antioxidants as Adjuvants in Periodontitis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.M. Castro, N.N. Duarte, P.C. Nascimento [et al.]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019. Vol. 1. P. 9187978.
5. Aspects of nutriment in maintaining gum wellbeing: A literature review / V. Dattani, H. Patel, R. Ahmad, [et al.]. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2024. Vol. 14(9). P. 076–097.
6. Association between asthma and chronic periodontitis—A case–control study in Shimla-Himachal Pradesh / V.K. Bhardwaj, S. Fotedar, D. Sharma, [et al.]. *Journal of Indian Association of Public Health Dentistry*. 2017. Vol. 15(4). P. 319–322.
7. Association between periodontitis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis / H.J. Zhong, H.X. Xie, X.M. Luo, [et al.]. *Lupus*. 2020. Vol. 29(10). P. 1189–1197.
8. Association between psychological stress and periodontitis: a systematic review / M.M. Castro, R.D. Ferreira, N.C. Fagundes, [et al.]. *European journal of dentistry*. 2020. Vol. 14(01). P. 171–179.
9. Association of hepatic and systemic inflammation with localized stage II/III periodontitis in young males: the CHIEF oral health study / K.Z. Tsai, F.Y. Su, W.C. Cheng, [et al.]. *Journal of Clinical Periodontology*. 2022. Vol. 49(5). P. 458–466.
10. Better-quality diet is associated with lower odds of severe periodontitis in US Hispanics/Latinos / C.R. Salazar, N. Laniado, Y. Mossavar-Rahmani, [et al.]. *Journal of clinical periodontology*. 2018. Vol. 45(7). P. 780–790.
11. Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale / J.L.M. Welch, B.J. Rossetti, C.W. Rieken, [et al.]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016. Vol. 113(6). P. E791.
12. Comparisons of various anthropometric indexes with localized Stage II/III periodontitis in young adults: The CHIEF oral health study / K.Z. Tsai, R.Y. Huang, W.C. Cheng, [et al.]. *Journal of Periodontology*. 2021. Vol. 92(7). P. 958–967.
13. Dai T., Dai Q. Effect of blood lead levels on periodontitis in American adults: a cross-sectional analysis from the national health and nutrition examination survey. *BMC Oral Health*. 2024. Vol. 24(1). P. 364.
14. Defining Porphyromonas gingivalis strains associated with periodontal disease / V. Murugaiyan, S. Utreja, K.M. Hovey, [et al.]. *Scientific Reports*. 2024. Vol. 14(1). P. 6222.
15. Education as a predictor of chronic periodontitis: a systematic review with meta-analysis population-based studies / A. Boillot, B. El Halabi, G.D. Batty, [et al.]. *PloS one*. 2011. Vol. 6(7). P. e21508.
16. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis / B.S. Michalowicz, S.R. Diehl, J.C. Gunsolley, [et al.]. *Journal of periodontology*. 2000. Vol. 71(11). P. 1699–1707.
17. Genco R. J., Borgnakke W. S. Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2013. Vol. 62(1). 59–94.
18. Gomez R. S., Dutra W. O., Moreira P. R. Epigenetics and periodontal disease: future perspectives. *Inflammation Research*. 2009. Vol. 58. P. 625–629.
19. Grace U. S., Sankari M., Meenakshi S. S. Micronutrient Levels in Saliva of Chronic Periodontitis Patients Pre and Post Non-Surgical Periodontal Therapy. *Indian Journal of Public Health Research & Development*. 2019. Vol. 10(11). P. 3616.
20. Identification of putative periodontal pathogens in Korean chronic periodontitis patients / J.H. Yun, J.E. Park, D.I. Kim, [et al.]. *The Journal of the Korean Academy of Periodontology*. 2008. Vol. 38(2). P. 143–152.
21. Influence of smoking on periodontal and implant therapy: a narrative review / M. Madi, S. Smith, S. Alshehri, [et al.]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023. Vol. 20(7). P. 5368.
22. Mahmood A. A., Al-Obadi H. O. M., Hussein H. M. Effect of Occupational Stress on Periodontitis According to the Salivary RANKL Level Among Iraqi Employees. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*. 2024. Vol. 16. 53–60.
23. Meghil M. M., Cutler C. W. Influence of vitamin D on periodontal inflammation: a review. *Pathogens*. 2023. Vol.12(9). P. 1180.
24. Neuroinflammation: A distal consequence of periodontitis / X. Li, M. Kiprowska, T. Kansara, [et al.]. *Journal of dental research*. 2022. Vol. 101(12). P. 1441–1449.
25. Nutrition as a key modifiable factor for periodontitis and main chronic diseases / P. Martinon, L. Fraticelli, A. Giboreau, [et al.]. *Journal of clinical medicine*. 2021. Vol. 10(2). P. 197.
26. Oral multispecies biofilm development and the key role of cell–cell distance / P.E. Kolenbrander, R.J. Palmer, S. Periasamy, [et al.]. *Nature Reviews Microbiology*. 2010. Vol. 8(7). P. 471–480.
27. Periodontal diseases and stress: a brief review / A. Akcali, O. Huck, H. Tenenbaum, [et al.]. *Journal of oral rehabilitation*. 2012. Vol. 40(1). P. 60–68.
28. Periodontitis and risk of immune-mediated systemic conditions: A systematic review and meta-analysis / H. Larvin, J. Kang, V.R. Aggarwal, [et al.]. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 2023. Vol. 51(5). P. 705–717.
29. Periodontitis severity relationship with metabolic syndrome: A systematic review with meta-analysis / H.L. Rosário-dos-Santos, S.S. Miranda, I.S. Gomes-Filho, [et al.]. *Oral Diseases*. 2023. Vol. 29(7). P. 2512–2520.

30. Poor dietary intake of nutrients and food groups are associated with increased risk of periodontal disease among community-dwelling older adults: a systematic literature review / J.L.P. O'Connor, K.L. Milledge, F. O'Leary, [et al.]. *Nutrition Reviews*. 2020. Vol. 78(2). P. 175–188.
31. Porphyromonas spp., Fusobacterium spp., and Bacteroides spp. dominate microbiota in the course of macropod progressive periodontal disease / S. Yip, M.M. Dehcheshmeh, D.J. McLelland, [et al.]. *Scientific reports*. 2021. Vol. 11(1). P. 17775.
32. Sebastian S., Susan J. Periodontal disease and genetics an overview and lineage. *Journal of Nutrition, Metabolism and Health Science*. 2021. Vol. 4(4). P. 147–152
33. Słotwińska S. The genetic determinants of immunologic response in periodontitis. *Central European Journal of Immunology*. 2011. Vol. 36(4). P. 275–278.
34. Socioeconomic factors and severity of periodontal disease in adults (35-44 years). A cross sectional study / J.M. Almerich-Silla, P. J. Almiñana-Pastor, M. Boronat-Catalá, M, [et al.]. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2017. Vol. 9(8). P. e988.
35. Systemic multimorbidity clusters in people with periodontitis / / H. Larvin, J. Kang, V.R. Aggarwal, [et al.]. *Journal of Dental Research*. 2022. Vol. 101(11). P. 1335–1342.
36. The association of periodontal disease and oral health with hypertension, NHANES 2009–2018 / Y. Li, X. Yuan, Q. Zheng, [et al.]. *BMC Public Health*. 2023. Vol. 23(1). P. 1122.
37. The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease / L. Sedghi, V. DiMassa, A. Harrington, [et al.]. *Periodontology 2000*. 2021. Vol. 87(1). P. 107–131.
38. Vitamin D and Periodontal Health: A Systematic Review / M. Shah, M. Poojari, P. Nadig, [et al.]. *Cureus*. 2023. Vol. 15(10). P. e47773.

УДК 616.313-007.274:616-08

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-14>

Наталія РАЩЕНКО

кандидат медичних наук, доцент кафедри ортодонції та пропедевтики ортопедичної стоматології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, dr.rashchenko.nv@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5565-6849

Богдан МЕЛЬНИК

доктор філософії, асистент кафедри ортодонції та пропедевтики ортопедичної стоматології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, bogdan.melnik.97@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2232-8181

УСУНЕННЯ ДЕФЕКТІВ МОВЛЕННЯ У ДІТЕЙ З ЗУБОЩЕЛЕПНИМИ АНОМАЛІЯМИ

Стаття присвячена висвітленню проблеми порушень мовної функції у дітей внаслідок наявних зубощелепних аномалій та її корекції. Дані науково-практичної спільноти України свідчать про зростання числа пацієнтів з аномаліями та деформаціями зубощелепного апарату, які потребують ортодонтичної корекції. Порушення мовленнєвої функції немає єдиної причини і може бути спричинене багатьма етіологічними чинниками, але провідним етіологічним фактором є вкорочена вуздечка язика. Попри значний прогрес у проведенні френотомії язика, не завжди вдається досягти бажаного результату у покращенні звуковимови пацієнтів, тому вдосконалення методичного підходу до корекції звуковимови не втрачає своєї актуальності.

Мета. Розробка методики усунення дефектів мовлення з проведенням френотомії у дітей з зубощелепними аномаліями та оцінка її ефективності.

Матеріали та Методи. Проспективне контрольоване дослідження, проведене нами, включало 28 дітей (7 до 11 років) з обмеженою рухомістю язика 50–80%, яких було рандомно поділено на 2 групи (експериментальну та контрольну). Всім пацієнтам проведено френотомію, додатково до якої (та післяопераційної реабілітації) пацієнтам експериментальної групи було запропоновано до виконання ряд міогімнастичних вправ.

Результати. Спираючись на отримані в ході дослідження результати корекційного лікування, у 81,25% пацієнтів експериментальної групи відмічено суттєве покращення звуковимови (проти 25% у контрольній групі). Незначний результат зафіксовано у пацієнтів у 18,75% пацієнтів експериментальної та 33,33% пацієнтів контрольної групи. У 41,67% пацієнтів контрольної групи покращення звуковимови не було встановлено.

Висновок. Комбіноване застосування френотомії (за показаннями) та міогімнастичного комплексу вправ дозволяє суттєво покращити результат ортодонтичної корекції.

Ключові слова: зубощелепні аномалії, міофункціональна корекція, френотомія, фонетичні порушення.

Nataliia Rashchenko, Bohdan Melnyk. THE ELIMINATION OF SPEECH DEFECT IN CHILDREN WITH DENTOFACIAL ANOMALIES

The article highlights the problem of speech function disorders in children due to existing dentofacial anomalies and their corrections. Data from the Ukrainian scientific and practical community indicate an increasing number of patients with anomalies and deformations of the dentofacial apparatus who require orthodontic correction. Speech disorders development hasn't the single cause and can be caused by a lot of etiological factors. However, the leading one remains a shortened tongue frenulum. Despite today's significant progress in performing tongue frenotomy, it is not always possible to achieve the desired result in improving the sound pronunciation of patients. Therefore, improving the methodological approach to the correction of sound pronunciation does not lose its relevance.

The aim. The elimination of speech defect methods development by performing frenotomy in children with dentofacial anomalies and evaluating treatment effectiveness.

Materials and Methods. A prospective controlled study conducted by us included 28 children (7 to 11 years old) with limited tongue mobility of 50–80%, who were randomly divided into 2 groups (experimental and control). All patients underwent frenotomy, in addition to which (and postoperative rehabilitation) patients in the experimental group were offered several myofunctional exercises.

Results. According to the research results in the current research, corrective treatment results, 81.25% of patients showed a significant improvement in sound pronunciation in the experimental group (vs 25% in the control). An insignificant result was recorded in 18.75% of patients in the experimental group vs 33.33% of patients in the control. In 41.67% of the control patients, no improvement in sound pronunciation was found.

Conclusion. The combined use of frenotomy (according to indications) and myofunctional exercises complex allows for significant improvement in the result of orthodontic correction.

Key words: dental anomalies, myofunctional correction, frenotomy, phonetic disorders.

Постановка проблеми. Важливу роль у гармонійному розвитку особистості відіграє соціалізація дитини у суспільстві, не останнє місце в якій займає

якість мовленнєвої діяльності [4]. За даними українських вчених, поширеність зубощелепних аномалій і деформацій складає наразі понад 80% і має

тенденцію до зростання [5]. Відповідно до даних МОЗ України порушення мовлення з потребою корекційної допомоги виявлені у близько 1 мільйона дітей [1]. Але слід зазначити, що ці дані відображають статистику серед обстежених пацієнтів, а тому дані щодо поширеності названих патологій можуть різнитись [4].

Зазначимо, що протягом онтогенезу зубощелепний апарат дитини, як і організм в цілому, перебувають під впливом як внутрішніх, так зовнішніх факторів [3]. За даними вітчизняних вчених лише до 30% зубощелепних аномалій пов'язані із спадковістю. Причиною 70% стає вплив інших факторів, наприклад, аномальне прикріплення м'яких тканин (зокрема, вуздечки язика), наявні дефекти зубів та зубних рядів, порушення функцій зубощелепної ділянки (дихання, ковтання, мовлення, жування, змикання губ), тощо [13]. При цьому для забезпечення гармонійного розвитку дитини важливим є контроль за розвитком зубощелепного апарату із своєчасним втручанням спеціалістів за потреби [6]. Наразі з метою покращення терапевтичного ефекту в процесі корекції мовної функції у дітей активно розробляються нові методики, де поряд з ортодонтичним лікуванням впроваджуються різні види міогімнастики, тейпування, програмно-методичних комплексів корекційно-логопедичної роботи. Важливим в цьому процесі залишається науково-практична діяльність лікарів з використанням авторських та інноваційних технологій [5].

Метою нашого дослідження стала розробка методики усунення дефектів мовлення з проведенням френотомії у дітей з зубощелепними аномаліями та оцінка її ефективності.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Комунікативні навички є невід'ємною складовою формування дитини у процесі становлення її як особистості [4]. Порушення мовлення значно впливає на розвиток особистості в процесі онтогенезу [1, 4].

Вивчення залежності мовної функції у дітей та особливостями будови лицьощелепного апарату триває з ХХ століття і до наших днів [3, 2, 4]. За даними Головки Н.В. та Ганнам І.Н. [2] розлади артикуляційної моторики у дітей можуть провокуватися механічними причинами, які представлені аномаліями прикусу, укороченою вуздечкою язика та іншими патологічними станами органів артикуляційного апарату. Цю думку підтверджує в своєму дослідженні Мельник А.О. [5]. Обстеживши 462 дітей (6-12 років), автор встановила наявність аномалії та деформації зубощелепного апарату у 83,3% пацієнтів (385 осіб). При цьому порушення звуковимови встановлено у 306 дітей (66,2%): без наявності ортодонтичної патології – 77 осіб (16,7%),

з наявними патологіями прикусу – у 96,1%. Процес корекції порушення мовної функції у дітей внаслідок наявної ортодонтичної патології має різні підходи в сучасній практиці [2, 5, 11]. Так Lalakea M. та Messner A. [12] в ході проведених досліджень помітили покращення мовленнєвої діяльності у 82% дітей після френотомії – підрізання вуздечки язика. Хоча Kuroiedova V.D. et al. [11] зазначають, що досягнення стабільного результату звукокорекції не можливе лише шляхом нормалізації прикусу (без логопедичної корекції та функціональної перебудови зубощелепного апарату дитини). Автори зазначають, що ефективність застосування поширених методів ортодонтичного лікування у пацієнтів зі діагнованими зубощелепними аномаліями (деформаціями) є значно нижчою без застосування відповідної скерованої логопедичної корекції. Ці дані підтверджує і Baxter R. et al. [8]. Автори доводять, що проведення френотомії у більшості дітей призводить до функціонального покращення вимови, споживання їжі, або під час сну. Але набагато кращі результати дослідники отримали в поєднанні оперативного втручання та виконання міогімнастичного комплексу вправ. 50% (8/16) дітей із затримкою мовлення сказали нові слова, 76% пацієнтів, що повільно їли, стали їсти швидше. Сон поліпшився у 72% дітей в експерименті.

Зважаючи на представлені дані та не зважаючи на поширену практику проведення ортодонтичних втручань у дітей із значним прогресом в сучасній практиці, вдосконалення методичного підходу до корекції звуковимови та покращення терапевтичного ефекту процедури френотомії є насправді актуальними.

Матеріали і Методи. Дизайн дослідження

Нами проведене проспективне контрольоване експериментальне дослідження. В дослідження було залучено 28 дітей віком від 7 до 11 років з діагнованою обмеженою рухомістю язика (50-80%). У 15 учасників (53,57%) додатково було діагновано звуження щелеп та скупченість зубів першого ступеня. У всіх 28 пацієнтів (100%) спостерігались порушення мови.

Участь у дослідженні була добровільною. Батьків пацієнтів було поінформовано про хід дослідження та від всіх батьків була отримана письмова згода на участь їх дітей в експерименті та включення результатів лікування у неперсоніфіковане дослідження.

Для впровадження експериментального підходу в лікуванні дітей рандомно було поділено на 2 групи: експериментальну – 16 осіб (57%) та контрольну – 12 осіб (43%). Всім пацієнтам було проведено фенотомію за стандартною методикою, але поряд з проведенням френотомії та постопераційною реабілітацією пацієнтам експериментальної

групи було запропоновано протягом 14 днів до проведення операційного втручання та 5 днів (тричі на добу) після проведення маніпуляції виконувати комплекс міогімнастичних вправ для язика:

– «кляцання язиком» (прикладання язика до піднебіння, потім різко опустити його донизу, щоб почути «кляцаючий» звук);

– «підрахунок зубів» (рахувати зуби верхньої та нижньої щелеп за допомогою язика);

– «обличчя мавпи» (покласти кінчик язика на вестибулярну поверхню верхніх зубів під верхню губу та з напругою зімкнути губи. Утримувати в такому положенні 10 секунд);

– «коловий рух язиком» (провести коло з вестибулярної поверхні зубів верхньої та нижньої щелеп);

– «язик до щік» (при зімкнених губах поперемінно торкатися внутрішньої поверхні щік з правої та лівої сторони. Намагатись виконати вправу якомога швидше).

В контрольній групі френотомія проводилась без впровадження вищезазначеного комплексу.

Облік результатів

Аналіз ефективності впровадженого експериментального підходу в порівнянні з методологією без виконання міогімнастичних вправ був проведений шляхом фіксування стану мовної функції у дитини за здатністю вимовляти проблемні звуки (первинний аналіз проведено до пластики вуздечки, на момент звернення за допомогою), а також шляхом опитування батьків.

Результати та обговорення. Анкілоглосія – вроджене вкорочення вуздечки язика – є однією з аномалій ротової порожнини, що спричиняє обмеження висовування язика та може бути причиною виникнення труднощів в процесі

грудного вигодовування, а в подальшому – звуковимови та виконання деяких механічних вправ, таких як облизування губ. Анкілоглосія може протікати безсимптомно, або ж діти можуть навчитись компенсувати вроджену малорухливість язика, але найчастіше подібна патологія потребує операційною корекції [12]. Frezza A. et al. [9] зазначають, що наразі немає єдиного протоколу лікування анкілоглосії, а лікарі знаходяться в експериментальному пошуку найбільш ефективних підходів.

В ході проведеного нами дослідження було розроблено протокол корекції мовленевої дисфункції, пов'язаної з вродженим укороченням вуздечки язика. З цією метою пацієнтам було проведено френотомію, а пацієнтам експериментальної групи було запропоновано додаткове виконання підібраних нами міогімнастичних вправ.

Результати дослідження показали, що у більшості пацієнтів експериментальної групи (81,25%) спостерігалось значне покращення мовної функції після завершення комплексної корекції звуковимови – у 13 з 16 пацієнтів – (рисунк 1). У 3 пацієнтів (18,75%) зафіксовано незначні покращення вимови, проте, спираючись на свідчення батьків, є привід вважати, що комплекс міогімнастичних вправ виконувався дітьми незадовільно або не виконувався взагалі.

Варто зазначити, що проведення міогімнастичного комплексу у дітей з вкороченою вуздечкою є проблематичним, оскільки дана патологія унеможливорює повноцінні рухи язиком. Дитина може відчувати дискомфорт під час рухів язиком, адже м'язи язика були прикріплені до дна ротової порожнини та були мало мобільними [14]. На наш погляд, доцільно приділити детальну увагу роз'ясненню батькам пацієнта та пацієнту щодо особливостей

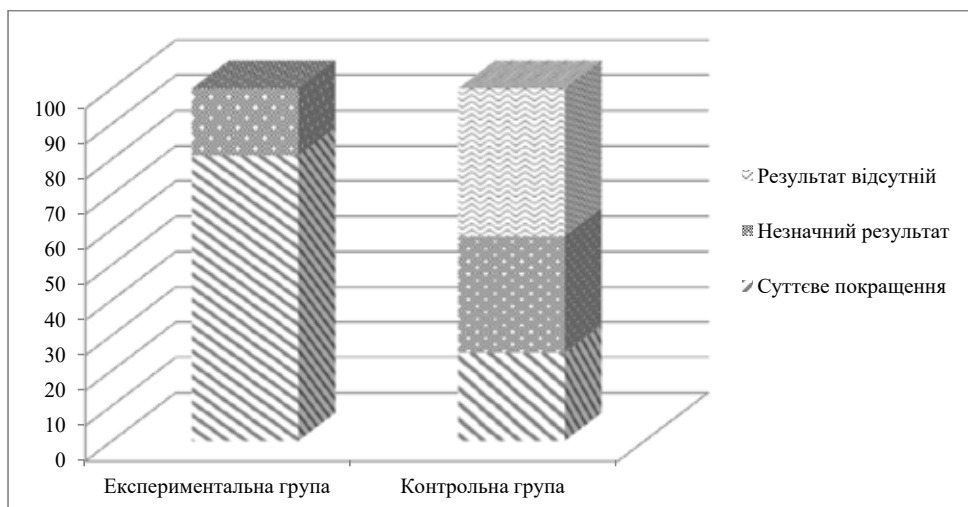


Рис. 1. Візуалізація результатів проведеного лікування у дітей контрольної та експериментальних груп (дані представлено у відсотках від цілого)

їх виконання. Виправданим є продемонструвати на власному прикладі виконання вправ та відпрацювати їх з пацієнтом. З іншого боку, варто сконцентрувати увагу пацієнта на важливості систематичного виконання вправ, знайти спосіб дієвої мотивації.

В контрольній групі результати корекції звуковимови були дещо різноманітнішими: у 3 з 12 пацієнтів (25%) зафіксовано суттєве покращення мовної функції, тоді як незначне покращення спостерігалось у 4 пацієнтів (33,33%), а у 5 осіб (41,67%) були відсутні будь-які покращення (рисунок 1).

Тож можна відмітити, що проведена френотомія є ефективним способом корекції порушень звукомовленої функції у дітей, що корелюється з даними Gonzalez Garrido M.D.P. et al. [10], які на основі проведеного систематичного аналізу клінічних досліджень резюмували більшу ефективність хірургічного втручання в порівнянні з міофункціональною терапією в процесі корекції анкілоглосії, хоча найкращі результати були зафіксовані у випадку саме поєднання цих двох підходів.

Значення міогімнастичних вправ, що частково пояснює покращення терапевтичного ефекту в експериментальній групі, описані Рібцун Ю.В. [7]. Автор зазначає, що за умови регулярного виконання міогімнастичного комплексу покращується кровопостачання артикуляційного апарату, зміцнюється м'язова система зубощелепного апарату, прискорюється підготовка мовленнєво-рухового апарату до постановки звуків через подолання можливих неправильно сформованих рухових стереотипів та розвиток здатності чітко виконувати визначені рухи артикуляційним апаратом. При цьому формується вміння утримувати необхідний артикуляційний уклад, збільшується амплітуда, чіткість, точність та ритмічність рухів мовленнєво-рухового апарату, формується здатність дитини керувати власним мовленнєво-руховим апаратом, об'єднуючи прості рухи в складні [7]. Такий підхід особливо важливий, зважаючи на те, що наслідки зубощелепних аномалій не можна розглядати суто з позицій медичної точки зору.

Чим старшою стає дитина, тим актуальнішими стають психологічні підходи [13]. Виконання міогімнастичних вправ дозволяє покращити емоційні мімічні прояви, що допомагає дитині в подальшому вибудовувати комунікативні компетентності [7]. Завданням ж лікаря залишається підбір оптимальних підходів та методик для досягнення оптимального результату, що за результатами проведених нами досліджень та аналізу наявних літературних даних можна отримати, поєднуючи радикальний підхід до вирішення функціональної дисфункції з міотерапевтичним.

Висновки. Анкілоглосія є патологією, що потребує уваги, своєчасної діагностики та корекції. Френотомія є ефективним методом корекції укороченої вуздечки язика, але в поєднанні з виконанням комплексу міогімнастичних вправ є більш ефективною в процесі корекції патологій звуковимови у дітей різного віку. В ході проведеного дослідження доведено ефективність запропонованого нами протоколу лікування, який забезпечує покращення мовної функції. В експериментальній групі нами одержано статистично значимі результати лікування. Так комплексний підхід поєднання френотомії з виконанням розробленого нами міогімнастичного комплексу до та після оперативного втручання дозволив отримати суттєве покращення звуковимови в понад 4 рази частіше (13 випадків експериментальної групи проти 3 випадків в групі контролю). Міогімнастичні вправи дозволяють підготувати артикуляційний апарат дитини до активного використання язика у мовленні після його тривалого іммобілізованого або мало мобільного положення, а також виробити правильні та подолати неправильно сформовані рухові артикуляційні стереотипи.

Перспективи подальших досліджень. Попри досягнення суттєвих результатів плануємо вдосконалити представлений протокол лікування та провести більш детальні дослідження в подальшому з більш детальною фіксацією зубощелепних аномалій та вивченням ефективності запропонованої корекційної методики з врахуванням особливостей будови ортодонтичного апарату пацієнтів.

Література:

1. Бабеня Ю. В. Вплив артикуляційної гімнастики на анатомо-фізіологічні механізми мовлення. In *Система освіти і виховання дітей з особливими освітніми потребами: досвід минулого – погляд у майбутнє*. Харків, 2023. С. 55–58.
2. Головкин Н. В., Ганнам І. Н. Характеристика рухів язика у ортодонтичних пацієнтів із аномаліями прикріпленням та вкороченням його вуздечки. *Проблеми екології та медицини*. 2011. 15(3–4(додаток 1)). С. 67–68.
3. Дорошенко С. І. Вплив сагітальних аномалій прикусу на функцію жування та мовлення. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук: 771. Київ. Медичний інститут ім. О.О. Богомольця. 1969. 17 с.
4. Лихота К., Довбенко Р., Литковська Л., Нимировський І. Клінічні аспекти взаємозв'язку аномалій і деформації прикусу з функціональним станом щелепно-лицьової дфлянки у дітей. *Problems of the Development of Science and the view of society*. 2023. 11. С. 202–212.

5. Мельник А. О. *Клініко-фонетичні особливості зубощелепних деформацій, їх ортодонтичне лікування та корекція мовної функції*. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Київ. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця 2019. 16 с.
6. Пахомова Н. Г., Смаглюк Л. В., Трофименко М. В. Комплексний медико-психолого-педагогічний підхід до корекційної роботи з дітьми із зубощелепними аномаліями та деформаціями. In Шеремет М.К. (Ред.) *Хрестоматія з логопедії*. Навч. посібник. Київ: Книга-плюс. 2016. С. 88–93.
7. Рібцун Ю. В. Інноваційний підхід до організації та проведення артикуляційної гімнастики в логопедичній групі. *Дошкільна освіта*. 2011. 3 (33). С. 31–43.
8. Baxter R., Merkel-Walsh R., Baxter B.S., Lashley A., Rendell N.R. Functional improvements of speech, feeding, and sleep after lingual frenectomy tongue-tie release: a prospective cohort study. *Clinical Pediatrics*. 2020. 59 (9–10). P. 885–892. doi: 10.1177/0009922820928055
9. Frezza A., Ezeddine F., Zuccon A., Gracco A., Bruno G., De Stefani A. Treatment of Ankyloglossia: A Review. *Children*. 2023. 10 (11). P. 1808. doi: 10.3390/children10111808
10. Gonzalez Garrido M.D.P., Garcia-Munoz C., Rodriguez-Huguet M., Martin-Vega F. J., Gonzalez-Medina G., Vinolo-Gil M. J. Effectiveness of myofunctional therapy in ankyloglossia: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. 19 (19). P. 12347. doi: 10.3390/ijerph191912347
11. Kuroiedova V. D., Halych L. B., Halych L. V., Korobov P. S. The relationship of logopedic disorders with malocclusions. *Світ медицини та біології*. 2024. 1 (87). С. 95–99. doi: 10.26724/2079-8334-2024-1-87-95-99
12. Lalakea M. L., Messner A. H. Ankyloglossia: does it matter? *Pediatr Clin North Am*. 2003. 50 (2). P. 381–397. doi: 10.1016/s0031-3955(03)00029-4
13. Matei M. N., Dumitru I. F., Iulia N. A., Maris M., Carp G. B., Gabriela T., Palivan C.C.M. Practical aspects of pediatric dentistry. *Rom J Oral Rehabil*. 2020. 12 (3). P. 259–268.
14. Shah S. S., Agarwal P. V., Rathi N., Agarwal S. R., Tasgaonkar A. Tongues Tied by Orofacial Myofunctional Therapy about Tongue Tie: A Narrative Review. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2024. 17 (1). P. 109. doi: 10.5005/jp-journals-10005-2736

ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ

УДК 582.936.1+582.548.27+582.794.1+582.929.4].088.6:615.453.8
DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-15>

Ганна МЕГАЛІНСЬКА

кандидат біологічних наук, доцент кафедри здоров'язбережувальної освіти та фізичної рекреації,
Український державний університет імені Михайла Драгоманова, anna.megalin@ukr.net

ORCID: 0000-0001-8662-8584

Ольга ПАНЧУК

кандидат біологічних наук, старший викладач кафедри біології, Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, panchukntmi@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5475-5252

Жанна БІЛИК

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу створення навчально-тематичних
систем знань, Національний центр Малої академії наук України, zhannabiluk@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2092-5241

Наталія ЖЕЛТОВСЬКА

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник ДУ «Інституту урології
імені академіка О.Ф. Возіянова», NatalieZheltovska@gmail.com

ORCID: 0000 0003-1274-9433

Валентина БІЛИК

доктор педагогічних наук, професор, завідувач кафедри здоров'язбережувальної освіти
та фізичної рекреації, Український державний університет імені Михайла Драгоманова, valya-bilyk@ukr.net

ORCID: 0000-0002-6860-7728

ПОРІВНЯЛЬНА ЛІТОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ ХАРЧОВИХ ТА ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН

Метою представлено дослідження було вивчення літолітичної активності трьох груп рослинної сировини, яка найбільш часто зустрічається в побуті людини. Це лікарські рослини: марена фарбувальна (*Rubia tinctorum* L.), пирій повзучий (*Elymus repens* L.); пряно-ароматичні рослини: перець чорний (*Piper nigrum* L.), м'ята перцева (*Mentha piperita* L.), імбир лікарський (*Zingiber officinale* Rosc.) та плодові рослини – горобина звичайна (*Sorbus aucuparia* L.), суниця лісова (*Fragaria vesca* L.), обліпихи крушиновидна (*Hippophaë rhamnoides* L.) та груша звичайна (*Pyrus communis* L.).

Методологія. Склад каменів, видалених ендоскопічно в інституті урології ім. О.Ф. Возіянова, вивчався методом інфрачервоної спектроскопії. Швидкість розчинення конкрементів вивчалась методом Ячі Л, Беніс С. – шляхом експозиції конкрементів в лектиновмісному екстракті рослин *in vitro* під контролем зміни маси останніх.

Наукова новизна. Вперше досліджено динаміку розчинення фосфатів, уратів, оксалатів в лектиновмісних екстрактах деяких представників трьох груп рослин *in vitro*.

Висновки. Проведене дослідження дозволяє припустити, що прийом марени фарбувальної на фоні харчування їжею з великою кількістю перцю чорного та м'яти перцевої може бути профілактичними засобами при оксалатонурії. Під час уратонурії виправданим може бути застосування чаю з марени фарбувальної на фоні харчування їжею з харчовою добавкою м'яти перцевої та плодів обліпихи та суниць. Механізм впливу екстрактів рослинної сировини на зменшення маси конкрементів можна пов'язати з процесом утворення хелатних сполук з кальцієм. Хелатоутворюючою функцією можуть володіти поліфенольні сполуки. У випадку фосфатонурії доцільним є прийом чаю з марени фарбувальної та використання харчової добавки – імбир лікарський та плодів обліпихи і суниць.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, літолітичні властивості, оксалати, урати, фосфати, харчові та лікарські рослини.

Anna Megalinska, Olha Panchuk, Zhanna Bilyk, Natalia Zheltovska, Valentyna Bilyk. COMPARATIVE LITHOLYTIC ACTIVITY OF SOME EDIBLE AND MEDICINAL PLANTS

The aim of the presented study was to investigate the litholytic activity of three groups of plant material that is most commonly encountered in daily life. These include medicinal plants: dyer's madder (*Rubia tinctorum* L.), couch grass (*Elymus repens* L.); spice-aromatic plants: black pepper (*Piper nigrum* L.), peppermint (*Mentha piperita* L.), ginger (*Zingiber officinale* Rosc.); and fruit plants: rowan (*Sorbus aucuparia* L.), wild strawberry (*Fragaria vesca* L.), sea buckthorn (*Hippophaë rhamnoides* L.), and pear (*Pyrus communis* L.).

Methodology. The composition of stones removed endoscopically at O.F. Vozianov Institute of Urology was investigated using infrared spectroscopy. The dissolution rate of calculi was analyzed applying Yachi L. and Benis S. Method – by exposing calculi to lectin-containing plant extracts in vitro and monitoring changes in their mass.

Scientific novelty. The dynamics of phosphate, urate, and oxalate dissolution in lectin-containing extracts of some representatives of three plant groups were studied in vitro for the first time.

Conclusions. The conducted research suggests that the use of dyer's madder, against a diet rich in black pepper and peppermint, may serve as a preventive measure in cases of oxalaturia. In uraturia, the use of tea made from dyer's madder combined with a diet including peppermint, sea buckthorn, and wild strawberry fruits appears to be justified. The mechanism of the effect of plant extracts on reducing calculus mass may be associated with the formation of chelate compounds with calcium. Polyphenolic compounds are likely to exhibit chelating properties. In cases of phosphaturia, it is advisable to use tea made from dyer's madder and dietary supplements such as ginger, sea buckthorn, and wild strawberry.

Key words: urolithiasis, litholytic properties, oxalates, urates, phosphates, edible and medicinal plants.

Вступ. Серед усіх урологічних захворювань друге місце за частотою зустрічності посідає сечокам'яна хвороба, на яку хворіють частіше чоловіки працездатного віку. Захворювання істотно погіршує якість життя та супроводжується станом гострого та хронічного пієлонефриту, що може закінчитись нирковою недостатністю [9, 15].

Сечокам'яна хвороба – це порушення обміну речовин, при якому в органах сечовидільної системи утворюються конкременти різної природи. Переважаючий компонент в структурі конкремента і визначає вид каменів, – оксалатні, уратні, фосфатні, карбонатні. Більше половини ниркових каменів мають кальцієво-оксалатну природу [7].

Причиною сечокам'яної хвороби є вживання води низької якості, порушення мінерального обміну, інфекції, травми нирок.

Розв'язання проблеми здоров'язбереження особистості вимагає проведення просвітницької роботи з одного боку та пошуку нових профілактичних заходів для боротьби з нефролітіазом. Медикаментозні засоби лікування сечокам'яної хвороби мало ефективні в більшості випадків і часто оперативне втручання стає необхідним.

В зв'язку з цим актуальним питанням є дослідження рослин, які можуть виступати як активний профілактичний засіб.

Мета дослідження – вивчення літолітичної активності трьох груп рослинної сировини, яка найбільш часто зустрічається в побуті людини.

Досліджувались лектиновмісні витяжки лікарських рослин: марени фарбувальної (*Rubia tinctorum* L.), пирію повзучого (*Elymus repens* L.); пряно-ароматичних рослин: перцю чорного (*Piper nigrum* L.), м'яти перцевої (*Mentha piperita* L.), імбиру лікарського (*Zingiber officinale* Rosc.) та плодів рослин – горобини звичайної (*Sorbus aucuparia* L.), суниці лісової (*Fragaria vesca* L.), обліпихи крушиновидної (*Hippophaë rhamnoides* L.) та груши звичайної (*Pyrus communis* L.). З усіх перерахованих об'єктів отримували лектиновмісну витяжку.

Фітотерапія при сечокам'яній хворобі включає використання діуретичних засобів, – таких як трава споришу, трава хвоща польового, плоди кавуна.

При утворенні фосфатів, які формуються при рН вище 7,0, корисно вживання рослинних білків, а саме гороху, квасолі, вівса, рису. В той же час при утворенні уратів, які формуються в кислому середовищі при рН 5,7 вживання білкової їжі необхідно обмежувати [2].

Важливим аспектом фітотерапії є профілактичне використання рослинних композитів в момент, коли крупні часточки гелю взаємодіють з кристалоїдами сечі. Абсорбція солей на поверхні гелю завершується виникненням мікроліту. В цей момент ефективно використовувати листя берези, квітки волошки, марену красильну та пирій повзучий. Як антибактеріальний рослинний композит широко використовують квітки календули. Для знеболання рекомендують [5] листя м'яти, квіти липи, квіти ромашки та корінь солодки.

Метою нашого дослідження було порівняння літолітичної дії такої харчової добавки як прямо-ароматичної рослини, лікарських рослин з літолітичним потенціалом та плодів деяких їстівних рослин. Одночасне об'єднання цією тріади, на наш погляд, може стати ефективним профілактичним заходом при наявності нефролітіазу.

Матеріали та методи дослідження. Хімічний склад конкрементів, які були виділені хірургічним шляхом, визначався методом інфрачервоної спектроскопії в Інституті урології імені академіка О.Ф. Возіанова Національної академії медичних наук України. В нашому дослідженні використовувались конкременти з таким хімічним складом: оксалат – веделліт $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; фосфат – струвіт $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; урат – сечова кислота $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$.

Для дослідження літолітичної активності рослин використовували методи Желтовської Н.І., Yachi L. [10, 16]. Суть цього методу Желтовської Н. І. полягає в тому, що будь-яка рослинна сировина віддає в плазму крові свою лектовану фракцію і 5% будь-якого спожитого лектину потрапляє в кров людини, яка фільтрується через нирки. В цей момент конкременти омиваються лектиновою фракцією рослинної чи тваринної сировини [8]. Лектини – це білки або глікопротеїди, які зв'язуються з рецепторами клітинної мембрани. Екстракцію лектиновмісної витяжки проводили

0,9% розчином NaCl у співвідношенні 1:7 протягом 2 годин при безперервному перемішуванні [1].

Попередньо зважені камені вносили в лектиновмісний екстракт. Через кожні десять днів експозиції камені висушували та зважували знов. Зважування конкрементів проводили після висушування при 40 °С протягом 18 годин. Кожен дослід виконувався в трьох варіантах.

Активність екстракту оцінювали шляхом розрахунку швидкості розчинення конкрементів після часу, проведеного в експериментальному середовищі, шляхом порівняння їх залишкової ваги з початковою. Відсоток розчинення розраховували за такою формулою:

$$a\% = (W_{\text{Початкова}} - W_{\text{кінцева}}) \times 100 / W_{\text{Початкова}}$$

a%: швидкість розчинення конкрементів; W початкова і W кінцева – це маса конкрементів до і після експозиції [16].

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами дослідження літолітичної активності пряно-ароматичних рослин (перцю чорного, м'яти перцевої та імбиру лікарського) можна зробити висновок, що лектиновмісний екстракт перцю чорного розчинює оксалати і лишається індиферентним по відношенню до фосфатів та уратів.

Лектиновмісна витяжка з імбиру лікарського має найбільшу літолітичну активність до фосфатів та незначну літолітичну активність по відношенню до уратів. Лектиновмісний екстракт м'яти перцевої виявив найбільшу літолітичну активність і повністю розчинив урати за 10 діб, фосфати розчинював на 36%, а оксалати на 48,8%.

Результати визначення літолітичної активності лікарських рослин, марени фарбувальної та пірію повзучого наведені на рисунках 1, 2, 3.

Результати визначення літолітичної активності плодів рослин обліпихи крушиновидної, горобини звичайної, суниці лісової та груши звичайної представлені на рисунках 4, 5, 6.

Результати експерименту, представлені на графіках нижче, свідчать, що найбільшою літолітичною активністю володіють пряно-ароматичні рослини. Лектиновмісний екстракт м'яти перцевої повністю розчиняв уратні камені за 10 діб експозиції. При цьому маса фосфатів зменшилась на 36%, а оксалатів на 48,8%. Лектиновмісний екстракт перцю чорного спричинив розчинення оксалатів, майже не впливаючи на урати і фосфати.

В той же час лектиновмісна витяжка з імбиру лікарського активно розчиняє фосфати, незначним чином впливаючи на оксалати та урати. Якщо екстраполювати дані отримані *in vitro* на організм людини то можна припустити, що для профілактики сечокам'яної хвороби доцільно вживати пряно-ароматичні рослини, як харчову добавку, роблячи акцент на м'яту, перець чи імбир в залежності від виду порушення обміну речовин.

Всі три види пряно-ароматичних рослин володіють лікарськими властивостями іншого характеру і широко використовуються в аюрведичній медицині [4].

Перець чорний корисний при тромбозі коронарних судин, полегшує епілептичні приступи, допомагає при рожистому запаленні, лікує гострий риніт, хронічний бронхіт [2].

Імбир використовують для лікування простудних захворювань та шлункових розладів, знімає болі в суглобах [3].

М'ята перцева має антибактеріальні та знеболювальні властивості, підсилює секрецію травних залоз, пригнічує процеси гниття і бродіння

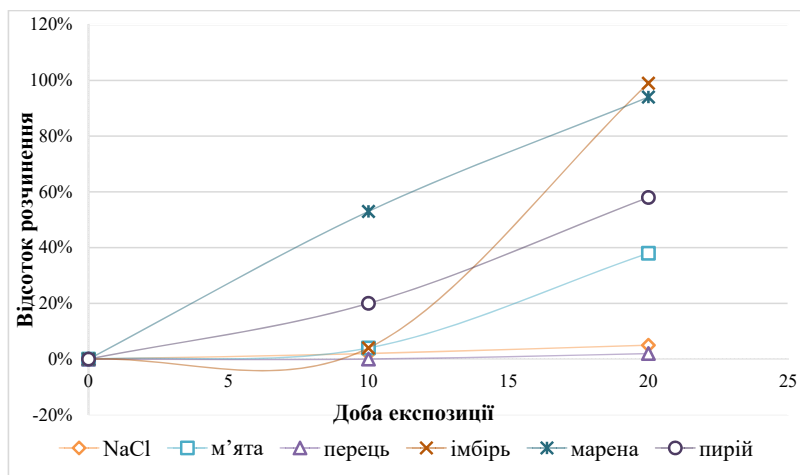


Рис. 1. Швидкість розчинення фосфатів в контролі та лектиновмісних екстрактах лікарських та пряно-ароматичних рослин

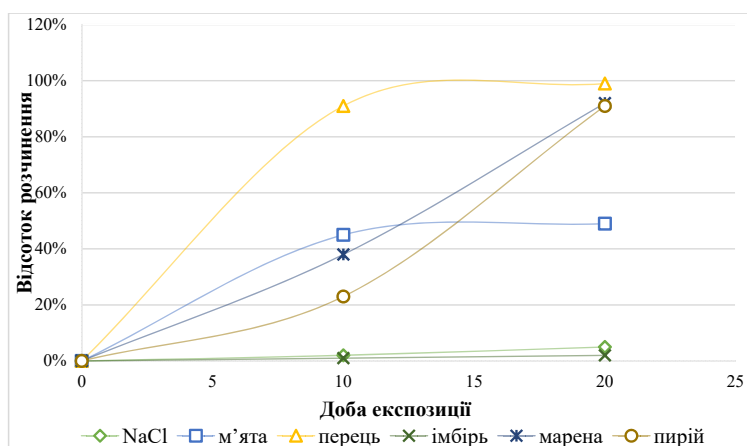


Рис. 2. Швидкість розчинення оксалатів в контролі та лектиновмісних екстрактах лікарських та пряно-ароматичних рослин

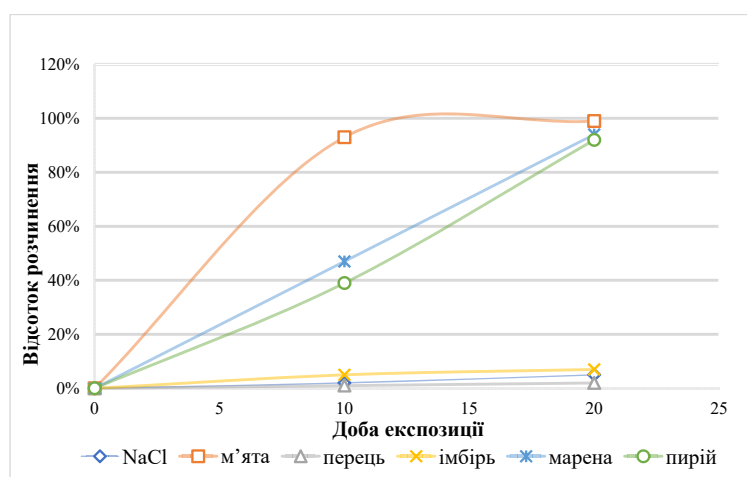


Рис. 3. Швидкість розчинення уратів в контролі та лектиновмісних екстрактах лікарських та пряно-ароматичних рослин

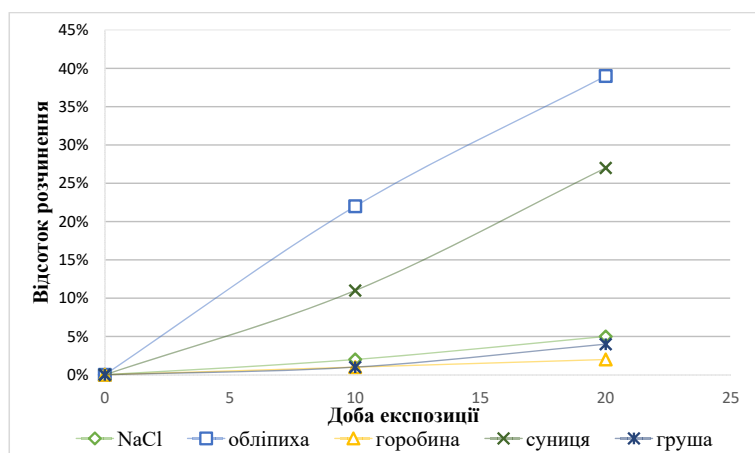


Рис. 4. Швидкість розчинення фосфатів в контролі та лектиновмісних екстрактах плодкових рослин

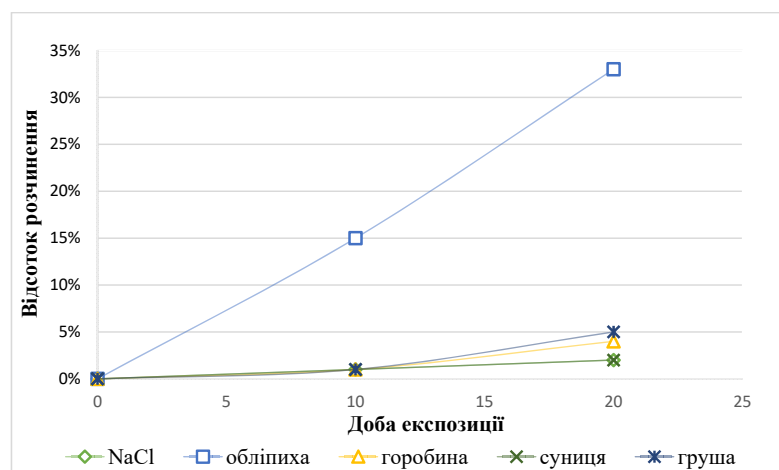


Рис. 5. Швидкість розчинення оксалатів в контролі та лектиновмісних екстрактах плодів рослин

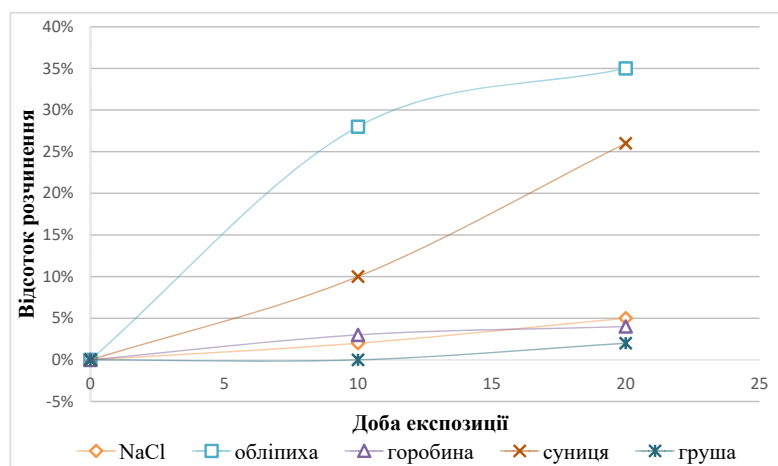


Рис. 6. Швидкість розчинення уратів в контролі та лектиновмісних екстрактах плодів рослин

в травному тракті, допомагає при безсонні та невротичних станах [4, 13].

Марена фарбувальна має універсальні літолітичні властивості, а сировину пирію повзучого доцільно додавати при наявності оксалатів та уратів [7].

Обліпіха містить багато поживних та біологічноактивних речовин: вітаміни, каротиноїди, поліфеноли, жирні кислоти та фітостероли. Обліпіха цінується за антиоксидантну, кардіопротекторну, антиатерогенну, протидіабетичну, гепатопротекторну, антиканцерогенну, імуномодулюючу, протівірусну, антибактеріальну, протизапальну та судинорелаксуючу дію [14, 17].

Листя та плоди суниці лісової традиційно використовувалися для лікування зовнішніх висипань, а також внутрішньо через її протизапальну дію та при шлунково-кишкових, серцево-судинних і сечовивідних захворюваннях [12].

Основними біологічно активними речовинами плодів горобини є фенольні сполуки, органічні кислоти, вуглеводи, вітаміни і терпеноїди, які зумовлюють їх сечогінну, жовчогінну, антиоксидантну, протизапальну, кровоспинну дію [6].

Pyrus communis L. завдяки вмісту активних біологічних сполук має антиоксидантну, антибактеріальну, сечогінну, антифунгіцидну здатність [11].

Аналіз літолітичної активності плодів рослин дозволяє зробити висновок, що серед всіх досліджуваних рослин плоди обліпіхи крушиновидної розчинюють всі досліджувані конкременти на 34÷39%.

Фосфати та урати також розчиняються лектиновмісним екстрактом плодів суниці лісової. Вплив з боку плодів груші та горобини виявився незначним.

Висновки. Проведене дослідження дозволяє зробити висновок, що прийом відвару марени фарбувальної на фоні харчування їжею з великою кількістю перцю чорного та м'яти перцевої може бути профілактичними засобами при оксалатонурії.

У випадку фосфатонурії доцільним є прийом чаю з марени фарбувальної та використання харчової добавки – імбир лікарський та плодів обліпихи

і суніці. Механізм впливу екстрактів рослинної сировини на зменшення маси конкрементів можна пов'язати з процесом утворення хелатних сполук з кальцієм. Хелатоутворюючою функцією можуть володіти поліфенольні сполуки.

Під час уратонурії виправданим є застосування чаю з марени фарбувальної на фоні харчування їжею з харчовою добавкою м'яти перцевої та плодів обліпихи та суніць.

Література:

1. Антонюк В. О. Лектини та їх сировинні джерела Львів: Кварт, 2005. 554 с.
2. Гарна С. В., Владимірова І. М., Бура Н. Б. *Сучасна фітотерапія: навчальний посібник*. 2016. 580 с.
3. Гродзінський А. М. Лікарські рослини: енциклопедичний довідник А.М. Гродзінський (ред.). Київ: «Українська Енциклопедія» ім. М. П. Бажана, Український виробничо-комерційний центр «Олімп». 1992. 442 с.
4. Даниленко Є. В., Постова К. Г., Мегалінська Г. П., Ткачук І. О., Білик Ж. І., Сікура А. Й. Вивчення літичної активності деяких пряно-ароматичних рослин як метод підвищення ефективності роботи гуртків валеології *Освіта та розвиток обдарованої особистості: щоквартальний науково-методичний журнал*. 2022. № 3. С. 95–100.
5. Мамчур Ф. І. Фітотерапія в урології. Київ: Здоров'я, 1991. 144 с.
6. Маркін О. М., Криворучко О. В. Визначення фенольних сполук у горобини плодах. *Медична та клінічна хімія*. 2020. № 3. С. 68–73. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2020.vi3.11536>
7. Мегалінська Г. П., Бартош Л. П., Панчук О. В. Шкала літичної активності деяких лікарських рослин. *Матеріали VI міжнародного симпозіуму «Освіта і здоров'я підростаючого покоління»*: Зб. наук. праць / За ред. Білик В.Г. Вип. 6. К.: Алатон, 2024. С. 123–125.
8. Мегалінська Г. П., Ільєнко К. П., Желтовська Н. І. Літолітична, антибактеріальна та цитостатична активність лектинів деяких лікарських рослин. *Природничі науки на межі століть: матеріали наук.-практ. конф.*, 23–25 бер. 2004 р. Ніжин, 2004. С. 64–65.
9. Пасечников С. П., Возіанов С. О., Лісовий В. М. Урологія: підручник для студентів вищих мед. навч. закладів. Вінниця: Нова книга, 2019. 423 с.
10. Черненко Д. В., Черненко В. В., Желтовська Н. І., Савчук В. Й. Calcium-oxalate nephrolithiasis and the bases of its metaphylaxis. *Health of Man*. 2018. С. 80–85. Doi 10.30841/2307-5090.1.2018.143876
11. Azzini E., Maiani G., Durazzo A., Foddai M.S., Intorre F., Venneria E., Forte V., Lucchetti S., Ambra R., Pastore G., Silveri D.D., Maiani G., Polito A.S. Giovanni Varieties (*Pyrus communis* L.): Antioxidant Properties and Phytochemical Characteristics. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019. 6714103. <https://doi.org/10.1155/2019/6714103>
12. Fierascu R. C., Temocico G., Fierascu I., Ortan A., Babeanu N. E. *Fragaria* Genus: Chemical Composition and Biological Activities. *Molecules*. 2020. Vol. 25 (3), 498. <https://doi.org/10.3390/molecules25030498>
13. Jamshed A., Jabeen, Q. Pharmacological evaluation of *Mentha piperita* against urolithiasis: an in vitro and in vivo study. *Dose-response: a publication of international hormesis society*, 2022. 20 (1). <https://doi.org/10.1177/15593258211073087>
14. Wang Z., Zhao F., Wei P., Chai X., Hou G., Meng Q. Phytochemistry, health benefits, and food applications of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.): A comprehensive review. *Frontiers in nutrition*, 2022. Vol. 9. 1036295. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1036295>
15. Wang M., Lai CH., Ji J. *et al.* Association of health-related quality of life with urinary tract infection among kidney stone formers. *Urolithiasis*. 2024. Vol. 52, 103. <https://doi.org/10.1007/s00240-024-01601-3>
16. Yachi L., Bennis S., Aliat Z., Cheikh A., Idrissi M., Draoui M., Bouatia M. In vitro litholytic activity of some medicinal plants on urinary stones. *African Journal of Urology*. 2018. 24. pp. 197–201. Doi. 10.1016/j.afju.2018.06.001
17. Zakynthinos G., Varzakas T. *Hippophae rhamnoides*: safety and nutrition. *Current Research in Nutrition and Food Science*. 2015. Vol. 3 (2), P. 89–97. doi: <http://dx.doi.org/10.12944/CRNFSJ.3.2.01>

UDC 543.33 + 004.032.26

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-16>

Yaroslava PUSHKAROVA

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Analytical, Physical and Colloid Chemistry, Bogomolets National Medical University, yaroslava.pushkarova@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9856-7846

Inara TYMCHENKO

5th Year Student at the Pharmaceutical Faculty, Bogomolets National Medical University, inaraakperova5@gmail.com

PREDICTION OF ORAL DRUG BIOAVAILABILITY BASED ON CHEMICAL STRUCTURE

Prediction of bioavailability is a crucial aspect of drug development and formulation design. **Aim.** To investigate the possibility of predicting the bioavailability of oral drug compounds based on molecular descriptors by means of feedforward neural network.

Materials and methods. Software ChemOffice 2020 was used for calculation molecular descriptors from the drug structures. Software Matlab R2022b was used for building the multivariate regression between molecular descriptors and bioavailability as well as feedforward neural network. For each of the 145 drug molecules 16 molecular descriptors were calculated. Of the 145 compounds, 10 were randomly selected for use as a test subset, 5 compounds – as a validation subset. The remaining 130 compounds were used to train feedforward neural network.

Results and discussion. It is established that there are 7 the most informativeness molecular descriptors for oral drug bioavailability prediction: molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, partition coefficient, Balaban index, molecular topological index, Wiener index (multiple coefficient of determination is equal to 0,3701). Optimal number of hidden neurons for effective realization feedforward neural network was found by experimental way and its equal to 16. Trained feedforward neural network with 16 hidden neurons was used for predicting bioavailability values for test and validation subsets.

Conclusions. Feedforward neural network is the effective tool for prediction of oral drug bioavailability based on chemical structure. This is evidenced by high values of determination coefficient between predicted bioavailability values and experimental bioavailability values for test and validation subsets (0,7084 and 0,8432, correspondingly). Obtained results can be useful at the stage of experiment planning or drug design.

Key words: chemometrics, drug design, molecular descriptor, multivariate regression, neural network, pharmacy.

Ярослава Пушкарьова, Інара Тимченко. ПРОГНОЗУВАННЯ БІОДОСТУПНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ НА ОСНОВІ ЇХ ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ

Прогноз біодоступності є важливим аспектом розробки лікарських засобів. **Мета.** Дослідити можливість прогнозування біодоступності лікарських речовин для перорального застосування на основі молекулярних дескрипторів за допомогою нейронної мережі прямого поширення сигналу.

Матеріали та методи. Розрахунок молекулярних дескрипторів був проведений із застосуванням програмного пакету ChemOffice 2020. Побудова множинної регресії між молекулярними дескрипторами та біодоступністю, а також реалізація нейронної мережі прямого поширення сигналу були здійснені із застосуванням програмного пакету Matlab R2022b. Для кожної з 145 молекул лікарських речовин було розраховано 16 молекулярних дескрипторів. Зі 145 досліджених сполук 10 були випадковим чином відібрані для використання в якості тестової вибірки, 5 сполук – в якості валідаційної вибірки, решта 130 сполук були використані для навчання нейронної мережі прямого поширення сигналу.

Результати та обговорення. Встановлено, що для прогнозування біодоступності лікарських речовин для перорального застосування найбільш інформативними та доцільними є 7 молекулярних дескрипторів: молекулярна маса, кількість акцепторів водневого зв'язку, кількість донорів водневого зв'язку, логарифмічний коефіцієнт розподілу між октанолом і водою, індекс Балабана, молекулярний топологічний індекс, індекс Вінера (множинний коефіцієнт детермінації дорівнює 0,3701). Оптимальна кількість прихованих нейронів для ефективною реалізації нейронної мережі прямого поширення сигналу була знайдена експериментальним шляхом і складає 16. Навчена нейронна мережа з 16 прихованими нейронами була використана для прогнозування значень біодоступності молекул лікарських речовин тестової та валідаційної вибірок.

Висновки. Нейронна мережа прямого поширення сигналу є ефективним інструментом для прогнозування біодоступності пероральних лікарських речовин на основі їх хімічної структури. Про це свідчать високі значення коефіцієнта детермінації між прогнозованими значеннями біодоступності та експериментальними значеннями біодоступності для тестової та валідаційної вибірок (0,7084 та 0,8432, відповідно). Отримані результати можуть бути корисними на етапі планування експерименту або розробки лікарських засобів.

Ключові слова: хемометрія, дизайн лікарських засобів, молекулярний дескриптор, множинна регресія, нейронна мережа, фармація.

Introduction. Prediction of bioavailability is a crucial aspect of drug development and formulation design. Bioavailability refers to the proportion of a drug that enters the systemic circulation in an active form after administration and is available to exert its therapeutic

effect. Accurate prediction can help optimize drug formulations, reduce development costs, and ensure therapeutic efficacy. Experimental methods for predicting bioavailability are often expensive, time-consuming, and resource-intensive. While they are critical

for validation and regulatory approval, their limitations have driven the adoption of complementary tools like machine learning models [6, 11].

Machine learning is revolutionizing the prediction of bioavailability by enabling faster, more accurate, and cost-effective assessments. Its ability to integrate and analyze complex datasets ensures better decision-making in drug development. As machine learning methods evolve, they promise to further enhance drug discovery, formulation design, and personalized medicine, making them indispensable tools in modern pharmaceutical science. Artificial neural networks are one specific type of machine learning algorithm inspired by the structure of the human brain. Neural networks are one of the most powerful tools for predictive modeling, pattern recognition, and complex data analysis. In the context of bioavailability prediction, neural networks are particularly effective at capturing nonlinear relationships and interactions between variables, which are common in pharmaceutical data [1, 2, 9].

Oral dosing is the most common method of drug administration because of its convenience, safety, and cost-effectiveness, that is why the authors pay attention on oral bioavailability.

Aim. To investigate the possibility of predicting the bioavailability of oral drug compounds based on molecular descriptors by means of feedforward neural network.

Materials and methods. Software ChemOffice 2020 was used for calculation molecular descriptors from the drug structures. Software Matlab R2022b was used for building the multivariate regression between molecular descriptors and bioavailability as well as feedforward neural network.

For each of the 145 drug molecules 16 molecular descriptors were calculated: molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, ovality, molar refractivity, partition coefficient logP, solubility logS, Balaban index, cluster count, molecular topological index, polar surface area, shape attribute, shape coefficient, sum of degrees, sum of valence degrees and Wiener index. Experimental values of bioavailability for all 145 compounds was taken from the literature [10]. Informativeness and effectiveness of different sets of molecular descriptors for drug bioavailability prediction was estimate by multiple regression.

Of the 145 compounds, 10 were randomly selected for use as a test subset, 5 compounds – as a validation subset. The remaining 130 compounds were used to train feedforward neural network.

Training parameters for creating the feedforward neural network: initialization method of the weights – Nguyen-Widrow algorithm, training method – Levenberg-Marquardt, performance – mean squared error, transfer function for hidden layer of neurons – tansig, transfer function for output layer of neurons – linear [4, 7].

Results and discussion. *Determination of required set of molecular descriptors for drug bioavailability prediction.*

Starting point for determination of required set of molecular descriptors for drug bioavailability prediction were four criteria of Lipinski's rule of five: molecular weight, partition coefficient, hydrogen bond acceptors and hydrogen bond donors [3]. To the specified starting set of descriptors, other descriptors were added one by one and their impact on the predictive value was evaluated.

Table 1 presents values of multiple coefficients of determination for regression between bioavailability and different sets of descriptors. One can see, that addition of Balaban index, molecular topological index and Wiener index to starting set of descriptors genuinely improves the regression model. It is shown that set of seven descriptors (molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, logP, Balaban index, molecular topological index, Wiener index) is best described the variability of the bioavailability ($R = 0,3701$). The equation for a multiple regression model using 7 above mentioned parameters is: bioavailability = $48,8405 + 0,05167 \cdot \text{molecular weight} + 0,08941 \cdot \text{hydrogen bond acceptors} - 1,8777 \cdot \text{hydrogen bond donors} + 4,5299 \cdot \text{logP} - 0,00001634 \cdot \text{Balaban index} - 0,0145 \cdot \text{molecular topological index} + 0,09957 \cdot \text{Wiener index}$.

Added variables as ovality, molar refractivity, logS, cluster count, polar surface area, shape attribute, shape coefficient, sum of degrees, sum of valence degrees to starting set of descriptors did not contribute meaningful predictive value. Addition of logS as eighth descriptor slightly increased multiple coefficient of determination, but not significant.

List of 145 drug molecules, their contribution between training, test and validation subsets, calculated values of molecular weight (1), hydrogen bond acceptors (2), hydrogen bond donors (3), logP (4), Balaban index (5), molecular topological index (6), Wiener index (7) are presented in Table 2.

Realization of feedforward neural network

A **feedforward neural network** is one of the simplest types of artificial neural networks. It consists of an input layer, one or more hidden layers, and an output layer, with connections that feed data forward from one layer to the next without cycles or loops [5, 8].

The **number of hidden neurons** in a neural network is a critical parameter that directly influences the model's ability to learn patterns and generalize from data. Choosing the right number of hidden neurons is essential for achieving a good balance between underfitting and overfitting. In this work the optimal number of hidden neurons was found by experimental way. Different number of hidden neurons (from 7 till 18) were checked to find their optimal number. The optimal

Table 1

**Values of multiple coefficient of determination for regression between bioavailability
and different sets of descriptors**

Set of descriptors	Multiple coefficient of determination (R)
molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, logP (starting set of descriptors)	0,2306
(molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, logP) + ovality	0,2312
(molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, logP) + molar refractivity	0,2502
(molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, logP) + logS	0,2664
(molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, logP) + Balaban index	0,3195
(molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, logP) + cluster count	0,2401
(molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, logP) + molecular topological index	0,3312
(molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, logP) + polar surface area	0,2399
(molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, logP) + shape attribute	0,2403
(molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, logP) + shape coefficient	0,2315
(molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, logP) + sum of degrees	0,2508
(molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, logP) + sum of valence degrees	0,2336
(molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, logP) + Wiener index	0,2967
(molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, logP) + Balaban index + molecular topological index	0,3321
(molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, logP) + Balaban index + molecular topological index + Wiener index	0,3701
(molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, logP) + Balaban index + molecular topological index + Wiener index + logS	0,3729

Table 2

List of drug molecules and calculated values of seven molecular descriptors

N	Drug molecule	Subset	Descriptor						
			1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Acetaminophen	Training	151,17	2	2	0,441	19887	1227	166
2	Acyclovir	Training	225,21	7	3	-1,622	81102	3053	453
3	Alendronate	Training	249,10	4	6	-2,802	101097	1756	281
4	Allopurinol	Training	136,11	4	2	-0,485	7659	777	105
5	Amiloride	Training	229,63	7	4	1,085	81960	2405	368
6	Aminoglutethimide	Training	232,28	3	2	1,308	97697	3596	484
7	Amlodipine	Training	408,88	5	2	1,840	981585	12808	1836
8	Amoxicillin	Training	365,40	5	4	0,045	518482	10602	1551
9	Ampicillin	Training	349,41	4	3	0,454	421931	9609	1365
10	Aspirin	Training	180,16	2	1	1,443	41162	1722	246
11	Atenolol	Training	266,34	4	3	0,460	317560	6458	890
12	Atropine	Training	289,38	3	1	1,802	229709	7230	959
13	Azathioprine	Training	277,26	7	1	0,720	133848	4562	676
14	Baclofen	Training	213,66	2	2	1,343	61670	2176	318
15	Bendrofluzide	Training	421,41	8	3	1,787	678665	11903	1752
16	Betamethasone	Training	392,47	6	3	1,143	573894	11755	1670
17	Bromocriptine	Training	654,61	7	3	3,464	3108999	42905	5950
18	Bumetanide	Training	364,42	5	3	2,594	619100	10536	1446
19	Captopril	Training	217,28	2	2	0,581	57629	2036	297
20	Carbamazepine	Training	236,27	1	1	2,321	93062	4074	521
21	Cephalexin	Training	347,39	4	3	0,008	427499	9735	1383

Continuation of table 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
22	Chlorothiazide	Training	295,71	5	2	-0,506	93124	3142	460
23	Chlortalidone	Training	338,76	4	3	1,318	249216	6678	952
24	Cimetidine	Training	252,34	6	3	1,140	190251	4813	664
25	Ciprofloxacin	Training	331,35	6	2	2,310	316562	8681	1234
26	Cladribine	Training	285,69	8	3	-0,065	132604	4399	671
27	Clindamycin	Training	424,98	6	4	1,611	919724	12601	1843
28	Clonazepam	Training	315,71	3	1	2,675	250800	6593	959
29	Clonidine	Training	230,09	3	2	2,796	41807	2106	301
30	Cloxacillin	Training	434,89	4	2	2,262	814301	15164	2212
31	Cyclophosphamide	Training	261,08	1	1	1,305	58317	1960	301
32	Cytarabine	Training	243,22	6	4	-2,977	100180	3266	496
33	Dexamethasone	Training	392,47	6	3	1,143	573894	11755	1670
34	Didanosine	Training	236,23	6	2	-0,103	80271	3497	502
35	Disopyramide	Training	339,48	3	1	3,496	588748	10646	1372
36	Doxapram	Training	378,52	3	0	3,598	632487	14095	1843
37	Doxepin	Training	279,38	2	0	3,983	210631	6973	882
38	Doxorubicin	Training	543,53	12	6	-0,381	2430223	29879	4392
39	Doxycycline	Training	444,44	9	6	-1,055	1037402	16076	2336
40	Enalapril	Training	376,45	4	2	2,046	989295	14260	1982
41	Ethinylloestradiol	Training	296,41	2	2	4,192	204957	7264	941
42	Etoposide	Training	588,56	12	3	1,102	2725244	36722	5464
43	Etidronate	Training	206,03	3	5	-2,297	29666	814	136
44	Famotidine	Training	337,44	7	4	-1,791	414469	7046	1046
45	Fluconazole	Training	306,28	9	1	0,290	261313	6772	1000
46	Furosemide	Training	330,74	5	3	1,220	286199	6372	939
47	Gabapentin	Training	171,24	2	2	1,327	27510	1432	193
48	Gemfibrozil	Training	250,34	2	1	3,305	226682	5262	705
49	Hydralazine	Training	160,18	4	2	0,671	18782	1417	182
50	Hydrochlorthiazide	Training	297,73	5	3	-0,429	93124	3142	460
51	Ibuprofen	Training	206,29	1	1	3,646	89861	3076	404
52	Idarubicin	Training	497,50	10	5	0,320	1684951	24694	3545
53	Indapamide	Training	365,83	4	2	2,188	416392	9719	1345
54	Irbesartan	Training	428,54	6	1	4,730	1188964	23576	3125
55	Isosorbide dinitrate	Training	236,14	4	0	0,130	80397	2542	449
56	Isosorbide mononitrate	Training	191,14	4	1	-0,840	28699	1461	239
57	Ketamine	Training	237,73	2	1	2,875	69755	2913	388
58	Ketoprofen	Training	254,29	2	1	3,224	181720	5402	724
59	Labetalol	Training	328,41	4	4	2,524	636957	11893	1607
60	Lansoprazole	Training	369,36	8	1	1,493	545169	10846	1631
61	Levodopa	Training	197,19	4	4	-1,757	62340	2160	321
62	Lisinopril	Training	405,50	5	4	1,141	1355521	16912	2362
63	Lorazepam	Training	321,16	3	2	3,479	196116	5637	819
64	Losartan	Training	422,92	7	2	4,846	1045260	19332	2665
65	Meperidine	Training	247,34	2	0	2,609	128001	4369	568
66	Mercaptopurine	Training	152,18	4	2	0,156	7868	798	108
67	Metformin	Training	129,17	5	4	0,607	13687	716	96
68	Methotrexate	Training	454,45	10	5	1,405	2190888	26126	3832
69	Methyldopa	Training	211,22	4	4	-1,632	83432	2552	374
70	Methylprednisolone	Training	374,48	5	3	1,507	498115	11202	1553
71	Metoclopramide	Training	299,80	4	2	1,852	357018	6445	902

Continuation of table 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
72	Metoprolol	Training	267,37	4	2	1,643	322987	6707	906
73	Metronidazole	Training	171,16	4	1	-0,123	27473	1288	193
74	Mexilitine	Training	179,26	2	1	2,081	42838	2034	256
75	Misoprostol	Training	382,54	4	2	3,449	1677329	16886	2331
76	Naloxone	Training	327,38	5	2	0,612	232022	7720	1047
77	Naltrexone	Training	341,41	5	2	0,705	252019	8803	1189
78	Nifedipine	Training	346,34	4	1	1,953	549472	8792	1280
79	Nimodipine	Training	418,45	5	1	2,667	1401983	15835	2290
80	Nitrazepam	Training	281,27	3	1	2,053	204937	6142	857
81	Nizatidine	Training	331,45	5	2	1,156	535958	8353	1227
82	Norfloxacin	Training	319,34	6	2	2,211	317490	7795	1116
83	Nortriptyline	Training	263,38	1	1	4,683	165063	6143	759
84	Omeprazole	Training	345,42	6	1	0,194	438619	10452	1419
85	Ondansetron	Training	293,37	4	0	2,508	217302	7706	997
86	Orciprenaline	Training	211,26	4	4	0,999	87750	2864	394
87	Oxprenolol	Training	265,35	4	2	2,036	297610	6263	834
88	Oxycodone	Training	315,37	5	1	0,306	186078	6673	907
89	Pamidronate	Training	235,07	4	6	-3,141	67926	1345	220
90	Pantoprazole	Training	383,37	9	1	0,117	650686	11929	1806
91	Pethidine	Training	247,34	2	0	2,609	128001	4369	568
92	Phenobarbitone	Training	232,24	3	2	1,327	92531	3322	458
93	Phenytoin	Training	252,27	2	2	2,252	121875	4679	617
94	Pindolol	Training	248,33	4	3	1,992	155129	5206	687
95	Pravastatin	Training	424,53	5	4	2,133	1592942	18188	2600
96	Prazosin	Training	383,41	8	1	1,312	754065	15647	2195
97	Primidone	Training	218,26	2	2	1,526	69194	2898	385
98	Procainamide	Training	235,33	3	2	1,328	176834	4715	618
99	Prochlorperazine	Training	373,94	3	0	4,544	427920	11513	1544
100	Promethazine	Training	284,42	2	0	4,371	162136	5850	744
101	Propylthiouracil	Training	170,23	1	1	0,477	18909	1161	158
102	Quinapril	Training	438,52	4	2	3,139	1650793	22541	3064
103	Quinine	Training	324,42	4	1	2,584	330149	9833	1286
104	Ranitidine	Training	314,40	5	2	1,301	535958	8479	1227
105	Ribavirin	Training	244,21	8	4	-2,875	103957	3311	515
106	Salicylic acid	Training	138,12	2	2	2,208	11308	822	114
107	Selegiline	Training	187,29	1	0	2,687	65396	2766	337
108	Simvastatin	Training	418,57	3	1	4,649	1159529	17942	2440
109	Sotalol	Training	272,36	4	3	1,079	226065	5254	706
110	Spironolactone	Training	416,58	3	0	3,390	601303	13884	1905
111	Sulfamethoxazole	Training	253,28	5	2	0,690	108079	3926	535
112	Sulfisoxazole	Training	267,30	5	2	0,913	138704	4543	614
113	Sumatriptan	Training	295,40	4	2	0,908	237792	6516	859
114	Tacrine	Training	198,27	2	1	2,205	41269	2657	326
115	Temazepam	Training	300,74	3	1	2,997	194836	5895	814
116	Terbutaline	Training	225,29	4	4	1,414	118746	3420	468
117	Testosterone	Training	288,43	2	1	3,535	160228	6172	802
118	Tetracycline	Training	444,44	9	6	-0,762	1043893	16144	2350
119	Theophylline	Training	180,17	4	1	-0,746	25429	1509	211
120	Timolol	Training	316,42	7	2	1,309	324259	7477	1063
121	Tolbutamide	Training	270,35	3	2	2,141	219163	5180	685

Continuation of table 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
122	Triamterene	Training	253,27	7	3	1,693	132417	5012	670
123	Trimipramine	Training	294,44	2	0	4,265	255824	7852	979
124	Trandolaprilat	Training	402,49	4	3	2,610	1041851	17000	2340
125	Tropisetron	Training	284,36	3	1	3,047	188872	7235	944
126	Valproic acid	Training	144,21	1	1	2,661	23285	1000	131
127	Verapamil	Training	454,61	6	0	4,665	2740315	27284	3698
128	Warfarin	Training	308,33	3	1	2,985	310959	8146	1092
129	Zalcitabine	Training	211,22	4	2	-1,394	58431	2583	369
130	Zidovudine	Training	267,25	6	2	-0,884	175676	4676	701
131	Amantadine	Test	151,25	1	1	2,236	8844	1067	124
132	Amiodarone	Test	645,32	4	0	7,861	1463147	21156	2897
133	Amitriptiline	Test	277,41	1	0	4,932	210631	7133	882
134	Chloramphenicol	Test	323,13	4	3	0,669	348207	5269	880
135	Chlordiazepoxide	Test	299,76	3	1	2,729	198023	6091	828
136	Diazepam	Test	284,74	2	0	2,921	158292	5393	726
137	Dolasetron	Test	324,38	4	1	2,217	303937	10213	1368
138	Ethambutol	Test	204,31	4	4	-0,360	138073	2798	383
139	Lamivudine	Test	229,25	4	2	-1,451	58431	2479	369
140	Lamotrigine	Test	256,09	5	2	3,876	74968	2813	417
141	Flunitrazepam	Validation	313,29	4	0	2,354	302738	7365	1063
142	Lidocaine	Validation	234,34	2	1	2,110	159216	4344	556
143	Ramipril	Validation	416,52	4	2	2,797	1210619	18583	2546
144	Morphine	Validation	285,34	4	2	0,775	123644	5332	712
145	Minocycline	Validation	457,48	9	5	0,110	1258222	18638	2672

number of hidden neurons provide the properly training of the artificial neural networks.

We have shown the graph of the network training performance versus the number of hidden neurons (Fig. 1). By concept of network training performance we mean determination coefficient between experimental and predicted bioavailability values for training subset. So, the optimal number of hidden neurons for

feedforward neural network is 16, because the maximum value of determination coefficient ($R = 0,3160$) is observed at this number of hidden neurons.

Trained feedforward neural network with 16 hidden neurons was used for predicting bioavailability values for test and validation subsets. Dependences of experimental bioavailability values on predicted bioavailability values for test and validation subsets

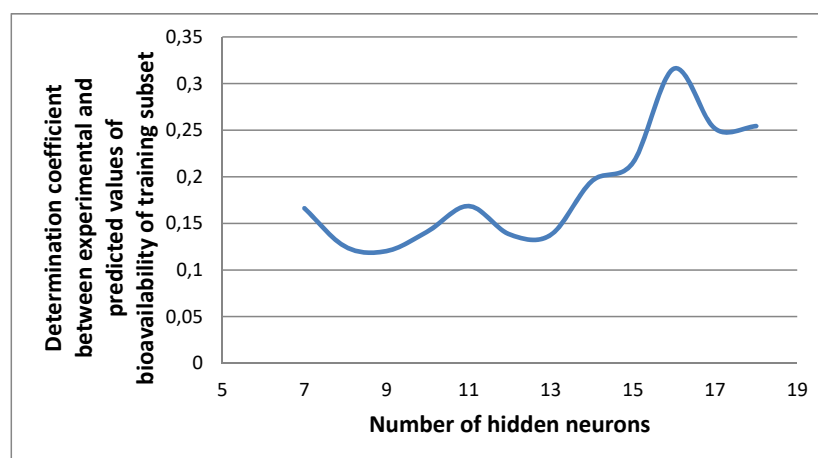


Fig. 1. Dependence of determination coefficient between experimental and predicted bioavailability values for training subset on the number of hidden neurons for feedforward neural network

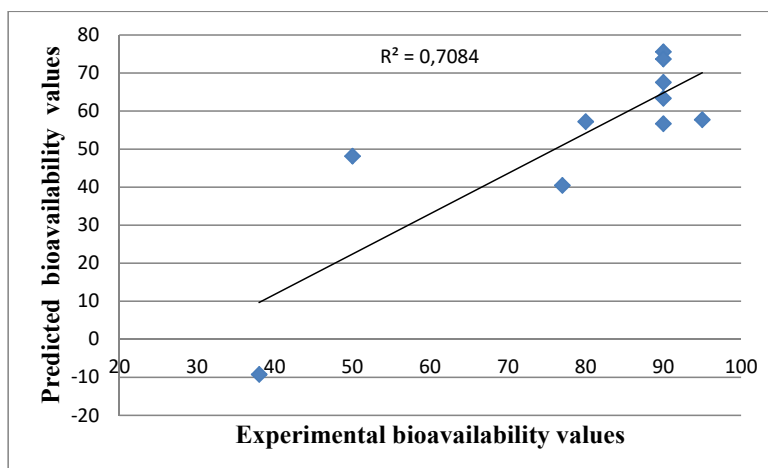


Fig. 2. Dependence of predicted bioavailability values on experimental bioavailability values for test subset

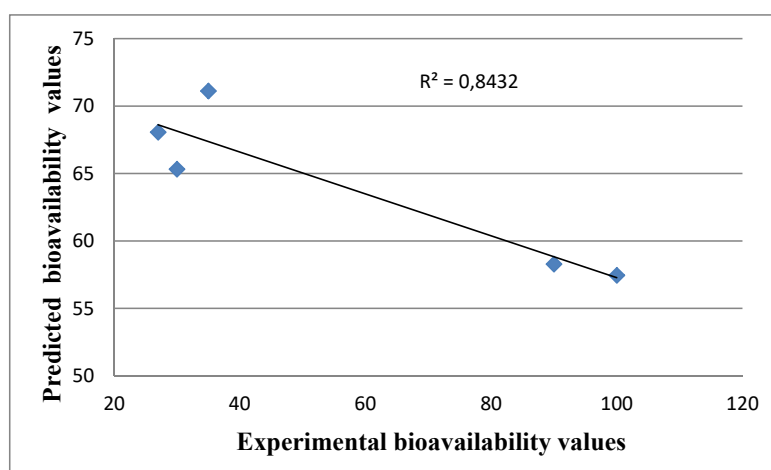


Fig. 3. Dependence of predicted bioavailability values on experimental bioavailability values for validation subset

are characterized by high values of determination coefficient – 0,7084 and 0,8432, correspondingly (Fig. 2, 3).

Conclusion. It is established that from 16 studied molecular descriptors just 7 are informativeness for oral drug bioavailability prediction. They are molecular weight, hydrogen bond acceptors, hydrogen bond donors, logP, Balaban index, molecular topological index, Wiener index. So, four criteria of Lipinski's rule were added with topological descriptors. We can conclude that topological descriptors are critical in understanding and predicting adsorption and permeation behaviors. They bridge molecular structure with functional

properties, enabling more efficient design and optimization in drug development.

Feedforward neural network is the effective tool for prediction of oral drug bioavailability based on chemical structure. This is evidenced by high values of determination coefficient between predicted bioavailability values and experimental bioavailability values for test and validation subsets (0,7084 and 0,8432, correspondingly). The created and trained neural network has been saved as software Matlab R2022b file (mat-file) and can be used for bioavailability prediction of new drug molecules. Obtained results can be useful at the stage of experiment planning or drug design.

Bibliography:

1. Пушкарьова Я. М., Калюженко А. В. Прогнозування ступеня небезпечності / ризику залишкових розчинників у лікарських засобах методами хемометрії. *Фармацевтичний часопис*. 2023. № 3. С. 16–25. DOI: 10.11603/2312-0967.2023.3.13985.

2. Феденько С., Волошенюк Т., Різак Г. Аналіз впливу інноваційних технологій на розвиток фармацевтичного ринку в Україні. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 2024. Випуск 2 (16). С. 106–110. DOI: 10.32689/2663-0672-2024-2-17.
3. Chagas C. M., Moss S., Alisaraie L. Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018. Vol. 549, no. 1–2. P. 133–149. DOI: 10.1016/j.ij-pharm.2018.07.046.
4. Guha S., Jana R. K., Sanyal M. K. Artificial Neural Network approaches for disaster management: A literature review (2010–2021). *International Journal of Disaster Risk Reduction*. 2022. Vol. 81. P. 103276. DOI: 10.1016/j.ijdrr.2022.103276.
5. Houssein E. H., Hosney M. E., Emam M. M., Oliva D., Younis E. M., Ali A. A., Mohamed W. M. Optimizing feedforward neural networks using a modified weighted mean of vectors: Case study chemical datasets. *Swarm and Evolutionary Computation*. 2024. Vol. 89. P. 101656. DOI: 10.1016/j.swevo.2024.101656.
6. Ma L., Yan Y., Dai S., Shao D., Yi S., Wang J., ... Yan, J. Research on prediction of human oral bioavailability of drugs based on improved deep forest. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 2024. Vol. 133. P. 108851. DOI: 10.1016/j.jmgm.2024.108851.
7. Mumali F. Artificial neural network-based decision support systems in manufacturing processes: A systematic literature review. *Computers & Industrial Engineering*. 2022. Vol. 165. P. 107964. DOI: 10.1016/j.cie.2022.107964.
8. Mutihac L., Mutihac R. Mining in chemometrics. *Analytica Chimica Acta*. 2008. Vol. 612, no. 1. P. 1–18. DOI: 10.1016/j.aca.2008.02.025.
9. Pushkarova Y., Zaitseva G., Saker M. A. Prediction of Toxicity of Phenols Using Artificial Neural Networks. *12th International Conference on Advanced Computer Information Technologies (ACIT)*, Slovakia, 26–28 September 2022. 2022. DOI: 10.1109/acit54803.2022.9913174.
10. Turner J. V., Glass B. D., Agatonovic-Kustrin S. Prediction of drug bioavailability based on molecular structure. *Analytica Chimica Acta*. 2003. Vol. 485, no. 1. P. 89–102. DOI: 10.1016/s0003-2670(03)00406-9.
11. Yang Q., Fan L., Hao E., Hou X., Deng J., Xia Z., Du Z. Construction of An Oral Bioavailability Prediction Model Based on Machine Learning for Evaluating Molecular Modifications. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024. Vol. 113. P. 1155–1167. DOI: 10.1016/j.xphs.2024.02.026.

НАУКОВЕ ВИДАННЯ

**СУЧАСНА МЕДИЦИНА,
ФАРМАЦІЯ ТА ПСИХОЛОГІЧНЕ ЗДОРОВ'Я**

**MODERN MEDICINE, PHARMACY
AND PSYCHOLOGICAL HEALTH**

**ВИПУСК 4 (18)
ISSUE 4 (18)**

2024

*Коректура
Ірина Чудеснова*

*Комп'ютерна верстка
Вікторія Гайдабрус*

Підписано до друку: 27.12.2024. Формат 60x84/8. Гарнітура Cambria.
Папір офсет. Цифровий друк. Ум.-друк. арк. 13,02. Замов. № 1224/821. Наклад 300 прим.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»
65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглєзі, 6/1
Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.