

Міністерство охорони здоров'я України  
Буковинський державний медичний університет

# **БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК**

DOI: 10.24061/2413-0737.28.3

Український науково-практичний журнал

Заснований у лютому 1997 року

Видається 4 рази на рік

*Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar (США), Index Copernicus International (Польща), Scientific Indexing Services (США), Infobase Index (Індія), Ukrainian research & Academy Network (URAN), НБУ ім. Вернадського, "Джерело"*

## **ТОМ 28, № 3 (111)**

---

# **2024**

**Редакційна колегія:**

головний редактор Геруш І.В.,  
Беліков О.Б., Боднар О.Б., Бойчук Т.М., Ванчуляк О.Я.,  
Гринчук Ф.В., Давиденко І.С., Іващук О.І., Ілащук Т.О.,  
Коваль Г.Д., Колоскова О.К.,  
Кривецький В.В. (заступник головного редактора),  
Максим'юк В.В., Пашковська Н.В.,  
Проняєв Д.В. (відповідальний секретар), Сидорчук Л.П.,  
Сокольник С.В., Ташук В.К., Ткачук С.С.,  
Федів О.І., Цигикало О.В., Шкварковський І.В.

Чернівці: БДМУ, 2024

Редакційна рада:  
К.М. Амосова (Київ), В.В. Бойко (Харків),  
А.І. Гоженко (Одеса), В.М. Запорожан (Одеса),  
В.М. Коваленко (Київ), З.М. Митник (Київ),  
В.І. Паньків (Київ), В.П. Черних (Харків),  
Герхард Дамман (Швейцарія),  
Збігнев Копанські (Польща),  
Дірк Брутцерт (Бельгія),  
Раду Крістіан Дабіша (Румунія),  
Віктор Ботнару (Молдова), І.М. Катеренюк (Молдова),  
Наталія Мельник (Чехія)

Рекомендовано до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням вченої ради  
Буковинського державного медичного університету  
(протокол № 2 від 26.09.2024 року)

Буковинський медичний вісник  
(Бук. мед. вісник)  
Bukovinian Medical Herald  
(Buk. Med. Herald) – науково-практичний  
журнал, що рецензується заснований у лютому  
1997 р. Видається 4 рази на рік.  
Мова видання: українська, англійська.  
Сфера розповсюдження загальнодержавна,  
зарубіжна. Свідоцтво про державну  
реєстрацію: серія КВ №15684-4156 ПР  
від 21.09.2009. Наказом Міністерства освіти і  
науки України від 17 березня 2020 року № 409  
журнал “Буковинський медичний вісник”  
включено до категорії "Б" (медичні  
спеціальності – 222) переліку наукових  
фахових видань України

Витяг з реєстру суб'єктів у сфері медіа –  
реєстрантів, виданий Буковинському  
державному медичному університету,  
м. Чернівці, код ЕДРОПУ 02010971.  
Ідентифікатор медіа R30-03255. Назва  
медіа «Буковинський медичний вісник»  
«Bukovinian Medical Herald». Рішення  
Національної ради України з питань  
телебачення і радіомовлення про  
реєстрацію від 28.03.2024 № 1037.  
Адреса редакції: 58002, м. Чернівці,  
пл. Театральна, 2  
Тел.: (0372) 55-37-54, 52-39-63  
Факс: (0372) 55-37-54  
e-mail: bmh@bsmu.edu.ua  
Адреса електронної версії журналу в  
Internet: <http://e-bmv.bsmu.edu.ua/>

## ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ МЕТОДОМ ПОЛЯРИЗАЦІЙНОГО КАРТОГРАФУВАННЯ ТА СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ МАП АЗИМУТА ПОЛЯРИЗАЦІЇ ЦИФРОВИХ МІКРОСКОПІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ ФАЦІЙ КРОВІ

О.В. Білокий<sup>1</sup>, О.Г. Ушенко<sup>2</sup>, В.В. Білокий<sup>1</sup>, Ю.Я. Томка<sup>2</sup>, В.М. Склярчук

<sup>1</sup> Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

<sup>2</sup> Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, м. Чернівці, Україна

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, вузловий зоб, аутоімунний тиреоїдит, папілярний рак, поляриметрія.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 3-8.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.1

E-mail:

slava.bilookyi@bsmu.edu.ua

**Резюме. Вступ.** Значним прогресом у галузі біомедичної поляриметричної діагностики стала розробка методів матриці Мюллера, що призвело до створення окремої галузі Мюллерової матричної мікроскопії. Створення нових, добре відтворюваних і більш точних методів лазерної поляриметрії залишається дуже актуальним.

**Мета дослідження** - встановлення нових об'єктивних критеріїв (маркерів) малоінвазивної диференціальної діагностики патології щитоподібної залози за допомогою поляризаційно-інтерференційного картографування.

**Матеріал і методи.** Досліджувалися чотири групи донорів і хворих пацієнтів: 1. Контрольна група 1 – здорові донори (51 пацієнт). 2. Дослідна група 2 – пацієнти з вузловим зобом (51 пацієнт). 3. Дослідна група 3 – пацієнти з аутоімунним тиреоїдитом (51 пацієнт). 4. Дослідна група 4 – пацієнти з папілярним раком (51 пацієнт). Об'єктами дослідження слугували дегідратовані півки (фації) крові.

**Результати дослідження.** Аналіз результатів статистичного аналізу інтегральних мап азимута поляризації цифрових мікроскопічних зображень фацій крові контрольної та сукупності дослідних груп виявив: послідовне зростання середньостатистичної в межах окремих репрезентативних вибірок величини середнього  $\langle SM \rangle_1$  розподілів  $\alpha(m,n)$  від 0,73 до 1,14; міжгрупові відмінності  $\langle SM \rangle_1$  ( $\alpha$ ) виявилися статистично достовірними на рівні  $p_{ik} \leq 0,05$ ; величина дисперсії  $\langle SM \rangle_2$  розподілів  $\alpha(m,n)$  коливається в межах від 0,43 до 0,61 і є статистично достовірною лише для виявлення патології [ $p_{(12;13;14)} \leq 0,05$ ], а не її диференціації [ $p_{(23;24;34)} > 0,05$ ]. Максимальну чутливість до міжгрупових змін статистичної структури мап азимута поляризації статистичних моментів вищих порядків, які характеризують асиметрію та ексцес розподілів випадкових значень кута повороту площини поляризації лазерного випромінювання в точках цифрових мікроскопічних зображень. Асиметрія  $\langle SM \rangle_3$  ( $\alpha$ ) статистично достовірно [ $p_{(12;13;14)} \leq 0,001$ ;  $p_{(23;24;34)} \leq 0,05$ ] змінюється в межах від 0,39 до 0,67. Ексцес  $\langle SM \rangle_4$  ( $\alpha$ ) статистично достовірно ( $p_{ik} \leq 0,001$ ) змінюється в межах від 0,53 до 0,89.

**Висновок.** Результати інформаційного аналізу даних методу поляризаційно-інтерференційного картографування з цифровим голографічним відтворенням поширових мап азимутів поляризації цифрових мікроскопічних зображень фацій крові виявили підвищення чутливості даного методу до значимого рівня (~91%-93%).

## DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF THYROID GLAND PATHOLOGY USING POLARIZATION MAPPING AND STATISTICAL ANALYSIS OF POLARIZATION AZIMUTH MAPS OF DIGITAL MICROSCOPIC IMAGES OF BLOOD FACES

O. Bilookyi, O. Ushenko, V. Bilookyi, Yu. Tomka, V. Sklyarchuk

**Key words:** thyroid gland, nodular goiter, autoimmune thyroiditis, papillary cancer, polarimetry.

**Resume. Introduction.** The development of Mueller matrix method was a significant advance in biomedical polarimetric diagnostics, leading to the creation of a separate field of Mueller matrix microscopy. The creation of new, well-reproducible, and more accurate methods of laser polarimetry remains very relevant.

## Оригінальні дослідження

*Bukovinian Medical Herald.*

2024. V. 28, № 3 (111). P. 3-8.

**Aim.** This study aims to establish new objective criteria (markers) for minimally invasive differential diagnosis of thyroid pathology using polarization-interference mapping.

**Material and methods.** Four groups of donors and sick patients were studied: 1. Control group 1 - healthy donors (51 patients). 2. Research group 2 – patients with nodular goiter (51 patients). 3. Research group 3 – patients with autoimmune thyroiditis (51 patients). 4. Research group 4 – patients with papillary cancer (51 patients). Dehydrated films (facies) of blood served as the objects of the study.

**Research results.** The analysis of the results of the statistical analysis of the integral maps of the polarization azimuth of the digital microscopic images of the blood facies of the control and the totality of the experimental groups revealed:

Consistent growth of the statistical average within individual representative samples of the average  $\langle SM \rangle_1$  distribution  $\alpha(m,n)$  from 0.73 to 1.14.

Intergroup differences  $\langle SM \rangle_1$  ( $\alpha$ ) were statistically significant at the  $p_{ik} \leq 0.05$  level.

The value of variance  $\langle SM \rangle_2$  of distributions  $\alpha(m,n)$  ranges from 0.43 to 0.61 and is statistically significant only for detecting pathology [ $p_{(12;13;14)} \leq 0.05$ ], not its differentiation [ $p_{(23;24;34)} > 0.05$ ].

The maximum sensitivity to intergroup changes in the statistical structure of azimuth polarization maps of statistical moments of higher orders, which characterize the asymmetry and excess of distributions of random values of the angle of rotation of the polarization plane of laser radiation in the points of digital microscopic images. Asymmetry  $\langle SM \rangle_3$  ( $\alpha$ ) varies statistically significantly [ $p_{(12;13;14)} \leq 0.001$ ;  $p_{(23;24;34)} \leq 0.05$ ] from 0.39 to 0.67.

The kurtosis  $\langle SM \rangle_4$  ( $\alpha$ ) varies statistically significantly ( $p_{ik} \leq 0.001$ ) from 0.53 to 0.89.

**Conclusion.** The results of information analysis of the data of the method of polarization-interference mapping with digital holographic reproduction of layer-by-layer maps of polarization azimuths of digital microscopic images of blood facies revealed an increase in the sensitivity of this method to a significant level (~91%-93%).

**Вступ.** Поляриметричні дослідження виокремилися як окремий напрям у галузі оптичного аналізу біологічних тканин. Аналіз поляризаційних характеристик розсіяного випромінювання дозволяє отримати якісно нове уявлення про морфологічний та фізіологічний стан біологічних тканин [1,2,3].

Значним прогресом у галузі біомедичної поляриметричної діагностики стала розробка методів матриці Мюллера, що призвело до створення окремої галузі Мюллерової матричної мікроскопії (МММ) [4-6].

Разом з тим, основним інформаційним обмеженням поляриметричного картування є залежність експериментальних даних від ступеня деполаризації лазерного випромінювання, яка спотворює зв'язки між мікроскопічними зображеннями і морфологічними параметрами біологічних шарів [7-9]. Тому створення нових, добре відтворюваних і більш точних методів лазерної поляриметрії залишається дуже актуальним.

В основу модельного аналізу оптичних властивостей полікристалічних плівок крові щитоподібної залози нами покладено результати групи професора Олександра Ушенка [2]. Головна ідея цих досліджень полягає в тому, що процес зневоднення (дегідратації) плівок крові призводить шляхом природньої молекулярної самозборки протеїнових молекул до формування полікристалічних

надмолекулярних альбумін-глобулінових мереж оптично анізотропної фації.

Наведені модельні уявлення про оптичні властивості фації крові щитоподібної залози складають фундаментальні підвалини нашого дослідження. В його основу покладено ідею пошуку і діагностичного використання сукупності взаємозв'язків між структурою мап азимута поляризації цифрових мікроскопічних зображень фацій крові та наступними патологічними станами:

- вузловий зоб – зростання оптичної активності хіральных молекулярних теріоглобулінових білкових комплексів за рахунок збільшення фолікул та формування полікристалічного структурного двопронезаломлення за рахунок вузлового розростання сполучної тканини;

- аутоімунний тиреоїдит – за рахунок плоскоклітинної метаплазії фолікулярних клітин, збільшення їх розмірів формуються співрозмірні прояви оптичної активності хіральных теріоглобулінових білкових молекулярних комплексів та зростання рівня полікристалічного структурного двопронезаломлення внаслідок формування мережі фіброзних тяжів;

- папілярний рак – переважний вплив структурного двопронезаломлення за рахунок гіперплазії у вигляді довгастих папілярних утворень на тлі певного



зменшення оптичної активності внаслідок руйнації хіральных теріоглобулінових білкових молекулярних комплексів [10].

**Мета дослідження** – встановлення нових об'єктивних критеріїв (маркерів) малоінвазивної диференціальної діагностики патології щитоподібної залози за допомогою поляризаційно-інтерференційного картографування.

**Матеріал і методи** Методологія поляризаційно-інтерференційного методу полягає у використанні платформи оптичного лазерного поляризаційно-модифікованого інтерферометра. Тут за допомогою 50% світлоподільника розділяють лазерний промінь на два пучки – опромінюючий і опорний. За допомогою систем “лінійний поляризатор-чвертьхвильова пластинка” формують циркулярно поляризовані стани опромінюючого і опорного когерентних лазерних пучків. Обертальним дзеркалом спрямовують циркулярно поляризований опромінюючий пучок на досліджуваній препарат щитоподібної залози.

Поляризаційно промодульоване зображення препарату мікрооб'єктивом проєктується в площину світлочутливих пікселів цифрової камери. Другим обертаючим дзеркалом спрямовують циркулярно поляризовану опорну когерентну хвилю в площину мікроскопічного зображення досліджуваного препарату. У результаті формується поляризаційно-інтерференційна картина мікроскопічного зображення. Така картина поляризаційно фільтрується лінійним аналізатором, вісь пропускання якого послідовно орієнтується відносно площини падіння на кути  $0$  і  $\pi/2$ . Одержані поляризаційно відфільтровані інтерференційні картини реєструється сукупністю пікселів цифрової CCD камери. Цифрові поляризаційно-інтерференційні розподіли накопичується в інтерфейсі блоку комп'ютерного аналізу. На цій основі обчислюються пошарові мапи азимута поляризації мікроскопічного зображення фації крові.

Коротка характеристика груп хворих і об'єктів дослідження. Досліджувалися чотири групи донорів і хворих пацієнтів:

Контрольна група 1 – здорові донори (51 пацієнт).

Дослідна група 2 – пацієнти з вузловим зобом (51 пацієнт).

Дослідна група 3 – пацієнти з аутоімунним тиреоїдитом (51 пацієнт).

Дослідна група 4 – пацієнти з папілярним раком (51 пацієнт).

Об'єктами дослідження слугували дегідратовані плівки (фації) крові.

У таблиці 1 представлені оптико-геометричні параметри об'єктів дослідження.

Таблиця 1

**Оптико-геометричні параметри фації крові**

Фації крові	
Геометрична товщина, $d, \mu m$	$25 \pm 0,33$
Коефіцієнт ослаблення, $\tau$	$0,18 \pm 0,04$
Ступінь деполіризації, $\Delta, \%$	25-32

**Результати дослідження та їх обговорення.** На серії фрагментів рис. 1 представлені результати експериментального вимірювання методом поляризаційного картографування інтегральних мап (фрагменти (1)) і гістограм (фрагменти (2)) координатних розподілів  $((m, n))$  випадкових значень величини азимута поляризації  $\alpha(m, n)$  сукупності пікселів цифрових мікроскопічних зображень експериментальних зразків фацій крові донорів (контрольна група 1) і пацієнтів з різною патологією щитоподібної залози (дослідні групи 2-4).

З аналізу одержаних даних виявлено наявність поляризаційної структурності азимутів поляризації цифрових мікроскопічних зображень зразків фацій крові всіх досліджених груп здорових донорів і хворих пацієнтів (рис. 1, фрагменти (1)).

Усі поляризаційні мапи  $\alpha(m, n)$  являють собою координатно-неоднорідні розподіли величини азимута лазерних електромагнітних коливань і топографічно сформовані поляризаційними доменами різної форми та геометричного масштабу.

Кількісно даний результат ілюструють гістограми (рис. 1, фрагменти (2)) розподілів випадкових значень величини азимута  $\alpha$  поляризації у точках  $(m, n)$  цифрових мікроскопічних зображень.

Для кожного типу зразків фацій крові гістограми володіють значним діапазоном зміни випадкових значень величини азимута  $\alpha$  поляризації ( $0 \leq \alpha \leq \pi$ ) та індивідуально локалізованими екстремумами  $\alpha_{max}$ .

Міжгруповий порівняльний аналіз координатної та ймовірнісної структури мап азимута поляризації експериментальних зразків фацій крові виявив тенденцію послідовного від контрольної групи 1 до дослідних груп 2 (вузловий зоб), 3 (аутоімунний тиреоїдит) і 4 (папілярний рак) зростання оптичної активності надмолекулярних полікристалічних мереж.

На даний факт вказує послідовне “зміщення” в бік більших значень основних екстремумів гістограм розподілів випадкових величин азимута поляризації цифрових мікроскопічних зображень фацій крові з усіх груп (рис.1, фрагменти (2)).

Кількісно виявлений сценарій патологічних змін полікристалічної структури надмолекулярних мереж фацій крові ілюструють результати статистичного аналізу, які представлені в таблиці 2.

Аналіз результатів статистичного аналізу інтегральних мап азимута поляризації цифрових мікроскопічних зображень фацій крові контрольної та сукупності дослідних груп виявив:

- Послідовне зростання середньостатистичної в межах окремих репрезентативних вибірок величини середнього  $SM_1$  розподілів  $\alpha(m, n)$  від 0,73 до 1,14.
- Міжгрупові відмінності  $SM_1(\alpha)$  виявилися статистично достовірними на рівні  $p_{ik} \leq 0,05$ .
- Величина дисперсії  $SM_2$  розподілів  $\alpha(m, n)$  коливається в межах від 0,43 до 0,61 і є статистично достовірною лише для виявлення патології ( $p_{12;13;14} \leq 0,05$ ), а не її диференціації ( $p_{23;24;34} > 0,05$ ).
- Максимальну чутливість до міжгрупових змін

Оригінальні дослідження

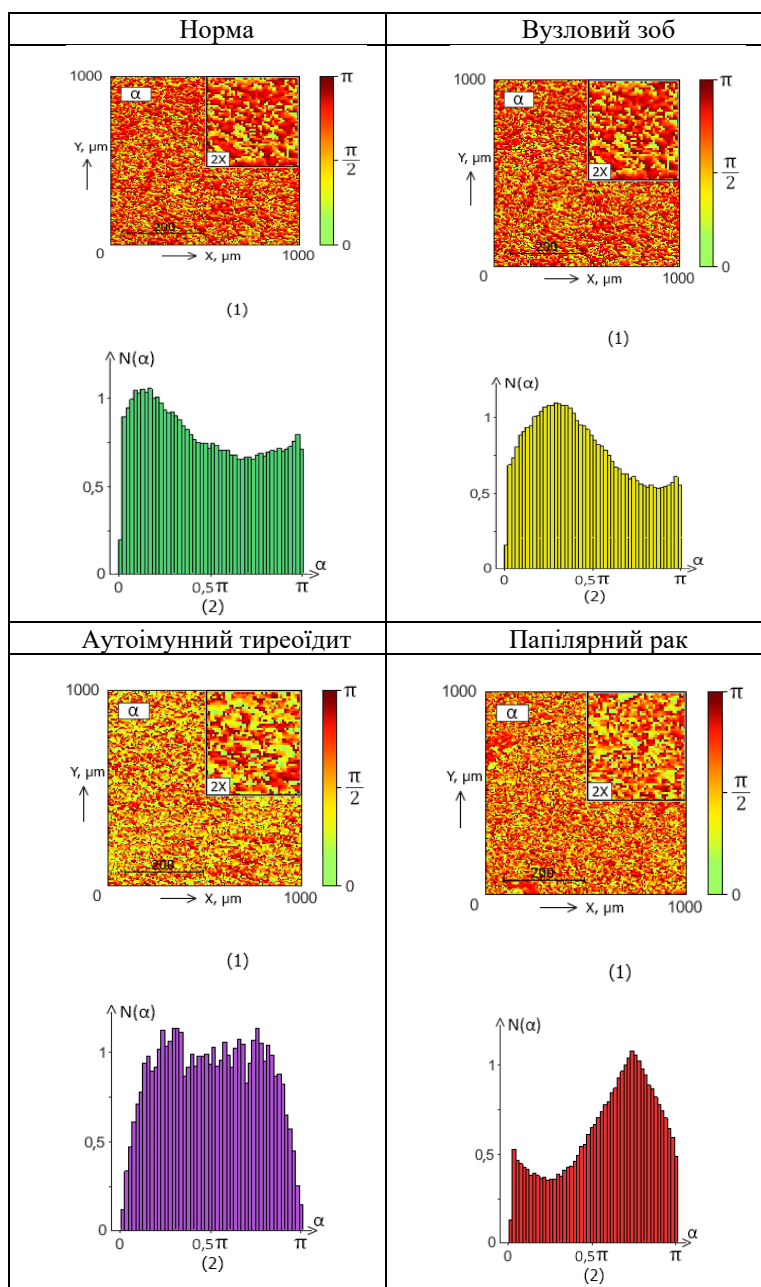


Рис. 1. Поляризаційні мапи  $\alpha(t, n)$  (фрагменти (1)) і гістограми (фрагменти (2)) розподілів величини азимута поляризації цифрових мікроскопічних зображень фації крові донорів і хворих пацієнтів з дослідних груп

Таблиця 2

Статистичні параметри мап азимута поляризації цифрових мікроскопічних зображень фації крові донорів і пацієнтів з різною патологією щитоподібної залози

Група	Група 1 (51 зразок)	Група 2 (51 зразок)	Група 3 (51 зразок)	Група 4 (51 зразок)
Середнє, $SM_1$	$0,73 \pm 0,019$	$0,88 \pm 0,042$	$0,94 \pm 0,065$	$1,14 \pm 0,088$
$p_{ik}$	$p_{12;13;14} \leq 0,05; p_{23;24} \leq 0,05; p_{34} \leq 0,05$			
Дисперсія, $SM_2$	$0,43 \pm 0,023$	$0,49 \pm 0,029$	$0,55 \pm 0,036$	$0,61 \pm 0,041$
$p_{ik}$	$p_{12;13;14} \leq 0,05; p_{23;24} > 0,05; p_{34} > 0,05$			
Асиметрія, $SM_3$	$0,67 \pm 0,038$	$0,58 \pm 0,033$	$0,49 \pm 0,024$	$0,39 \pm 0,018$
$p_{ik}$	$p_{12;13;14} \leq 0,001; p_{23;24} \leq 0,05; p_{34} \leq 0,05$			
Ексцес, $SM_4$	$0,89 \pm 0,052$	$0,71 \pm 0,038$	$0,62 \pm 0,029$	$0,53 \pm 0,021$
$p_{ik}$	$p_{12;13;14} \leq 0,001; p_{23;24} \leq 0,001; p_{34} \leq 0,001$			

статистичної структури мап азимута поляризації статистичних моментів вищих порядків, які характеризують асиметрію та ексцес розподілів випадкових значень кута повороту площини поляризації лазерного випромінювання в точках цифрових мікроскопічних зображень.

- Асиметрія  $SM_3(\alpha)$  статистично достовірно ( $p_{12;13;14} \leq 0,001$ ;  $p_{23;24;34} \leq 0,05$ ) змінюється в межах від 0,39 до 0,67.

- Ексцес  $SM_4(\alpha)$  статистично достовірно ( $p_{ik} \leq 0,001$ ) змінюється в межах від 0,53 до 0,89.

З біофізичної точки зору одержані результати добре корелюють із наведеними модельними уявленнями і прогностичними сценаріями патологічних змін полікристалічної структури надмолекулярних мереж фацій крові донорів і пацієнтів з різних дослідних груп.

Відомим фактом є зростання концентрації глобулінових комплексів у крові за наявності патологічних станів. У свою чергу, оптично активні формени елементи та глобулінові білкові комплекси формують координатно розподілені ( $m \times n$  – сукупність пікселів цифрової камери) повороти площини поляризації  $\alpha$  або мапи азимута поляризації  $\alpha(m, n)$ . Тому, із наростанням концентрації хіральных оптично активних структур (“норма – вузловий зоб – аутоімунний тиреоїдит – папілярний рак”) зростає середнє і дисперсія розподілів азимута поляризації  $\alpha(m, n)$ . Проте динаміка зміни статистичних моментів 1-го і 2-го порядків виявилася незначною – міжгрупові відмінності між їх величинами не перевищують 45 - 55%. Значно більш чутливою виявилася динаміка змін статистичних моментів 3-го і 4-го порядків, міжгрупові відмінності між якими досягають 80 – 90%.

У таблиці 3 наведено величини збалансованої точності диференціальної діагностики патологій щитоподібної залози за статистичним аналізом мап азимута поляризації цифрових мікроскопічних зображень фацій крові здорових донорів і пацієнтів з вузловим зобом, хворих на аутоімунний тиреоїдит і хворих на папілярний рак щитоподібної залози.

Тут  $a$  – загальна кількість правильних результатів ( $A + B$ ) серед всіх зразків відповідно до контрольної групи 1 і послідовно до дослідних груп 2 (вузловий зоб), 3 (аутоімунний тиреоїдит) і 4 (папілярний рак);

$b$  – загальна кількість хибних результатів ( $N + H$ ) серед усіх зразків відповідно до контрольної групи 1 і послідовно до дослідних груп 2; 3 і 4.

Дані інформаційного аналізу виявили найбільш оптимальним маркери методу інтегрального картографування мап азимутів поляризації цифрових мікроскопічних зображень фацій крові і продемонстрували наступні рівні збалансованої точності диференціальної діагностики патологій щитоподібної залози.

Діагностика патологій щитоподібної залози:

- “норма - вузловий зоб”  $Ac_{12}(SM_3; SM_4) \sim 84\%$  – “задовільний” рівень;

- “норма-аутоімунний тиреоїдит”  $Ac_{13}(SM_3; SM_4) \sim 86\% - 87\%$  - “хороший” рівень;

- “норма – папілярний рак”  $Ac_{14}(SM_3; SM_4) \sim 88\%$  - “хороший” рівень;

- диференціальна діагностика (дослідні групи “2 – 3”; “2 – 4”; “3 – 4”) -  $Ac_{23;24;34}(SM_3; SM_4) \sim 80\%$  - “задовільний” рівень.

Одержані дані дозволяють дійти двох висновків –

Таблиця 3

**Збалансована точність диференціальної діагностики патологій щитоподібної залози за статистичним аналізом мап азимута поляризації цифрових мікроскопічних зображень фацій крові**

Середнє, $SM_1$		
$a = 86$	$a = 89$	$a = 90$
$b = 16$	$b = 13$	$b = 12$
$Ac_{12} = 85,3\%$	$Ac_{13} = 87,3\%$	$Ac_{14} = 88,2\%$
$a = 81$	$a = 83$	$a = 84$
$b = 21$	$b = 19$	$b = 18$
$Ac_{23} = 79,4\%$	$Ac_{24} = 81,4\%$	$Ac_{34} = 82,4\%$
Дисперсія, $SM_2$		
$a = 79$	$a = 80$	$a = 81$
$b = 23$	$b = 22$	$b = 21$
$Ac_{12} = 77,4\%$	$Ac_{13} = 78,4\%$	$Ac_{14} = 79,4\%$
$a = 75$	$a = 76$	$a = 78$
$b = 27$	$b = 26$	$b = 24$
$Ac_{23} = 73,5\%$	$Ac_{24} = 74,5\%$	$Ac_{34} = 76,4\%$
Асиметрія, $SM_3$		
$a = 85$	$a = 88$	$a = 89$
$b = 17$	$b = 14$	$b = 13$
$Ac_{12} = 84,3\%$	$Ac_{13} = 86,3\%$	$Ac_{14} = 87,3\%$
$a = 80$	$a = 82$	$a = 83$
$b = 22$	$b = 20$	$b = 19$
$Ac_{23} = 78,4\%$	$Ac_{24} = 80,4\%$	$Ac_{34} = 81,4\%$
Ексцес, $SM_4$		
$a = 86$	$a = 89$	$a = 90$
$b = 16$	$b = 13$	$b = 12$
$Ac_{12} = 85,3\%$	$Ac_{13} = 87,3\%$	$Ac_{14} = 88,2\%$
$a = 82$	$a = 83$	$a = 84$
$b = 20$	$b = 19$	$b = 18$
$Ac_{23} = 80,4\%$	$Ac_{24} = 81,4\%$	$Ac_{34} = 82,4\%$

“позитивний” і “негативний”.

“Позитивний” – метод поляризаційного картографування цифрових мікроскопічних зображень фацій крові виявився чутливим до патологічних станів щитоподібної залози і продемонстрував можливість їх диференціації.

“Негативний” – високий рівень деполаризованого фону розсіяного в об’ємі фацій лазерного випромінювання спотворює прямі взаємозв’язки між мапами азимутів поляризації та оптично анізотропною архітектонікою надмолекулярних мереж. Внаслідок цього збалансована точність диференціальної діагностики не перевищує задовільного рівня -  $Ac_{23;24;34}(SM_3; SM_4) \sim 80\%$ .

Наступним кроком стало дослідження можливостей покращення збалансованої точності з використанням методу поляризаційно-інтерференційного картографування фацій крові, який забезпечує можливість усунення спотворюючого деполаризованого розсіяного фону шляхом одержання поширових мап азимута поляризації надмолекулярних альбумін-глобулінових мереж.

### Висновки

1. Метод поляризаційного картографування цифрових мікроскопічних зображень фацій крові виявився чутливим до патологічних станів

## Оригінальні дослідження

щитоподібної залози і продемонстрував можливість їх диференціації. Але в той же час високий рівень деполаризованого фону розсіяного в об'ємі фації лазерного випромінювання спотворює прямі взаємозв'язки між мапами азимутів поляризації та оптично анізотропною архітектонікою надмолекулярних мереж. Внаслідок цього збалансована точність диференціальної діагностики не перевищує задовільного рівня -  $[\text{Ac}]_{(23;24;34)}([\text{SM}]_{-3;SM}_{-4}) \sim 80\%$ .

2. Результати інформаційного аналізу даних методу

поляризаційно-інтерференційного картографування з цифровим голографічним відтворенням пошарових мап азимутів поляризації цифрових мікроскопічних зображень фацій крові виявили підвищення чутливості даного методу до дуже хорошого рівня ( $\sim 91\% - 93\%$ ).

**Подяки**

Автори висловлюють подяку за підтримку Національного фонду досліджень України, Проект 2022.01/0034; Стипендія Верховної Ради України для молодих учених - докторів наук.

**References**

1. Wang LV, Wu H-I. Biomedical Optics. Biomedical Optics: Principles and Imaging. John Wiley & Sons, Inc; 2009. 376 p.
2. Ushenko AG, Pishak VP. Laser Polarimetry of Biological Tissues: Principles and Applications. In: Tuchin V. V. editor. Handbook of Coherent Domain Optical Methods. Springer US; 2004. p. 93-138.
3. Ghosh N, Vitkin IA. Tissue polarimetry: concepts, challenges, applications, and outlook. J Biomed Opt. 2011 Nov;16(11):110801. DOI: 10.1117/1.3652896.
4. Jacques SL. Polarized light imaging of biological tissues. In: Boas D., Pitris C. & Ramanujam N., editors. Handbook of Biomedical Optics 2. Boca Raton: CRC Press; 2011. p. 649-69.
5. Ghosh N, Wood M, Vitkin A. Polarized Light Assessment of Complex Turbid Media Such as Biological Tissues Using Mueller Matrix Decomposition. In: Tuchin VV, editor. Handbook of Photonics for Biomedical Science. Boca Raton: CRC Press; 2010. p. 253-82.
6. Layden D, Ghosh N, Vitkin I. A. Quantitative polarimetry for tissue characterization and diagnosis. In: Wang RK, Tuchin VV. editors. Advanced Biophotonics: Tissue Optical Sectioning. Boca Raton: CRC Press; 2013. p. 73-108.
7. Vitkin A, Ghosh N, de Martino A. Tissue Polarimetry. in Photonics: Scientific Foundations, Technology and Applications. In: ed. Andrews, D. L. editor. John Wiley & Sons, Ltd; 2015. p. 239-321.
8. Grygorij Tymchik, Kolobrodov VH, Mykytenko VI. Polarization model of thermal contrast observation objects. Thermoelectricity. 2020;1:36-49.
9. Kolobrodov VG, Nguyen QA, Tymchik GS. The problems of designing coherent spectrum analyzers. Proc. of SPIE. 2013;9066. Available from: [https://pub.kpi.ua/en/docs/publications/KolobrodovTymchikNguyen\\_Problems\\_designing\\_coherent\\_spectrum\\_analyzers.pdf](https://pub.kpi.ua/en/docs/publications/KolobrodovTymchikNguyen_Problems_designing_coherent_spectrum_analyzers.pdf).
10. Tymchik G, Skytsyuk VI, Klotchko TR, Ławicki T, Demsova N. Distortion of geometric elements in the transition from the imaginary to the real coordinate system of technological equipment. Photonics Applications in Astronomy, Communications, Industry, and High-Energy Physics Experiments. 2018; Proceedings Volume 108085C <https://doi.org/10.1117/12.2501624>.

**Відомості про авторів**

**Білоокій Олександр В'ячеславович** – канд. мед. наук, доцент кафедри хірургії №1 закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-4190-313X>

**Ушенко Олександр Григорович** – д-р фіз.-мат. наук, професор, завідувач кафедри оптики і видавничо-поліграфічної справи Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-7015-7423>.

**Білоокій В'ячеслав Васильович** – д-р мед. наук, професор кафедри хірургії №1 закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-9921-7178>

**Томка Юрій Ярославович** – канд. фіз.-мат. наук, доцент кафедри комп'ютерних наук Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-0495-3090>.

**Склярчук Валерій Михайлович** – д-р фіз.-мат. наук, доцент кафедри оптики і видавничо-поліграфічної справи Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-8211-4391>

**Information about the authors**

**Bilookyi Oleksandr** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Surgery №1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

**Oleksandr Ushenko** – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Head of the Department of Optics and Publishing and Printing, Yuri Fedkovych Chernivtsi National University.

**Bilookyi Viacheslav** – Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Surgery №1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

**Yuriy Tomka** - Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor of the Department of Computer Sciences, Yuriy Fedkovich Chernivtsi National University.

**Valeriy Sklyarchuk** - Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor of the Department of Optics and Publishing and Printing, Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University

*Надійшла до редакції 02.08.24*

*Рецензент – проф. Шкварковський І.В.*

*© О.В. Білоокій, О.Г. Ушенко, В.В. Білоокій,*

*Ю.Я. Томка, В.М. Склярчук, 2024*

## ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА НА ОСНОВІ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ КРЕАТИНІНУ ТА ЦИСТАТИНУ С

А.В. Бронюк, Л.В. Распутіна

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

**Ключові слова:** гострий інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, швидкість клубочкової фільтрації, дисфункція нирок, креатинін, цистатин С.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 9-13.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.2

**E-mail:**

RAnichka1995@gmail.com  
l.v.rasputina@gmail.com

**Резюме. Мета дослідження** - оцінити функціональний стан нирок, швидкість клубочкової фільтрації на основі визначення креатиніну та цистатину С у пацієнтів зі STEMI, котрим виконувалась ургентна реваскуляризація.

**Матеріал і методи.** У дослідження включено 286 пацієнтів із гострим інфарктом міокарда і елевацією сегмента ST (STEMI). Серед обстежених 202 (70,6%) особи були чоловіки і 84 (29,4%) жінки, середній вік (62,8±9,8) років.

**Результати дослідження.** Величина ШКФ, розрахована за формулою СКD-EPI в обстеженій когорті пацієнтів зі STEMI, коливалась у межах від 15,6 до 87,4 і в середньому склала 51,0±14,3 мл/хв·м<sup>2</sup>. Величина розрахованої ШКФ за формулою СКD-EPI цистатин С коливалась у межах від 11,1 до 88,1 і в середньому склала 45,7±13,7 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Проведений непараметричний ранговий кореляційний аналіз Спірмена показав високу пряму кореляцію між величинами ШКФ, розрахованими за різними формулами (СКD-EPI і СКD-EPI цистатин С) – R=0,81; p<0,0001. Методом лінійної регресії виведена формула для умовного розрахунку величини ШКФ за СКD-EPI цистатин С = 4,15 + ШКФ за СКD-EPI·0,814. Коефіцієнт регресії R<sup>2</sup>=0,84 (коефіцієнт Фішера - F = 728,34 при належному рівні = 1,28), p<0,000001.

**Висновки.** Визначення швидкості клубочкової фільтрації на основі цистатину С демонструє більш низькі показники як у чоловіків, так і в жінок. Зниження величини розрахункової ШКФ асоційовано з більш старшим віком та жіночою статтю.

## EVALUATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF KIDNEYS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION BASED ON THE DETERMINATION OF CREATININE AND CYSTATIN C LEVELS

A.V. Broniuk, L.V. Rasputina

**Key words:** acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, glomerular filtration rate (GFR), renal dysfunction, creatinine, Cystatin C.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 3 (111). P. 9-13.

**Resume. Aim** – to evaluate the functional state of kidneys, glomerular filtration rate based on the determination of creatinine and Cystatin C in STEMI patients undergoing urgent revascularization.

**Methods and materials.** The study included 286 patients with acute myocardial infarction and ST-elevation myocardial infarction (STEMI). Among the examined persons, 202 (70.6%) were men and 84 (29.4%) were women, with an average age of (62.8±9.8) years.

**Research results.** The GFR calculated by the CKD-EPI formula in the examined group of STEMI patients ranged from 15.6 to 87.4 and averaged 51.0±14.3 ml/min·m<sup>2</sup>. The value of the calculated GFR according to the CKD-EPI Cystatin C formula ranged from 11.1 to 88.1 and averaged 45.7±13.7 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. The non-parametric Spearman rank correlation analysis showed a high direct correlation between the values of GFR calculated by different formulas (CKD-EPI and CKD-EPI Cystatin C) - R=0.81; p<0.0001. Using the linear regression method, a formula was derived for the conditional calculation of GFR value according to CKD-EPI Cystatin C = 4.15 + GFR value according to CKD-EPI 0.814. Regression coefficient R<sup>2</sup> = 0.84 (Fisher's correlation coefficient - F = 728.34 at the proper level = 1.28), p < 0.000001.

**Conclusions.** Determination of GFR based on Cystatin C demonstrates lower rates in both men and women. A decrease in estimated GFR was related to older age and female gender.

## Оригінальні дослідження

**Вступ.** Проблема гострого коронарного синдрому (ГКС) на сьогоднішній день є однією з найактуальніших у медичній практиці, адже щороку у світі даний діагноз виставляють більш ніж 7 мільйонам людей [1]. Відомо, що при ГКС з елевацією ST (STEMI) первинне ЧКВ сприяє високій частоті успішних реваскуляризацій, зменшенню кардіальних ускладнень, більш ранній виписці зі стаціонару що послугувало впровадженням даного інтервенційного методу реваскуляризації в Європейські та Американські рекомендації [2, 3, 4, 5]. На прогноз пацієнтів зі STEMI після реваскуляризації істотно впливає стан функції нирок [6, 7, 8]. У 2021 році Panchal HB, Zheng S, Devani K, et al. визначили вплив хронічної хвороби нирок (ХХН) на коронарну реваскуляризацію та результати лікування пацієнтів зі STEMI [9, 10]. ЧКВ виконано у 77,4% пацієнтів без ХХН, 56,2% пацієнтів із ХХН [10]. Внутрішньолікарняна смертність була значно вищою у пацієнтів з ХХН (16,5%) порівняно з пацієнтами без ХХН (7,12%) ( $p < 0,0001$ ) [8]. У 2023 році опублікували результати дослідження впливу ЧКВ на довгострокову виживаність та ниркові наслідки у пацієнтів зі NSTEMI та ХХН [6]. Реваскуляризація асоціювалась з нижчим ризиком смертності від усіх причин у пацієнтів зі NSTEMI з тяжкою ХХН [11].

На сьогоднішній день у багатьох дослідженнях встановлено, що дисфункція нирок є сильним предиктором несприятливих подій у пацієнтів із ГКС [7, 9, 10]. Нещодавно проведене дослідження J-MINUET, в якому вивчався вплив ХХН на довгострокові результати у 3281 пацієнта з ГКС, продемонструвало, що показники 3-річної смертності та MACE значно зростають при порушенні функції нирок: 5,09% (летальність) і 15,8% (MACE) у хворих після ГКС без ХХН; 16,3% і 38,2% при помірній ХХН; 36,7% і 57,9% при тяжкій ХХН відповідно ( $p < 0,0001$ ) [12].

Визначення функції нирок залишається вкрай актуальним та дискусійним питанням [8]. Неточні вимірювання ШКФ можуть призвести до неправильної стратифікації ризику і подальшої невідповідності стандартам лікування з фінансовими та соціальними наслідками. ШКФ широко використовується як показник функції нирок, але її пряме вимірювання є складним [13].

Враховуючи високу поширеність ниркової дисфункції в популяції, її істотний вплив на перебіг та наслідки ГКС, дослідження впливу реваскуляризації міокарда у даної когорти пацієнтів залишається одним із наріжних каменів сучасної інтервенційної кардіології та медичної практики загалом. Сьогодні чітко встановлено, що оптимізація лікування ГКС, особливо в поліморбідних пацієнтів, може суттєво вплинути на тривалість життя та загальну смертність у популяції.

**Мета дослідження** - оцінити функціональний стан нирок, швидкість клубочкової фільтрації на основі визначення креатиніну та цистатину С у пацієнтів зі STEMI, котрим виконувалась ургентна реваскуляризація.

**Матеріал і методи.** Нами проведене відкрите обсерваційне порівняльне рандомізоване дослідження з включенням 286 пацієнтів із гострим інфарктом міокарда і елевацією сегмента ST (STEMI), які були ургентно госпіталізовані в КНП “Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології” упродовж 2021-2023 років. Критерії включення у дослідження: гострий коронарний синдром до 12 годин від початку больового синдрому, ургентна реваскуляризація, підписана інформована згода на участь у дослідженні; чоловіки та жінки віком 18-80 років. Критерії виключення: повторний інфаркт міокарда, повторна реваскуляризація, ознаки гострої серцевої недостатності на момент госпіталізації, цукровий діабет I типу, відомі дані щодо ХХН, вади серця, що потребували хірургічної корекції, хронічні захворювання внутрішніх органів у стадії декомпенсації.

Пацієнти були віком від 39 до 87 (у середньому  $62,8 \pm 9,8$ ), медіана віку – 64 і інтерквартильний розмах – (56 і 71) років). Критеріями включення в дослідження були: підписана інформована згода, первинний інфаркт міокарда, госпіталізація до 12 годин та ургентна ЧКВ. Критеріями виключення: відомі захворювання нирок, ШКФ менше 15 (з даних медичної документації), пацієнт, що перебуває на діалізі, декомпенсація хронічних захворювань. Серед обстежених 202 (70,6%) особи були чоловіки і 84 (29,4%) – жінки. Співвідношення чоловіків до жінок склало 2,4 до 1,0, що демонструвало суттєву перевагу чоловіків над жінками серед контингенту обстежених пацієнтів ( $p < 0,0001$  за критерієм  $\chi^2$  для залежних вибірок). У 152 (53,1%) пацієнтів діагностований STEMI передньої (елевація сегмента ST зареєстрована у I-II, aVL і V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub> відведеннях) і в 134 (46,9%) – задньої локалізації (елевація сегмента ST визначена у II-III і aVF відведеннях) ( $p = 0,32$  за критерієм  $\chi^2$  для різної топіки STEMI). У всіх пацієнтів діагноз STEMI підтверджений підвищенням рівня некрозоспецифічного маркеру ТрI (референтні норми показника 0,0-0,5 нг/мл). Середній рівень маркеру в обстежених пацієнтів склав  $12,6 \pm 14,7$  (математична похибка = 0,9), медіана показника – 5,4 і інтерквартильний розмах 1,1 і 22,0 нг/мл.

Усі лабораторні методи діагностики виконані на базі клінічної лабораторії КНП «ВРЦСП». Концентрація креатиніну плазми визначена за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора BS-3000M (SINNOWA, Китай, 2018). Набір реактивів для визначення креатиніну HP 014.02 ТОВ «Філісит-Діагностика» (Україна, 2020, 2021) із референтним значенням (80–115) мкмоль/л для чоловіків віком 18-60 років, (53–97) мкмоль/л для жінок віком 18-60 років, (71–115) мкмоль/л для чоловіків віком 60-90 років, (53–106) мкмоль/л для жінок віком 60-90 років. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розрахована за формулою СКД-ЕРІ відповідно до рекомендацій KDIGO 2012 [198].

Концентрація цистатину С визначена за допомогою

імуноферментного аналізу з використанням реактивів Human CST3(Cystatin C) ELISA, виробник FineTest (Китай). Величина ШКФ за рівнем цистатину С у плазмі розрахована за формулою СКД-ЕРІ цистатин С (2012), де  $ШКФ = 133 \times (\text{Цистатин}/0,8)^A \times 0,996^{\text{age}} \times B$ , величина  $A = -0,499$  у разі рівня Цистатину  $\leq 0,8$  і  $A = 1,328$  у разі рівня Цистатину в плазмі  $> 0,8$  мг/л, у той час як величина  $B = 0,932$  у разі рівня Цистатину  $\leq 0,8$  і  $B = 1$  у разі рівня Цистатину в плазмі  $> 0,8$  мг/л [1].

У подальшому за величиною ШКФ всі пацієнти розподілені на 4 репрезентативні групи. До 1-ї групи увійшли пацієнти з величиною розрахованою ШКФ  $> 60$  мл/хв·м<sup>2,7</sup> (категорія G 2); до 2-ї – із ШКФ у межах 60-45 (G 3A); до 3-ї – із ШКФ у межах 44-30 (G 3B) і до 4-ї групи – із величиною ШКФ  $< 30$  мл/хв·м<sup>2,7</sup> (G 4). Слід зауважити, що пацієнти з категорією G 5 (ШКФ  $< 15$  мл/хв·м<sup>2,7</sup>) у наше дослідження не включались. Згідно з виділеними групами проведений подальший порівняльний аналіз різних статевікових і клінічних показників.

Статистичний аналіз отриманих результатів з використанням пакета статистичних програм STATISTICA 6.1 версія № ВХХR901E246022FA та Microsoft Excel. Показники, що відображали частоту ознаки, у вибірці представлені в %, кількісні показники наведені як «середнє значення  $\pm$  стандартна похибка середньої величини» ( $M \pm m$ ) та інтерквартильний інтервал між 25-м та 75-м процентилями. Достовірними вважали результати порівнянь при значенні ймовірності похибки ( $p$ ) $<0,05$ . У разі ненормального розподілу значень використовували методи непараметричного аналізу (U-тест Манна-Уїтні для порівняння двох незалежних змінних (вибірок), тест Вілкоксона для порівняння двох залежних змінних (вибірок), тест Краскела-Уолліса для порівняння кількісних ознак у більше ніж 2 незалежних групах).

Порівняння частот ознак між групами проведено з використанням критерію Пірсона  $\chi^2$

#### Результати дослідження та їх обговорення

Величина ШКФ, розрахована за формулою СКД-ЕРІ в обстеженій когорті пацієнтів із STEMI, коливалась у межах від 15,6 до 87,4 і в середньому склала  $51,0 \pm 14,3$  мл/хв·м<sup>2,7</sup> (медіана показника 51,9 і інтерквартильний розмах – 41,0 і 60,6 мл/хв·м<sup>2,7</sup>). Наведені дані варіаційної статистики демонструють, що на вихідному рівні 75 % обстежених мали рівень ШКФ  $< 60$  мл/хв·м<sup>2,7</sup> і лише 25 % - вище цього рівня.

В обстеженій когорті пацієнтів із STEMI величина розрахованою ШКФ за формулою СКД-ЕРІ цистатин С коливалась у межах від 11,1 до 88,1 і в середньому склала  $45,7 \pm 13,7$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (медіана показника 46,1 і інтерквартильний розмах – 36,3 і 53,7 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Наведені дані демонструють, що на вихідному рівні 75 % обстежених мали рівень ШКФ  $< 54$  мл/хв·м<sup>2,7</sup> і лише 25 % - вище цього рівня. Останнє свідчить про те, що переважна більшість пацієнтів зі STEMI мали знижену величину ШКФ, розраховану за рівнем цистатину С у плазмі.

Спостерігалось, що розрахунок величини ШКФ за

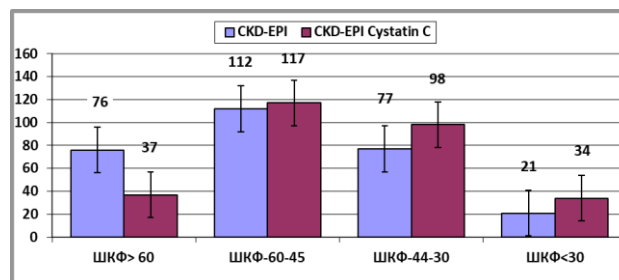


Рис. 1. Кількість пацієнтів, які увійшли до різних ґрадацій ШКФ при розрахунку за рівнем креатинину (СКД-ЕРІ) і цистатину С у плазмі (СКД-ЕРІ Cystatin C)

рівнем креатиніну в мкмоль/л (формула СКД-ЕРІ) супроводжується суттєвим збільшенням пацієнтів з ШКФ  $> 60$  мл/хв·м<sup>2,7</sup> (76 проти 37 пацієнтів) і зменшенням кількості пацієнтів з ШКФ – 44-30 (77 проти 98 пацієнтів) і ШКФ  $< 30$  мл/хв·м<sup>2,7</sup> (21 проти 34 пацієнтів) відповідно (рис. 1). Та, навпаки, використання розрахунку ШКФ за рівнем цистатину С в мг/л у плазмі (формула СКД-ЕРІ цистатин С) суттєво зменшує кількість пацієнтів з нормальною ШКФ ( $> 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) та збільшує кількість пацієнтів з ШКФ  $< 45$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Проведений непараметричний ранговий кореляційний аналіз Спірмена показав високу пряму кореляцію між величинами ШКФ, розрахованими за різними формулами (СКД-ЕРІ і СКД-ЕРІ цистатин С) –  $R = 0,81$ ;  $p < 0,0001$ .

Методом лінійної регресії виведена формула для умовного розрахунку величини ШКФ за СКД-ЕРІ цистатин С =  $4,15 + ШКФ$  за СКД-ЕРІ  $0,814$ . Коефіцієнт регресії  $R^2 = 0,84$  (коефіцієнт Фішера -  $F = 728,34$  при належному рівні = 1,28),  $p < 0,000001$ . Standard error: 7,28. Для константи рівняння (4,15), Standard error склала - 1,59,  $t(284) = 2,597$ ,  $p = 0,009$ .

У чоловіків ШКФ, визначена на основі цистатин С, становила 48,6 (41,0;57,4), а у жінок була достовірно меншою, а саме 35,3 (28,8;45,1),  $p < 0,001$ .

При розподілі пацієнтів залежно від рівня ШКФ, розрахованою на основі цистатину С, встановлено, що 1-ша група (ШКФ  $> 60$  мл/хв·м<sup>2,7</sup>) представлена лише чоловіками (100 %), у 2-й групі (ШКФ – 60-45 мл/хв·м<sup>2,7</sup>) частка чоловіків становила 81,2%, проти 18,8% жінок (рис.2). У 3-й (ШКФ – 44-30 мл/хв·м<sup>2,7</sup>) групі зростає частка жінок, чоловіків було 61,2% та жінок 32,8%. І слід відзначити, що у 4-й (ШКФ  $< 30$  мл/хв·м<sup>2,7</sup>) групі спостерігалось суттєве збільшення частки жінок порівняно з чоловіками (70,6% проти 29,4 % відповідно). Відсоток чоловіків у 1-й групі був достовірно вищим порівняно з усіма іншими групами (100 % проти 81,2 %, 61,2 % і 29,4 % відповідно,  $p < 0,001$  за критерієм  $\chi^2$ ), а у 2-й – вищим порівняно з 3-ю і 4-ю групами ( $p < 0,0001$ ). Привертало увагу, що така ж ситуація мала місце і по відношенню до розподілу жінок між групами. Так, у 1-й групі вони відсутні, у 2-й – їх зростав до 18,8 %, а у 3-й і 4-й – до 38,8 % і 70,6 % відповідно. Останнє носило статистичну



## Оригінальні дослідження

достовірність між 1-ю і всіма іншими групами ( $p < 0,001$ ) та 2-ю – порівняно з 3-ю і 4-ю групами ( $p < 0,0001$ ) (рис. 2).

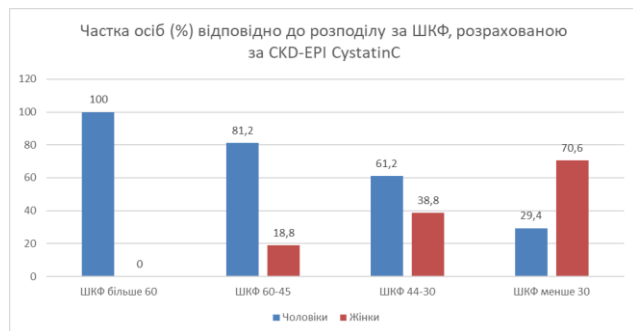


Рис. 2. Статева характеристика пацієнтів із гострим інфарктом міокарда залежно від рівня ШКФ, визначеної за цистатин С

Розподіл чоловіків і жінок залежно від групи (градації) ШКФ на основі креатиніну (рис. 3) показав, що 1-ша група (ШКФ  $> 60$  мл/хв·м<sup>2,7</sup>) представлена лише чоловіками (100 %), у 2-й групі (ШКФ – 60-45 мл/хв·м<sup>2,7</sup>) частка чоловіків була меншою (82,1%), але все ж таки значно перевищувала % жінок (82,1 % проти 17,9 %). У свою чергу, у 3-й (ШКФ – 44-30 мл/хв·м<sup>2,7</sup>) та 4-й (ШКФ  $< 30$  мл/хв·м<sup>2,7</sup>) групах спостерігали збільшення частки жінок порівняно з чоловіками (62,3 % проти 37,7 % і 76,2 % проти 23,8 % відповідно). Відсоток чоловіків у 1-й групі був достовірно вищим порівняно з всіма іншими групами (100 % проти 82,1 %, 37,7 % і 23,8 % відповідно,  $p < 0,001$  за критерієм  $\chi^2$ ), а в 2-й – вищим порівняно з 3-ю і 4-ю групами (82,1 % проти 37,7 % і 23,8 % відповідно,  $p < 0,0001$ ). Різниця % чоловіків у 3-й та 4-й групах була не суттєвою ( $p = 0,24$ ).

Привертало увагу, що така ж ситуація мала місце і по відношенню до розподілу жінок між групами. Так, у 1-й групі вони відсутні, у 2-й – їх % зростав до 17,9 %, а в 3-й і 4-й – до 62,3 % і 76,2 % відповідно. Останнє

носило статистичну достовірність між 1-ю і всіма іншими групами ( $p < 0,001$ ) та 2-ю – порівняно з 3-ю і 4-ю групами ( $p < 0,0001$ ).

Таким чином, представлені дані свідчили, що зниження розрахункової ШКФ від групи до групи супроводжувалось збільшенням % жінок і зменшенням % чоловіків відповідно. Виходячи з цього, слід думати, що жіноча стать у пацієнтів зі STEMI може розглядатись як предиктор погіршення фільтраційної функції нирок і зниження ШКФ (рис.3).

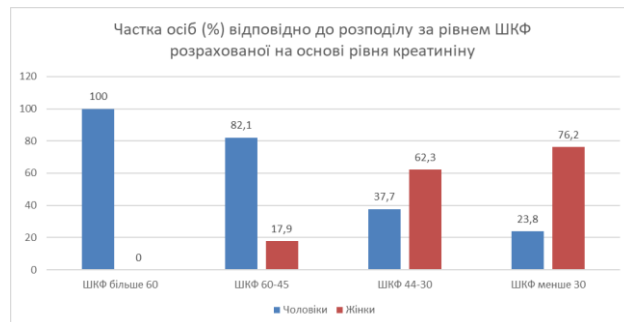


Рис. 3. Статева характеристика пацієнтів із гострим інфарктом міокарда залежно від рівня ШКФ, визначеною за креатиніном

Величина розрахованої ШКФ на основі креатиніну була суттєво нижчою у жінок порівняно з чоловіками (40,0 проти 56,1 мл/хв·м<sup>2,7</sup>,  $p < 0,0001$  за Mann-Whitney U test). Такий факт можливо пояснити тим, що жінки, включені в дослідження, були суттєво старшими за чоловіків, а також мали більше випадків ЦД II типу та більш тривалий анамнез як АГ, так і ЦД.

Аналіз віку пацієнтів зі STEMI залежно від величини ШКФ, як на основі креатиніну, так і на основі цистатину С засвідчив, що зниження величини розрахункової ШКФ асоційовано з більш старшим віком пацієнтів. (табл. 1). Найбільш виражено це проявляється при оцінці ШКФ на основі визначення креатиніну.

Таблиця 1

Порівняння пацієнтів за рівнем ШКФ, визначеної за рівнем креатиніну та цистатину С та різними віковими градаціями за ВООЗ (2015)

Вік, роки	ШКФ $> 60$		ШКФ 60-45		ШКФ 44-30		ШКФ $< 30$	
	I група	II група	I група	II група	I група	II група	I група	II група
	56 (51;62)	56 (51;61)	64 (57;71)	61 (54;69)	67 (62;74)	66 (60;72)	71 (68;75)	70 (66;75)
Вікові градації за ВООЗ (2015)								
25-44	9 (11,8%)	3 (8,1%)	3 (2,7 %)	7 (6,0%)	0	2 (2,0%)	0	0
45-59	40 (52,6%)	20 (54,1%)	34 (30,4 %)	43 (36,8%)	13 (16,9 %)	20 (20,4%)	0	4 (11,8%)
60-74	26 (34,2 %)	13 (35,1%)	62 (55,4 %)	56 (47,9%)	50 (64,9 %)	63 (64,3%)	15 (71,4 %)	21 (61,8%)
75-89	1 (1,3 %)	1 (2,7%)	13 (11,6 %)	11 (9,4%)	14 (18,2 %)	13 (13,3%)	6 (28,6 %)	9 (26,5%)

Примітки:

I група – ШКФ визначали за рівнем креатиніну; II група – ШКФ за рівнем цистатину С



У той же час, при визначенні ШКФ на основі цистатину С, ШКФ менше 30 діагностовано в 4 осіб (11,8%) віком 45-59 років, тоді як при оцінці ШКФ на основі креатиніну таких пацієнтів не було. Розподіл пацієнтів у інших групах був подібним до величини ШКФ на основі креатиніну.

#### Висновки

1. Таким чином, визначення ШКФ на основі цистатину С демонструє більш низькі показники як у чоловіків, так і в жінок, що може мати прогностичне значення у пацієнтів із STEMI після реваскуляризації.

2. Зниження величини розрахункової ШКФ асоційовано з більш старшим віком пацієнтів.

3. ШКФ була достовірно нижчою у жінок, ніж у чоловіків. Така тенденція спостерігається при визначенні ШКФ як на основі креатиніну, так і на основі цистатину С.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи, що функціональний стан нирок є одним із чинників, що впливає на прогноз пацієнтів серцево-судинними захворюваннями, детальне та поглиблене вивчення ранніх маркерів ниркової дисфункції є сучасним та перспективним. Важливим є виділення групи осіб з високим ризиком формування ниркової дисфункції, особливо після реваскуляризації. Адже у цих пацієнтів мають місце численні фактори ризику, зокрема ішемічні, гіпертензивні, контраст-індуковані. Окрім цього загальновідомо, і це підтверджено в нашому дослідженні, що серед пацієнтів з інфарктом міокарда залишається досить поширеним ЦД. Таким чином, подальші дослідження направлені на виділення груп ризику та прогностичних чинників несприятливого перебігу захворювання.

#### References

1. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA*. 2022;327(7):662-75. DOI: 10.1001/jama.2022.0358.
2. Mavromatis K, Sandesara PB. Complete Revascularization in Left Main Disease: Is it Important? *JACC Asia*. 2023;3(1):75-7. DOI: 10.1016/j.jacasi.2022.11.006.
3. Mehta SR, Wang J, Wood DA, Spertus JA, Cohen DJ, Mehran R, et al. Complete Revascularization vs Culprit Lesion-Only Percutaneous Coronary Intervention for Angina-Related Quality of Life in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results from the COMPLETE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7(11):1091-99. DOI: 10.1001/jamacardio.2022.3032.
4. Mimoso J. Long-term recurrent events in ST-elevation myocardial infarction and multivessel disease: The impact of different revascularization strategies. *Rev Port Cardiol*. 2023;42(5):453-54. DOI: 10.1016/j.repc.2023.02.008.
5. Rahman A, Bhuiyan MR, Parvin T, Rahman M, Rahman MA, Huq AM, et al. Short-term Treatment Outcome of Patients with Acute ST-elevation Myocardial Infarction in a Tertiary Care Hospital. *Mymensingh Med J*. 2023;32(3):671-76.
6. Lin TH, Hsin HT, Wang CL, Lai WT, Li AH, Kuo CT, et al. Impact of impaired glomerular filtration rate and revascularization strategy on one-year cardiovascular events in acute coronary syndrome: data from Taiwan acute coronary syndrome full spectrum registry. *BMC Nephrol*. 2014;15:66. DOI: 10.1186/1471-2369-15-66.
7. Pereg D, Tirosh A, Shochat T, Hasdai D. Mild renal dysfunction associated with incident coronary artery disease in young males. *Eur Heart J*. 2008;29(2):198-203. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm525.
8. Bidulka P, Scott J, Taylor DM, Udayaraj U, Caskey F, Teece L, et al. Impact of chronic kidney disease on case ascertainment for hospitalised acute myocardial infarction: an English cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(3):057909. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-057909.
9. Qi L, Liu H, Cheng L, Cui C, Chen X, Yang S, et al. Impact of Renal Insufficiency on Prognosis of Patients with Acute Coronary Syndrome. *Int J Gen Med*. 2021;14:8919-27. DOI: 10.2147/IJGM.S334014.
10. Panchal HB, Zheng S, Devani K, White CJ, Leinaar EF, Mukherjee D, et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Revascularization and Outcomes in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2021;150:15-23. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.03.057.
11. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1285-95. DOI: 10.1056/NEJMoa041365.
12. Ozaki Y, Nakao K, Kimura K, Jynya A, Noguchi T, Yasuda S, et al. Impact of chronic kidney disease (CKD) on in-hospital and 3-year clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (AMI) treated by contemporary PCI and optimal medical therapy (OMT): insights from the J-Minuet study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(11):1391-91. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)31932-6.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl*. 2013;3(1):5-9. DOI: 10.1038/kisup.2012.73.

#### Відомості про авторів

**Бронюк А.В.** – аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 067430-5760 <https://orcid.org/0000-0002-9031-3339>.

**Распутіна Л.В.** – д-р мед. наук, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 0677863701 <https://orcid.org/0000-0003-1230-4039>.

#### Information about the authors

**Broniuk A.V.** – postgraduate student of the Department of Propedeutics Internal Medicine National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-9031-3339>.

**Rasputina L.V.** – professor of the Department of Propedeutics Internal Medicine National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-1230-4039>.

*Надійшла до редакції 12.08.24*  
*Рецензент – проф. Плащук Т.О.*  
*© А.В. Бронюк, Л.В. Распутіна, 2024*

## **ВИЗНАЧЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ МІЖ ДОТИЧНИМИ ПОВЕРХНЯМИ МЕТАЛЕВОГО ТА ПОЛІМЕРНОГО ГВИНТІВ І КОРТИКАЛЬНОЇ КІСТКИ ПРИ КОМП'ЮТЕРНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ОСТЕОСИНТЕЗУ**

**О.Г. Дудко**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Ключові слова:** гвинт, нержавіюча сталь, поліамід-12, остеосинтез, комп'ютерне моделювання.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 14-18.

**DOI:** 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.3

**E-mail:**  
Dudko.oleksii@bsmu.edu.ua

**Резюме.** Постійне зростання кількості переломів та оперативних втручань із використанням гвинтів потребує сучасних підходів до покращення результатів лікування. Взаємодія гвинта з кістковою тканиною є одним із важливих і поки що недостатньо вивчених факторів, що впливає на стабільність фіксації перелому. Комп'ютерне моделювання дозволяє більш детально дослідити напружено-деформований стан у ділянках дотичних поверхонь металевих та полімерних гвинтів і кортикальної кістки.

**Матеріал і методи.** У програмному середовищі Autodesk Fusion 360 проведено комп'ютерне моделювання біомеханічних взаємодій, що виникають при фіксації гвинтів із нержавіючої сталі та поліаміду-12 (П-12) у монокортикальному шарі діафізарної частини довгих трубчастих кісток для гвинтів стандарту АО з діаметром 3,5 мм. Проведено вивчення впливу статичного навантаження у напрямку видалення гвинта при зв'язаному контакті дотичних поверхонь. Визначалися зміщення та напруження в ділянках різьбової частини гвинта та навколишній кістковій тканині в діапазоні сил від 100 Н до 1000 Н, що прикладалися вздовж осі гвинта.

**Результати.** При збільшенні навантаження прогресуючи збільшувалися напруження та тиск гвинта на навколишню ділянку кісткової тканини, що при максимальних значеннях може призводити до нестабільності фіксації. У дослідженні визначено, що полімерні гвинти у всіх випадках чинили менший тиск на кістку, ніж металеві, зокрема в поверхневих ділянках кістки ця різниця була більш суттєвою – 24,8 %, а в глибоких – 8,9 %. Ділянки напруження за фон Мізесом у полімерному гвинті становили від 1,414 МПа до 20,74 МПа і були нижчими, ніж у металевому гвинті (від 3,484 МПа до 56,24 МПа), як на поверхневих витках, так і на глибоких.

**Висновки.** Враховуючи отримані результати, полімерні гвинти будуть краще утримувати ділянку перелому при дії невеликих навантажень впродовж тривалого періоду часу, оскільки будуть менше руйнувати кісткову тканину навколо гвинтів. Металеві гвинти мають перевагу при значних короткочасних (пікових) навантаженнях. Менші стресові ділянки на різьбі П-12 можуть певною мірою компенсувати нижчі механічні показники міцності даного полімеру.

**Перспективи подальших досліджень.** Дані результати слід враховувати при проведенні оперативних втручань із застосуванням гвинтів та подальших біомеханічних досліджень.

---

## **THE COMPUTER MODELING STUDY OF INTERACTIONS BETWEEN CONTACT SURFACES OF METAL OR POLIMERIC SCREWS AND CORTICAL BONE TISSUE**

**Dudko O.**

**Key words:** screw, stainless steel, polyamide-12, osteosynthesis, computer modeling.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 3 (111). P. 14-18.

**Resume.** The continuous growth of fracture rates and surgeries with the use of screws requires modern approaches to improve treatment results. The interaction between a screw and bone tissue is one of the critical factors that affects the stability of a fracture and remains not thoroughly researched until now. The computer modeling method allows for studying precisely the strains and deformities in the contact areas of metal screws, polymeric screws, and cortical bone.

**Material and methods.** The computer modeling was performed in Autodesk Fusion 360 for biomechanical interactions of 3.5 mm AO screws made of stainless steel and polyamide-12 (P-12) with monocortical diaphyseal part of long tubular bone. The

*static stress study was performed for different loads applied in the pull-out direction with the bonded contact used between the screw and the bone. The displacement and strains were revealed in different parts of the screw thread and surrounding bone tissue for the force applied along the screw axis in the range from 100 N to 1000 N.*

**Results.** *The increase of the force resulted in stress and strains in the screw and surrounding bone tissue, and the maximum force values can lead to unstable fixation. It was determined that polymeric P-12 screws in all study cases were affecting the bone with less contact pressure than metal screws. In the superficial bone areas this difference was more significant – 24.8 %, and in the deep bone areas it was 8.9 %. The areas of von Mises stress in both superficial and deep parts of polymeric screws were in the range from 1.414 MPa to 20.74 MPa which was lower than that of metal screws (3.484 MPa to 56.24 MPa).*

**Conclusions.** *Polymeric P-12 screws will fix bone fractures better under low intensive but long-lasting loads, as their destructive effect on bone tissue around screws will be less than of metal ones. On the other hand, metal screws will have the advantage to resist the short lasting but intensive “peak” loads. The less stress areas in the polymeric screw can somehow compensate the lower mechanical strength parameters of P-12 material.*

**Perspective of further research.** *The obtained results can be taken into account during orthopedics surgeries when screws are used for fixation, as well as for further biomechanical studies.*

**Вступ.** Щорічно зростає частота виникнення переломів кінцівок, які в більшості випадків вимагають проведення оперативного лікування [1, 2]. Взаємодія гвинта з кістковою тканиною є одним із важливих компонентів знерухомлення перелому за допомогою різних типів накісткових та інтрамедулярних фіксаторів, що безпосередньо впливає на наслідки лікування та його тривалість [3]. Від біомеханічних взаємодій між кісткою та фіксатором залежить процес зрощення переломів та рівень інфекційних ускладнень [4]. Порушення процесу консоїдації перелому вимагає в подальшому значних витрат, пов'язаних із тривалою непрацездатністю пацієнта та проведенням повторних оперативних втручань [5]. Комп'ютерне моделювання є одним із сучасних методів дослідження біомеханічних взаємовідносин у ділянці перелому після остеосинтезу як пластинами, так і гвинтами [6, 7]. Вплив гвинтів на стабільність фіксації переломів різними конструкціями при переломах плечової, стегнової та великогомілкової кісток вивчалися низкою дослідників за допомогою методу комп'ютерного моделювання [8, 9, 10]. Він дозволяє більш детально дослідити взаємодію між дотичними поверхнями металевого та полімерного гвинтів і кортикальної кістки, що є одним із ключових і поки що недостатньо вивчених факторів стабільності фіксації переломів [11].

**Мета дослідження** – визначити та порівняти біомеханічні взаємодії, що виникають між гвинтом, виготовленим із нержавіючої сталі та поліаміду-12 (П-12), і кістковою тканиною при різних величинах навантажень із застосуванням методів комп'ютерного моделювання.

**Матеріал і методи.** Дослідження проводилося в програмному середовищі Autodesk Fusion 360, в якому було змодельовано гвинт стандарту АО діаметром 3,5 мм, виготовлений із нержавіючої сталі та П-12. Модель

містила 21629 пірамідальних 10-вузлових об'ємних елементів з адаптивною деталізацією в ділянках складної геометрії до 20 % від середнього розміру елементів моделі. Кортикальний шар був змодельований у вигляді сегмента товщиною 5 мм, з властивостями матеріалу, який за своїми механічними параметрами максимально наближається до властивостей кісткової тканини. Валідацію комп'ютерної моделі проведено шляхом біомеханічного дослідження монокортикальної фіксації металевих та полімерних гвинтів у діафізарній ділянці стегнової кістки свині з визначенням максимальної міцності фіксації.

У процесі комп'ютерного моделювання проведено аналіз статичного навантаження моделі. Навантаження проводилося в діапазоні сил від 100 Н до 1000 Н, що прикладалися до торцевої поверхні голівки гвинта вздовж його осі. При моделюванні вибрано зв'язаний тип взаємодії між поверхнями імпланту і кістки, враховуючи дані, які вивчали вплив типу взаємодії поверхні різьбової частини гвинта та кісткової тканини при комп'ютерному моделюванні, при виборі зв'язаного та ковзаючого типу фіксації, різниця в переміщенні елементів моделі становила менше 1 %, а різниця в напруженнях у кістці - до 5 % [12]. У нашому дослідженні в ділянках контакту різьбової частини гвинта та навколишньої кісткової тканини визначалися тиск, еквівалентне напруження за фон Мізесом та зміщення. Контрольними точками вимірювання були: найбільш глибокий та найбільш поверхневий витки гвинта, а також ділянки кісткової тканини навколо них.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У процесі моделювання визначалися ділянки з максимальними (критичними) параметрами тиску та напружень у матеріалі гвинта та оточуючій кістці, а також максимальні зміщення, що виникали при кожному з навантажень. Перша серія вимірювань проводилася в найбільш поверхнево розташованому

## Оригінальні дослідження

витку різьби, друга - у найбільш глибокому. При дослідженні металевих гвинтів діаметром 3,5 мм, при силі навантаження в 100 Н, тиск на поверхневій частині різьби становив 3,484 МПа, а на глибокій частині - 5,61 МПа, а в полімерних гвинтах відповідно 3,42 МПа та 1,414 МПа. У свою чергу, тиск на кісткову тканину при навантаженні 100 Н у поверхневих та глибоких ділянках становив для металевих гвинтів 1,574 МПа та 0,633 МПа, а для полімерних гвинтів - 1,261 МПа та 0,585 МПа відповідно. При цьому зміщення у всіх зазначених ділянках складало 0,012 мм для металевих гвинтів та від 0,0045 мм до 0,0054 мм для полімерних гвинтів. Для металевих гвинтів напруження у поверхневих та глибоких частинах різьби гвинта становили 0,00017 та 0,00012, а в кістці - 0,00074 та 0,00062 відповідно. Розподіл навантажень та контактного тиску на кісткову тканину при застосуванні гвинта з П-12 наведено на рис. 1, металевого гвинта - на рис. 2.

При силі навантаження в 1000 Н, тиск на поверхневій частині різьби металевого гвинта становив 34,843 МПа, а на глибокій частині - 56,24 МПа. У свою чергу, тиск на кісткову тканину в цих ділянках становив від 15,744 МПа до 8,187 МПа відповідно. При цьому зміщення гвинта складало 0,119 мм, а в прилеглих ділянках кістки - 0,118 мм та 0,098 мм. Напруження у поверхневих та глибоких частинах різьби гвинта становили 0,0015 та 0,0012, а в кістці - 0,018 та 0,014 відповідно. При дослідженні гвинта з П-12 при силі навантаження в 1000 Н, тиск на поверхневій частині різьби гвинта становив 20,74 МПа, а на глибокій частині - 11,788 МПа. У свою чергу, тиск на кісткову тканину в цих ділянках становив від 12,615 МПа до 7,516 МПа відповідно.

При збільшенні навантаження прогресуюче збільшувався тиск кісткової тканини на витки гвинта. Завдяки різним механічним властивостям нержавіючої сталі та П-12 зростання тиску на всіх ділянках останнього відбувалося більш повільно. Також слід зазначити, що цей процес відбувався нерівномірно і був більш інтенсивним на поверхневих ділянках різьби, де швидше досягалася межа міцності матеріалу імпланту. Для металевих гвинтів ця межа досягалася при навантаженні понад 1000 Н, для полімерних - 500 Н, враховуючи коефіцієнт запасу міцності не нижче 3 (рис. 3).

Порівнюючи тиск на поверхневих та глибоких витках гвинта для металевого гвинта слід зазначити, що різниця становила 60,7 %. Для П-12 гвинтів різниця була більш значною - 148,7 %. При порівнянні різниці тиску в полімерному та металевому гвинтах, на поверхневих витках вона становила 1,8 % при навантаженні 100 Н та 67,9 % - при навантаженні 1000 Н. Різниця на глибоких витках була більш значною - у 3 і 3,8 рази відповідно при мінімальних та максимальних навантаженнях. У полімерному гвинті у всіх ділянках визначення тиск був нижчим ніж у металевому гвинті, що певною мірою може компенсувати нижчі механічні показники міцності П-12. Нерівномірність розподілу локалізації стресових

ділянок можна пояснити різною здатністю до деформації під дією навантажень у полімерного матеріалу та металу.

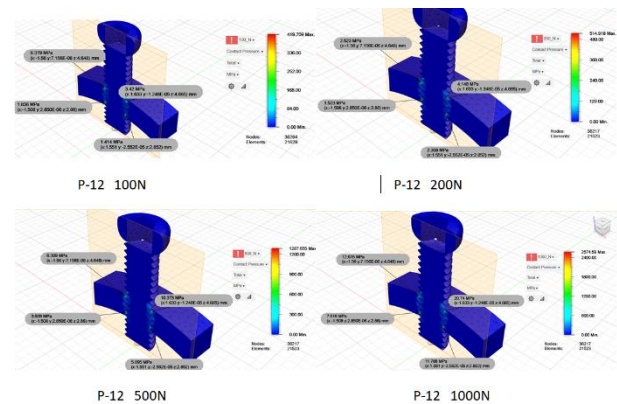


Рис. 1. Розподіл навантажень та контактного тиску на кісткову тканину гвинта з П-12 при навантаженні 100, 200, 500 та 1000 Н

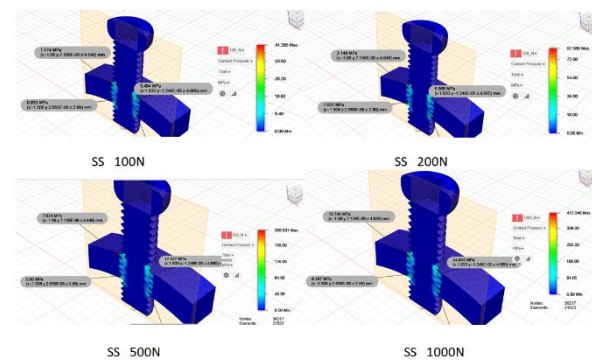


Рис. 2. Розподіл навантажень та контактного тиску на кісткову тканину металевого гвинта при навантаженні 100, 200, 500 та 1000 Н

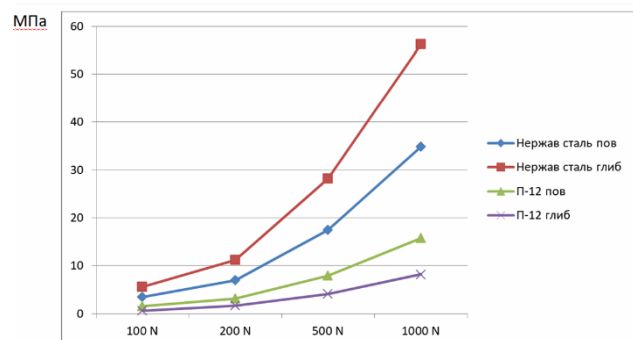


Рис. 3. Залежність показників тиску в різних частинах металевих та полімерних гвинтів від прикладеного осьового навантаження

Тиск на оточуючу гвинт кісткову тканину також змінювався в глибоких і поверхневих ділянках кістки нерівномірно для металевих і полімерних гвинтів. При цьому, при однакових навантаженнях полімерні гвинти у всіх випадках чинили менший тиск на кістку,

ніж металеві, що призводить до меншого руйнування кісткової тканини навколо гвинта (рис. 4). На поверхневих ділянках кістки ця різниця становила 24,8 %, на глибоких – 8,9 %. Враховуючи це, полімерні гвинти будуть краще утримувати ділянку перелому впродовж тривалого періоду часу, оскільки будуть менше руйнувати кісткову тканину навколо гвинтів.

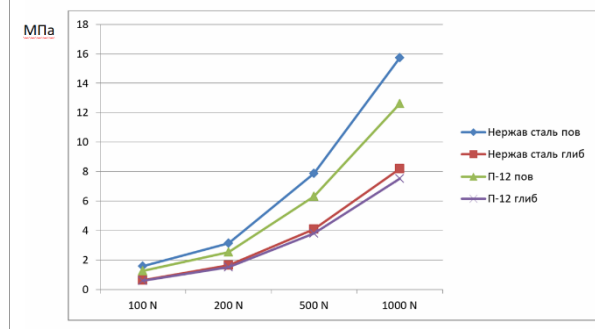


Рис. 4. Залежність контактної тиску на кісткову тканину навколо різних ділянок металевих та полімерних гвинтів від прикладеного осьового навантаження

Взаємодія гвинта з кістковою тканиною впливає на міцність його фіксації. Площа даної взаємодії залежить від діаметра гвинта, кроку та глибини різьби, її геометрії [13]. Глибина введення гвинта та механічні параметри матеріалу, з якого він виготовлений, та властивості кісткової тканини теж значно впливають на міцність фіксації. Thiele et al., у дослідженнях на трупних кістках, встановив залежність міцності фіксації титанового гвинта 3,5 мм з такими факторами, як маса кістки, товщина кортикального шару та мінеральна щільність кісткової тканини [14]. Вплив типу різьби гвинта на кісткову тканину, а відповідно і на стабільність фіксації перелому в поєднанні з іншими металоконструкціями вивчали Liu et al. Шляхом біомеханічного тестування та методом комп'ютерного моделювання було доведено достовірний вплив типу різьби для динамічного стегового гвинта на можливість вторинного зміщення перелому при однакових навантаженнях. У цьому дослідженні також доведено вплив типу різьби на концентрацію напружень у кістковій тканині, що його оточує [15]. При пошкодженні різьби, утримуюча здатність гвинта різко знижується. Fletcher et al. вивчали процес уведення гвинтів, порівнюючи практикуючих ортопедів та дослідників, що не мають клінічного досвіду. В обох групах було виявлено значний відсоток гвинтів, від 18 % до 48 %, при введенні яких пошкоджувалася різьбова частина отвору в кістці, в який вводився гвинт. Крім того, значна кількість випадків пошкодження різьби, як у дослідників, так і в ортопедів зі стажем роботи від 1 до 19 років, залишалася не виявленою і становила від 62% до 86% [16].

У проведеному нами дослідженні визначено тиск, який створюється на різних ділянках гвинта та оточуючої кісткової тканини. При перевищенні

максимально допустимої механічної міцності буде відбуватися руйнування різьбової частини та значне зниження сили утримання гвинта в кістці. Для металевих гвинтів максимальна межа міцності буде вищою і буде зумовлена вищими параметрами механічної міцності нержавіючої сталі, яка вище за кісткову тканину. Отже, втрата фіксації буде відбуватися за рахунок руйнування останньої. При застосуванні полімерних гвинтів, при максимальному навантаженні буде руйнуватися різьба на гвинті, оскільки механічні параметри міцності полімеру є нижчими ніж кортикальної кісткової тканини. Отже, при порушенні фіксації полімерного гвинта, міцність фіксації буде залежати безпосередньо від механічних властивостей полімерного матеріалу, з якого виготовлений гвинт. Вплив тиску на кісткову тканину, який чинить гвинт при фіксації перелому різними типами пластин, вивчали за допомогою комп'ютерного моделювання Feng et al. дійшли висновку, що аксіальні та радіальні навантаження є вагомим фактором ризику розвитку нестабільності як гвинта, так і всієї металоконструкції, з відповідними негативними наслідками для зрощення перелому [17]. Враховуючи дані нашого дослідження, що полімерні гвинти чинять менший тиск на навколишню кісткову тканину, вони будуть краще утримувати ділянку перелому при невеликих та тривалих навантаженнях, а металевий гвинт – при значних короточасних (пікових) навантаженнях.

Стабільність фіксації перелому іншими конструкціями, такими як блоковані інтрамедулярні стрижні та пластини також певною мірою залежать від механічної міцності гвинтів. Зокрема Schröter et al. вивчали як залежать біомеханічні взаємодії між фрагментами перелому у випадках, коли пластина фіксується різними типами гвинтів. Дослідження проводилося при циклічних навантаженнях у діапазоні від 50 до 2080 Н. Визначено, що при динамічному блокуванні гвинтів стабільність фіксації перелому знижувалася. Але в даному дослідженні увага приділялася ділянці контакту між гвинтом і пластиною, а не між гвинтом і кістковою тканиною, крім того, у штучній кістці, яка застосовувалася в експерименті, відсутня кісткова структура і її пластичні параметри не збігаються з такими параметрами натуральної кістки. Методика проведення остеотомії руйнує дослідний зразок по-іншому, ніж це відбувається при переломі кістки внаслідок травми [18]. Всі ці відмінності можуть вплинути на результати дослідження і в цьому аспекті методика комп'ютерного моделювання має перевагу.

**Висновки.** У проведеному дослідженні визначено, що при однакових навантаженнях полімерні гвинти, виготовлені з П-12, та металеві гвинти, виготовлені з нержавіючої сталі, по-різному взаємодіють з навколишньою кістковою тканиною. При збільшенні зусилля на гвинт, прогресуючи збільшувалися напруження та тиск гвинта на навколишню ділянку кісткової тканини, що при максимальних значеннях може призводити до нестабільності фіксації.

## Оригінальні дослідження

У дослідженні визначено, що полімерні гвинти у всіх випадках чинили менший тиск на кістку, ніж металеві, зокрема в поверхневих ділянках кістки ця різниця була більш суттєвою –24,8 %, а в глибоких – 8,9 %. Враховуючи це, полімерні гвинти будуть краще утримувати ділянку перелому впродовж тривалого періоду часу, оскільки будуть менше руйнувати кісткову тканину навколо гвинтів.

Ділянки напруження у полімерному гвинті були

нижчими ніж у металевому гвинті як на поверхневих витках, так і на глибоких, що певною мірою може компенсувати нижчі механічні показники міцності П-12.

Дані результати слід враховувати при проведенні оперативних втручань застосуванням гвинтів різних типів та можуть слугувати підґрунтям для проведення подальших біомеханічних досліджень остеосинтезу різних локалізацій.

## References

1. Bergh C, Wennergren D, Möller M, Brisby H. Fracture incidence in adults in relation to age and gender: A study of 27,169 fractures in the Swedish Fracture Register in a well-defined catchment area. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244291. DOI: 10.1371/journal.pone.0244291.
2. Eckart AC, Ghimire PS, Stavitz J. Predictive validity of multifactorial injury risk models and associated clinical measures in the U.S. population. *Sports*. 2024;12(5):123. DOI: 10.3390/sports12050123.
3. Augat P, von Rüden C. Evolution of fracture treatment with bone plates. *Injury*. 2018;49 Suppl 1:S2-S7. DOI: 10.1016/S0020-1383(18)30294-8.
4. Foster AL, Moriarty TF, Zalavras C, Morgenstern M, Jaiprakash A, Crawford R, et al. The influence of biomechanical stability on bone healing and fracture-related infection: the legacy of Stephan Perren. *Injury*. 2021;52(1):43-52. DOI: 10.1016/j.injury.2020.06.044.
5. Ekegren CL, Edwards ER, de Steiger R, Gabbe BJ. Incidence, costs and predictors of non-union, delayed union and mal-union following long bone fracture. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(12):2845. DOI: 10.3390/ijerph15122845.
6. Shaiko-Shaikovskiy OG, Bilov MYe, Oleksyuk IS, Dudko OG, Bursuk YeY, Lenik DK, et al. Method of computerized optimisation positioning of fixing elements on plate body under rotational forces. *Orthopaedics, traumatology and prosthetics*. 2014;4:26-30. <https://doi.org/10.15674/0030-59872014426-30>.
7. Inzana JA, Varga P, Windolf M. Implicit modeling of screw threads for efficient finite element analysis of complex bone-implant systems. *J Biomech*. 2016;49(9):1836-44. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2016.04.021.
8. Mischler D, Babu S, Osterhoff G, Pari C, Fletcher J, Windolf M, et al. Comparison of optimal screw configurations in two locking plate systems for proximal humerus fixation - a finite element analysis study. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2020;78:105097. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2020.105097.
9. MacLeod AR, Serranoli G, Fregly BJ, Toms AD, Gill HS. The effect of plate design, bridging span, and fracture healing on the performance of high tibial osteotomy plates. *Bone Joint Res*. 2018;7(12):639-49. DOI: 10.1302/2046-3758.712.BJR-2018-0035.R1.
10. Epari DR, Gurung R, Hofmann-Fliri L, Schwyn R, Schuetz M, Windolf M. Biphasic plating improves the mechanical performance of locked plating for distal femur fractures. *J Biomech*. 2021;115:110192. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2020.110192.
11. Synek A, Ortner L, Pahr DH. Accuracy of osseointegrated screw-bone construct stiffness and peri-implant loading predicted by homogenized FE models relative to micro-FE models. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2023;140:105740. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2023.105740.
12. MacLeod AR, Pankaj P, Simpson AH. Does screw-bone interface modelling matter in finite element analyses? *J Biomech*. 2012;45(9):1712-16. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2012.04.008.
13. Gausepohl T, Möhring R, Pennig D, Koebke J. Fine thread versus coarse thread. A comparison of the maximum holding power. *Injury*. 2001;32 Suppl 4:SD1-7. DOI: 10.1016/s0020-1383(01)00168-1.
14. Thiele OC, Eckhardt C, Linke B, Schneider E, Lill CA. Factors affecting the stability of screws in human cortical osteoporotic bone: a cadaver study. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89(5):701-5. DOI: 10.1302/0301-620X.89B5.18504.
15. Liu F, Feng X, Zheng J, Leung F, Chen B. Biomechanical comparison of the undercut thread design versus conventional buttress thread for the lag screw of the dynamic hip screw system. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:1019172. DOI: 10.3389/fbioe.2022.1019172.
16. Fletcher JWA, Neumann V, Wenzel L, Gueorguiev B, Richards RG, Gill HS, et al. Screw tightness and stripping rates vary between biomechanical researchers and practicing orthopaedic surgeons. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):642. DOI: 10.1186/s13018-021-02800-z.
17. Feng X, Lin G, Fang CX, Lu WW, Chen B, Leung FKL. Bone resorption triggered by high radial stress: The mechanism of screw loosening in plate fixation of long bone fractures. *J Orthop Res*. 2019;37(7):1498-507. DOI: 10.1002/jor.24286.
18. Schröter S, Hoffmann T, Döbele S, Welke B, Hurschler C, Schwarze M, et al. Biomechanical properties following open wedge high tibial osteotomy: Plate fixator combined with dynamic locking screws versus standard locking screws. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2018;60:108-14. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2018.10.010.

## Відомості про автора

Дудко Олексій Геннадійович – канд. мед. наук, доцент закладу вищої освіти кафедри травматології та ортопедії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна, <https://orcid.org/0000-0003-1848-5053>.

## Information about the author

Dudko Oleksii – PhD, Associate Professor of Traumatology and Orthopedics Department, Bukovinian State Medical University Chernivtsi, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0003-1848-5053>.

Надійшла до редакції 02.07.24  
Рецензент – проф. Васюк В.Л.  
© О.Г. Дудко, 2024



## **МОРФОГЕНЕЗ ПРОМЕЖИНИ В ПЕРШОМУ ТА ДРУГОМУ ТРИМЕСТРАХ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ЛЮДИНИ**

**В.В. Проняєв, К.А. Владиченко**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Ключові слова:** промежина, таз, ембріогенез, передплід, анатомія, людина.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 19-24.

**DOI:** 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.4

**E-mail:**  
proniaiev@bsmu.edu.ua

**Резюме.** Традиційно вважається, що поділ клоаки на вентральний сечостатеви відділ та дорсальний – відхідниковий виникає за рахунок сечо-прямокишкової перегородки протягом четвертого тижня внутрішньоутробного розвитку. Поділ клоаки остаточно закінчується протягом шостого тижня внутрішньоутробного розвитку, злиттям сечо-прямокишкової перегородки із перетинкою клоаки. Протягом сьомого тижня обидва відділи стають окремими структурами. Проте значна когорта авторів піддають сумніву традиційне бачення механізмів поділу клоаки.

**Мета** - встановити та візуалізувати механізм поділу клоаки; вирішити протиріччя щодо ролі сечо-прямокишкової перегородки при поділі клоаки; виявити зачатки майбутніх органоконкомплексів чоловічої промежини.

**Матеріал і методи:** серії зрізів 15 препаратів зародків (4-7-й тиждень ВУР; 4.5-13.5 мм ТКД) та 15 препаратів передплідів (7-9-й тиждень ВУР; 14.0-35.0 мм ТКД) вивчали методами морфологічного дослідження: мікроскопія, морфометрія. З метою більш точної візуалізації та розуміння процесів становлення структур чоловічої промежини використовували метод тривимірної візуалізації.

**Результати досліджень.** Виявлено значну кількість мітотичних поділів у дорсальних та бічних відділах мезодермальної тканини навколо краніальної частини клоаки, проте спостерігається відсутність мітотичних поділів у клітин мезодермальної тканини сечостатевої перегородки. Сечо-прямокишкова перегородка стає помітною після того, як складки клоаки відділяють клоаку від задньої кишки, дистальніше від з'єднання між мезонефральними протоками та клоакою. Нами встановлено, що з 36-го дня внутрішньоутробного розвитку формується черевна западина, яка розташована всередині сечо-прямокишкової перегородки та простягається в каудальному напрямку дистальніше від точки входу мезонефральних проток до середини відстані між входом мезонефральних проток та каудально розташованою верхівкою сечо-прямокишкової перегородки. На 41-й день внутрішньоутробного розвитку частини мезонефральних проток, які розташовуються між клоакою та сечовідними бруньками, поступово зникають. Таким чином, обидва сечоводи та мезонефральні протоки отримують спільний вхід у ділянку сечостатевої пазухи. Враховуючи наші спостереження, слід зазначити, що поділ клоаки є прямим наслідком розростання та збільшення в об'ємі мезенхімальної тканини, яка оточує клоаку, та, особливо на пізніх етапах, вентральний її відділ – сечостатева пазуха. Протягом 6-9-го тижня внутрішньоутробного розвитку відбувається формування сечостатевої пазухи та сечового міхура разом із відмежуванням мезонефральних проток та сечоводів.

**Висновки.** Нами виділено три основні структури, які опосередковано впливають на поділ клоаки: після утворення сечо-прямокишкової перегородки відмічається зниження частоти мітотичних поділів останньої, що вказує на її тимчасову та початкову роль у поділі клоаки. Непропорційний ріст та збільшення в об'ємах мезенхімальної тканини вентральної частини та дорсальної частини клоаки значним чином впливає на зміну її форми та її поділ. Сечо-прямокишкова перегородка не є одиничною, відокремленою структурою та простягається у бічних напрямках. Остаточно є невизначеною роль черевної западини у розподілі клоаки.

Оригінальні дослідження

**DEVELOPMENT OF THE PERINEUM STRUCTURES IN THE EMBRYONIC AND PREFETAL PERIODS**

V.V. Proniaiev, K.A. Vladychenko

**Key words:** perineum, pelvis, embryogenesis, prefetus, anatomy, human.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 3 (111). P. 19-24.

**Resume.** Traditionally, it is believed that the division of the cloaca into the ventral genitourinary part and the dorsal - ureteric part occurs at the expense of the urorectal septum during the fourth week of intrauterine development. The separation of the cloaca finally ends during the sixth week of fetal development, with the fusion of the urorectal septum with the cloaca membrane. During the seventh week, both departments become separate entities. However, a significant cohort of authors question the traditional view of the mechanisms of cloacal separation.

**Purpose** to establish and visualize the mechanism of cloaca division; to resolve the controversy regarding the role of the urorectal septum in the separation of the cloaca; to reveal the beginnings of future organ complexes of the male perineum.

**Material and method.** Series of sections of 15 embryo preparations (4-7 weeks of gestational age; 4.5-13.5 mm. PCL) and 15 preparations of pre-fetus (7-9 weeks of gestational age; 14.0-35.0 mm. PCL) were studied by the methods of morphological research: microscopy, morphometry. In order to more accurately visualize and understand the processes of formation of the structures of the male perineum, the method of three-dimensional visualization was used.

**The results of own research.** We found a significant number of mitotic divisions in the dorsal and lateral parts of the mesodermal tissue around the cranial part of the cloaca, but the absence of mitotic divisions was observed in the cells of the mesodermal tissue of the urogenital septum. The urorectal septum becomes visible after the cloacal folds separate the cloaca from the hindgut, distal to the junction between the mesonephric ducts and the cloaca. We established that from the 36th day of intrauterine development, an abdominal cavity is formed, which is located inside the urorectal septum and extends in the caudal direction distally from the point of entry of the mesonephric ducts to the middle of the distance between the entrance of the mesonephric ducts and the caudal top of the urorectal septum. On the 41st day of intrauterine development, parts of the mesonephric ducts, which are located between the cloaca and the ureteric buds, gradually disappear. Thus, both ureters and mesonephric ducts have a common entrance to the genitourinary sinus. Taking into account our observations, it should be noted that the division of the cloaca is a direct consequence of the growth and increase in the volume of the mesenchymal tissue that surrounds the cloaca and, especially in the later stages, its ventral part - the genitourinary sinus. During the 6-9th week of intrauterine development, the genitourinary sinus and urinary bladder are formed along with the demarcation of the mesonephric ducts and ureters.

**Conclusions.** We identified three main structures that indirectly affect the division of the cloaca: after the formation of the urorectal septum, a decrease in the frequency of mitotic divisions of the latter is noted, which indicates its temporary and initial role in the division of the cloaca. Disproportionate growth and increase in the volume of mesenchymal tissue of the ventral part and dorsal part of the cloaca significantly affects the change in its shape and its division. The urorectal septum is not a single, separate structure and extends laterally. Finally, the role of the abdominal cavity in the distribution of the cloaca is uncertain.

**Вступ.** При вивченні та аналізі наукових джерел, які описують становлення структур промежини протягом ембріонального періоду онтогенезу людини, нами виявлено суттєві суперечності у поглядах щодо становлення клоаки, її інтеграційності з навколишніми структурами, а саме: остаточно невиявленим є поділ клоаки на вентральний та дорсальний сегменти і роль сечо-прямокишкової перегородки в даному поділі. Традиційно вважається, що поділ клоаки на вентральний сечостатеєвий відділ та дорсальний –

відхідниковий, виникає за рахунок сечо-прямокишкової перегородки протягом четвертого тижня внутрішньоутробного розвитку (ВУР). Поділ клоаки остаточно закінчується протягом шостого тижня ВУР, злиттям сечо-прямокишкової перегородки із перетинкою клоаки. Протягом сьомого тижня обидва відділи стають окремими структурами [1-4]. Проте значна когорта авторів піддають сумніву традиційне бачення механізмів поділу клоаки. Так, деякі автори враховують не стільки роль та участь



сечо-прямокишкової перегородки у поділі клоаки, як диференційний ріст мезенхімальної тканини. Інші наполягають на тому, що повноцінне злиття сечо-прямокишкової перегородки із перетинкою клоаки відсутнє. Учені Tao Zhang, Da Jia Wang та інші [5-6] зазначили, що причиною поділу клоаки, руйнування перетинки клоаки та створення похідних структур є координувана, часово-просторова послідовна проліферація, диференціація та апоптоз ембріональних клітин.

Запропоновано декілька механізмів створення сечо-прямокишкової перегородки: внаслідок злиття двобічних поздовжніх складок; внаслідок рострально розташованої складки (складка Турньє). Інші автори пропонували альтернативний погляд: поділ клоаки виникає за рахунок опускання дорсального відділу клоаки до хвостової борозни, виключаючи при цьому наявність та роль сечо-прямокишкової перегородки [7].

Незважаючи на значну кількість наукових досліджень, предметом яких є морфогенез структур ділянки промежини, автори даних статей не включають тривимірного моделювання структур промежини у власні методи досліджень. Враховуючи вищесказане, ми використали методи тривимірного моделювання з метою візуалізації становлення основних структур чоловічої промежини.

На сьогодні, кількість природжених вад ділянки промежини, як сечостатевого відділу, так і прямокишково-відхідникового неухильно зростає. Як наслідок, виникає необхідність у більш точному та поглибленому вивченню морфогенетичних особливостей розвитку структур промежини. У загальному, причинами природжених вад розвитку є порушення закладки органокomплексів протягом початкового періоду внутрішньоутробного розвитку. Також значним етіопатогенетичним чинником слугує просторово-часова дискоординація проліферативних процесів та процесів диференціації клітин [8].

З огляду на останнє, нашою метою, при дослідженні морфогенетичних особливостей чоловічої промежини, є вирішення критичних протиріччя щодо поділу клоаки та роль сечо-прямокишкової перегородки у даному процесі. Постає необхідність у визначенні закладок основних органокomплексів майбутньої промежини задля отримання більш ґрунтовних знань щодо виникнення природжених вад досліджуваної ділянки.

**Мета дослідження** - встановити та візуалізувати механізм поділу клоаки; вирішити протиріччя щодо ролі сечо-прямокишкової перегородки при поділі клоаки; виявити зачатки майбутніх органокomплексів чоловічої промежини.

**Матеріал і методи.** Серія зрізів 15 препаратів зародків (4-7-й тиждень ВУР; 4.5-13.5 мм ТКД) та 15 препаратів передплодів (7-9-й тиждень ВУР; 14.0-35.0 мм ТКД). Додатково для дослідження використовувалися препарати із колекції кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету.

Використовували такі методи дослідження, як мікроскопія, морфометрія. З метою більш точної візуалізації та розуміння процесів становлення структур чоловічої промежини використовували методи тривимірної візуалізації. Даний метод візуалізації є досить зручним та точним, особливо при дослідженні препаратів зародків та передплодів.

**Результати власних досліджень.** При дослідженні 15 препаратів зародків та 15 препаратів передплодів нами визначено, що, починаючи від 36-го дня ВУР, поперечно розташований тяж сполучної тканини (сечо-прямокишкова перегородка) простягається у дистальному напрямку та в подальшому ділить клоаку на більший вентральний відділ (сечостатева пазуха) та менший, дорсальний, відхідниковий відділ. Нами виявлено значну кількість мітотичних поділів у дорсальних та бічних відділах мезодермальної тканини навколо краніальної частини клоаки, проте спостерігається відсутність мітотичних поділів у клітин мезодермальної тканини сечостатевої перегородки. Сечо-прямокишкова перегородка стає помітною після того, як складки клоаки відділяють клоаку від задньої кишки, дистальніше від з'єднання між мезонефральними протоками та клоакою. Точки вклинення мезонефральних проток у клоаку є значним орієнтиром, адже він демонструє, що видима краніальна міграція точки входу мезонефральних проток у клоаку та сечостатевої пазухи спричинена недостатністю росту краніальної частини сечостатевої пазухи в ділянці між точкою входу проток та алантоїсом. Нами встановлено, що з 36-го дня ВУР формується черевна западина, яка розташована всередині сечо-прямокишкової перегородки та простягається в каудальному напрямку дистальніше від точки входу мезонефральних проток до середини відстані між входом мезонефральних проток та каудально розташованою верхівкою сечо-прямокишкової перегородки.

Щільні ділянки мезенхімальної тканини включають периклоакальну мезенхіму та мезенхіму, яка оточує задню кишку. Пухко оформлена мезенхімальна тканина займає усі інші частини ділянки клоаки, включаючи сечо-прямокишкову перегородку. Щільна периклоакальна мезенхіма розміщена обабіч клоаки, починаючи від 35-го дня ВУР. Починаючи з 36-го дня ВУР, обидві бічні частини периклоакальної мезенхіми розширюються в напрямку дорсокраніальної частини сечівникової пластинки, утворюючи при цьому U-подібну покрівлю на краніальній частині статевого горбка. Окрема ділянка щільної мезенхімальної тканини, зі звуженим кінцем у ділянці з'єднання клоаки та задньої кишки, манжетоподібно оточує задню кишку в ембріонів віком 5 тижнів і більше. Спочатку обидві ділянки щільної мезенхімальної тканини знаходяться в контакті одна з одною, проте згодом, внаслідок росту сечо-прямокишкової перегородки у каудальному напрямку, спостерігається їхнє розмежування. Вищесказані особливості становлення щільних мезенхімальних структур свідчать про те, що пухка

## Оригінальні дослідження

мезенхімальна тканина сечо-прямокишкової перегородки не є одиничною, відокремленою, центральною структурою, а також про те, що вона розширюється у бічних напрямках. За рахунок того, що периклоакальна мезенхіма розширюється дорсально, охоплюючи прямокишково-відхідниковий відділ клоаки. З 8-го тижня ВУР обидва сегменти щільної мезенхіми, які оточують клоаку та задню кишку, утворюють єдину суцільну структуру. Водночас, частина щільної мезенхімальної тканини в найбільш вентральній ділянці сечо-прямокишкової перегородки починає розширюватися між ектодермою та залишковими частинами сечівникової пластинки, і з 56-го дня ВУР відзначається як губчасте тіло. На цій стадії, інші ділянки периклоакальної мезенхімальної тканини стають окремими анатомічними структурами.

Частина сечостатевої пазухи, яка розташовується краніальніше точки входу мезонефральних проток у клоаку, розвивається значно повільніше, ніж її каудальна частина. Алантоїс залишається трубчастою структурою до початку свого розширення на 7-му тижні ембріонального розвитку. На 31-й день ВУР, одразу після проникнення мезонефральних проток у клоаку, нами виявлено формування сечовідних бруньок на дорсальній частині мезонефральних проток поблизу їх точки входу в порожнину клоаки. На 41-й день ВУР, частини мезонефральних проток, які розташовується між клоакою та сечовідними бруньками, поступово зникають. Таким чином, обидва сечоводи та мезонефральні протоки отримують спільний вхід у ділянку сечостатевої пазухи. Початково, точки входу сечоводів до сечостатевої пазухи знаходились з боків та краніальніше від точки входу мезонефральних проток, проте залишилися в межах епітелію краніальної частини сечостатевої пазухи. Ділянки проникнення мезонефральних проток та сечоводів виокремлюють трикутну зону – трикутник сечового міхура.

Враховуючи наші спостереження, слід зазначити, що поділ клоаки є прямим наслідком розростання та збільшення в об'ємі мезенхімальної тканини, яка оточує клоаку, та, особливо на пізніх етапах, вентральний її відділ – сечостатеву пазуху. Розростання цієї кільцевої тканини подовжує та збільшує в об'ємах вентральний відділ клоаки, доходячи до поверхні у вигляді зовнішньо помітного підвищення клоаки. Ззовні вона формує верхівку підвищення та по боках – гребенеподібні структури – губи клоаки, які оточують перетинку клоаки. Оцінюючи форму підвищення клоаки, ми спостерігали її зниження у висоті в напрямку відхідникового відділу. За рахунок різниці у швидкості росту та об'ємах мезенхімальних структур вентральної і дорсальної частини клоаки, щілиноподібний простір, який сполучав отвори даних частин, поступово зменшувався у розмірах та розташовувався більш поверхнево. Після того, як задня частина перетинки клоаки зникає, мезенхімальна тканина має ззовні вигляд вузької та низької горбистості клоаки, яка розташована по серединній лінії між вентральними та

дорсальними відділами клоаки.

Різні ділянки мезенхімальної тканини набувають різної щільності та змінюються структурно. Ці ділянки є закладками різних структур промежини, які будуть утворюватися протягом подальшого внутрішньоутробного розвитку. Ззовні, дорсально та по боках від мезенхімальної тканини нами виявлені парні структури – постанальні припухлості, стромальний компонент яких розташований перпендикулярно до епідермісу, та розташовані у задніх відділах губ клоаки.

Зовнішній вигляд ділянки промежини поступово змінює свою форму з пласкої до більш опуклої, за рахунок підвищення промежини. Спочатку підвищення промежини розташовується у вентральному напрямку. Далі, поступово підвищення опускається у дорсальному напрямку, переходячи у пластинку клоаки, нижче серединної щілини, яка оточена по боках підвищеннями – губами клоаки, які переходять ззаду в постанальні припухлості. З боків та дорсально від губ клоаки розташовуються лабіоскротальні припухлості.

Під час мікроскопії препаратів зародків та передплодів нами виявлено, що на поверхні промежини епідерміс змінює свою форму та структуру та переходить з одношарового кубічного епітелію у двохшаровий, з базальною зоною без'ядерних клітин та поверхнево розташованими плоскими клітинами. Даний епідерміс покриває пластинку клоаки, формуючи ззовні помітну щільну ділянку, яка розташовується вентрально.

Найбільш виражена вентральна частина підвищення клоаки, яка включає в себе сечостатеву пазуху, що розростається, та перетворюється у фалічну структуру. Вентральні частини губ клоаки перетворюються в сечостатеві губи. Менш виражені дистальні частини губ клоаки, оточують з боків отвір відхідника.

Частина сечостатевої пазухи, яка розташовується краніальніше точки входу мезонефральних проток у клоаку, розвивається значно повільніше, ніж її каудальна частина. Алантоїс залишається трубчастою структурою до початку свого розширення на 7-му тижні ембріонального розвитку. На 31-й день ВУР, одразу після проникнення мезонефральних проток у клоаку, нами виявлено формування сечовідних бруньок на дорсальній частині мезонефральних проток поблизу їх точки входу в порожнину клоаки. На 41-й день ВУР, частини мезонефральних проток, які розташовується між клоакою та сечовідними бруньками, поступово зникають. Таким чином, обидва сечоводи та мезонефральні протоки отримують спільний вхід у ділянку сечостатевої пазухи. Початково, точки входу сечоводів до сечостатевої пазухи знаходились з боків та краніальніше від точки входу мезонефральних проток, проте залишилися в межах епітелію краніальної частини сечостатевої пазухи. Ділянки проникнення мезонефральних проток та сечоводів виокремлюють трикутну зону – трикутник сечового міхура.

З огляду на морфологічні дані, які ми зібрали під час дослідження сечостатевої пазухи, необхідно підсумувати основні морфологічні особливості розвитку останньої. Так, нами відзначено чітку межу між алантоїсом, з якого, при подальшому ВУР плода, виникає більша частина сечового міхура. Спостерігається розмежування мезонефральних проток та сечоводів разом з їхніми отворами. Далі поступово створюється, морфологічно несхожа на попередню сечостатеву пазуху – глибока сечостатева пазуха та взаємодія між парамезонефральною та мезонефральною системами; формування поверхневої сечостатевої пазухи та структури фалічної форми. Протягом даного періоду розвитку формуються основні структури середнього відділу ділянки промежини між отворами сечостатевого та відхідникового відділів.

Протягом 6-9-го тижня ВУР відбувається формування сечостатевої пазухи та сечового міхура разом із відмежуванням мезонефральних проток та сечоводів.

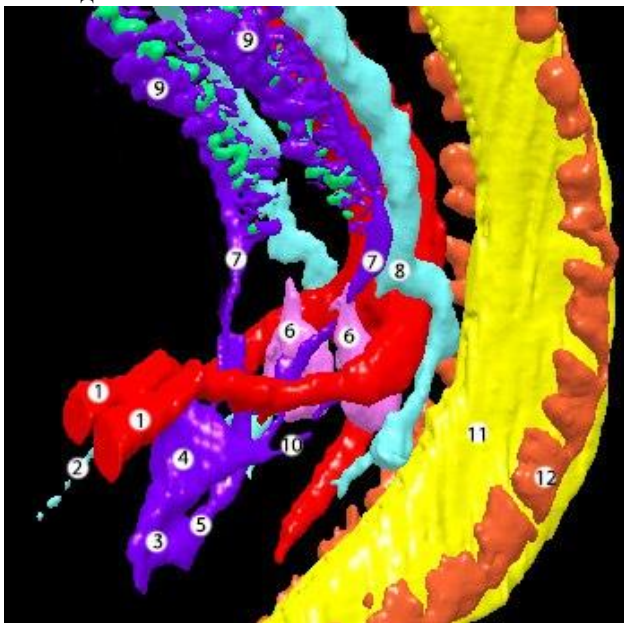


Рис. 1. 3D-реконструкція структур тулуба зародка людини 12,0 мм ТКД (5-й тиждень ВУР). Передньо-бічна проекція. Зб. x30:

1 - пупкові артерії; 2 – пупкова вена; 3 – клоака; 4 – сечостатева пазуха; 5 – прямокишково-відхідникова пазуха; 6 – метанефрогенна бластема; 7 – мезонефральні протоки; 8 – задня кардинальна вена; 9 – мезонефрос; 10 – метанефральний дивертикул; 11 – нервова трубка; 12 – соміти

Під час дослідження тканини алантоїса нами зазначено, що сліпий кінець, який розташовується в пупковому канатику, зазнає процесів дегенерації. У свою чергу, залишкова тканина алантоїса поступово розширюється та перетворюється у сечовий міхур, вистелений двошаровим епітелієм. Його стінка складається з радіальних пучків власної слизової

оболонки, які оточені більш щільним шаром попередників м'язових клітин.

Сечостатева пазуха має трубоподібну форму та вистелена високим псевдошаровим епітелієм, який оточений щільним шаром мезенхімальної тканини. Спостерігаючи за вентральною частиною алантоїса, який перетворюється в сечовий міхур та глибокою сечостатевою пазухою, виявили чітке розмежування між вищевказаними структурами за рахунок різного епітелію, який їх вкриває зсередини. Проте поступово, з часом, дане розмежування зникає внаслідок злиття епітелію сечового міхура та епітелію сечостатевої пазухи. Дорсально спостерігається розмежування за рахунок від'єднання мезонефральних проток та сечоводів, разом з отворами, один від одного. Як наслідок, отвори мезонефральних проток чітко відзначаються в ділянці глибокого сегмента сечостатевої пазухи, а отвори сечоводів - у сечовому міхурі.



Рис. 2. Гістологічний препарат передплота 17,0 мм ТКД:

1 – статевий горбок; 2 – клоакальне підвищення; 3 – верхівка сечо-прямокишкової перегородки; 4 – прямокишково-відхідникова пазуха; 5 – сечо-прямокишкова перегородка; 6 – мезонефральна протока; 7 – сечостатева пазуха; 8 – глибокий відділ сечостатевої пазухи; 9 – червний тяж

Нами виявлено, що впродовж даного періоду ВУР глибокий відділ сечостатевої пазухи поступово видовжується та ззовні має отвір півмісяцевої форми, який виникає внаслідок його притиснення з вентрального боку середньою борозною, а з дорсального – горбком Мюллера. У ділянці даного горбка псевдошаровий стовпчастий епітелій

## Оригінальні дослідження

сечостатевої пазухи знижується у висоті, проте чітко відрізняється від одношарового мезонефрального епітелію. Всередині цього горбка мезонефральні протоки пов'язані з верхівкою парамезонефральних проток, які поступово змінюють своє положення. Кожна з парамезонефральних проток є структурою, яка походить від краніальних частин статевих гребенів проміжної мезодерми та видовжується в каудальному напрямку, прямуючи до мезонефральних проток, та контактує з їх епітеліальним шаром. Поступово, кінці парамезонефральних проток відмежовуються від мезонефральних проток, займаючи більш бічне положення в ділянці статевого гребеня, проте після досягнення ними стромального компонента дорсальної стінки сечостатевої пазухи відмічається їх вигинання у присередньому напрямку. Дане злиття мезонефральних проток із дорсальною стінкою сечостатевої пазухи простягається в каудальному напрямку. Найбільш дистальні частини кінців парамезонефральних проток залишаються в контакті з присередніми частинами мезонефральних проток у ділянках їх отворів. Ця взаємодія між різними

комплексами проток нами виділена як мезонефрально-парамезонефральний комплекс. Основними його характеристиками є серединно розташований парамезонефральний епітелій, який контактує з присередніми частинами епітелію мезонефральних проток з боків, проте даний комплекс є чітко відмежованим від епітелію сечостатевої пазухи щільною мезенхімальною тканиною.

**Висновки.** Нами виділено три основні структури, які опосередковано впливають на поділ клоаки: після утворення сечо-прямокишкової перегородки відмічається зниження частоти мітотичних поділів останньої, що вказує на її тимчасову та початкову роль у поділі клоаки. Непропорційний ріст та збільшення в об'ємах мезенхімальної тканини вентральної частини та дорсальної частини клоаки значним чином впливає на зміну її форми та її поділ. Сечо-прямокишкова перегородка не є одиничною, відокремленою структурою та простягається у бічних напрямках. Остаточою є невизначеною роль черевної западини в розподілі клоаки.

### References

1. Miyake Y, Lane GJ, Yamataka A. Embryology and anatomy of anorectal malformations. *Semin Pediatr Surg.* 2022 Dec;31(6):151226. DOI: 10.1016/j.sempedsurg.2022.151226.
2. Servidio AG, Baldo F, Barbi E. Perineal groove: A rare congenital malformation. *Pediatr Neonatol.* 2022 Mar;63(2):192-93. DOI: 10.1016/j.pedneo.2021.09.002.
3. Priam A, Chabani N, Klein C, Haraux E. Scrotal orchidopexy for perineal ectopic testis. *Arch Pediatr.* 2022 Jul;29(5):404-6. DOI: 10.1016/j.arcped.2022.03.005.
4. Moreno Alfonso JC, Molina Caballero A, Pérez Martínez A. Perineal cutaneous appendage and anorectal malformation. *An Pediatr (Engl Ed).* 2023 May;98(5):391-92. DOI: 10.1016/j.anpede.2023.03.003.
5. Eskandar-Afshari F, Danzer E, Lee HC, Ragavan N. A Neonate With a Perineal Lesion. *Neoreviews.* 2019 Nov;20(11):e680-e82. DOI: 10.1542/neo.20-11-e680.
6. Thomas DFM. The embryology of persistent cloaca and urogenital sinus malformations. *Asian J Androl.* 2020 Mar-Apr;22(2):124-28. DOI: 10.4103/aja.aja\_72\_19.
7. Samuk I, Amerstorfer EE, Fanjul M, Iacobelli BD, Lisi G, Midrio P, et al. Perineal Groove: An Anorectal Malformation Network, Consortium Study. *J Pediatr.* 2020 Jul;222:207-12. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.03.026.
8. Ihn K, Na Y, Ho IG, Oh JT. Clinical characteristics and conservative treatment of perineal groove. *J Pediatr Surg.* 2020 Aug;55(8):1507-10. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.07.017.

### Відомості про авторів

**Проняєв Володимир Володимирович** – аспірант кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4569-8487>, Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AHA-3100-2022>.

**Владиченко Костянтин Анатолійович** – здобувач кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

### Information about the authors

**Proniaiev Volodymyr** – post-graduate of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovinian State Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4569-8487>, Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AHA-3100-2022>.

**Vladychenko Konstantyn** – Applicant of of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovinian State Medical University.

*Надійшла до редакції 12.08.24*

*Рецензент – проф.Кривецький В.В.*

*© В.В. Проняєв, К.А. Владиченко, 2024*

## **ОСОБЛИВОСТІ ЛЕТАЛЬНИХ ВИПАДКІВ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ ЦНС В УМОВАХ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОГО СТАЦІОНАРУ ЗА 2014-2023 РОКИ**

**Т.К. Сагайдак, Н.О. Скороходова**

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна

**Ключові слова:** туберкульоз, криптококовий менингоенцефаліт, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, туберкульозний менингоенцефаліт, ВІЛ-інфекція.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 25-29.

**DOI:** 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.5

**E-mail:**  
t.sahaydak.zp@gmail.com

**Резюме. Мета дослідження** - вивчити особливості летальних випадків при ураженнях ЦНС у хворих на туберкульоз на тлі ВІЛ-інфекції.

**Матеріал і методи.** Проведено ретроспективний аналіз 68 історій хвороб хворих на туберкульоз з ВІЛ-інфекцією, які померли в КНП «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» ЗОР за 2014-2023 роки. Проведено аналіз анамнезу, клініко-рентгенологічних даних, лабораторних показників, заключного клінічного та патолого-анатомічних діагнозів.

**Результати дослідження.** Рівень летальності у ВІЛ-інфікованих у протитуберкульозному стаціонарі має стійку тенденцію до зниження. У КНП «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» ЗОР за 2014-2023 роки проліковано 1234 хворих на ВІЛ-інфекцію, померло – 214 (17,3%) пацієнтів. У 2014 році зі 134 хворих летальні випадки зафіксовано у 33 (24,6%), у 2023 році зі 44 – у 3 (6,8%) ВІЛ-інфікованих. Ураження ЦНС серед померлих були у 68 (31,8%) хворих. При дослідженні медичної документації встановлено, що серед померлих з ураженнями ЦНС переважають чоловіки – 55 (80,9%), жінок – 13 (19,1%), пацієнти молодого віку – 53 (77,9%), старше 45 років – 15 (22,1%) хворих. У структурі уражень ЦНС при летальних випадках переважає туберкульозний менингоенцефаліт – 35 (51,5%), вагома частка криптококового менингоенцефаліту – 18 (26,5%) та прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії – 9 (13,2%). Основною причиною, що призводить до летальних наслідків, є пізня діагностика ВІЛ-інфекції – у 26 (38,2%) кількість CD4<50 кл./мкл, 36 (52,9%) пацієнтів не отримували АРТ. Удосконалення мікробіологічної діагностики туберкульозу на всіх рівнях лабораторної мережі, впровадження обов'язкового дослідження на криптококи, безкоштовне дослідження КТ, МРТ з метою діагностики у ВІЛ-інфікованих, удосконалення схем лікування лікарсько-стійкого туберкульозу сприяло зниженню летальності при поєднанні ВІЛ і туберкульозу ще в 2014 році – вона становила 24,6%, а в 2023 – 6,8%.

**Висновки.** Діагностика та лікування захворювань ЦНС у хворих на активний туберкульоз на тлі ВІЛ-інфекції потребує комплексного підходу: ранньої діагностики ВІЛ-інфекції, туберкульозу та уражень ЦНС, удосконалення лікування.

## **PECULIARITIES OF FATAL CASES IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM LESIONS IN TUBERCULOSIS INPATIENT SETTINGS FOR 2014-2023**

**T.K. Sahaidak, N.O. Skorokhodova**

**Key words:** tuberculosis, cryptococcal meningoencephalitis, progressive multifocal leukoencephalopathy, tuberculous meningoencephalitis, HIV infection.

Bukovinian Medical Herald.

**Resume. Aim of the work** is to study the peculiarities of fatal cases of CNS lesions in patients with tuberculosis against the background of HIV infection.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of 68 medical histories of tuberculosis patients with HIV infection who died in the CNE "Zaporizhia Regional Phthisiopulmonology Clinical Treatment and Diagnostic Center" for the years 2014-2023 was carried out. An analysis of the anamnesis, clinical and radiological data, laboratory indicators, final clinical and pathological diagnoses was carried out.

**Results.** The mortality rate among HIV-infected people in TB hospitals has a steady downward trend. In 2014-2023, 1234 patients with HIV infection were treated at the CNE "Zaporizhia Regional Phthisiopulmonology Clinical Treatment and Diagnostic

## Оригінальні дослідження

2024. V. 28, № 3 (111). P. 25-29.

*Center", 214 (17.3%) died. In 2014, 33 (24.6%) out of 134 HIV-positive patients died, and in 2023, 3 (6.8%) out of 44 HIV-positive patients died. Central nervous system (CNS) lesions among the dead were noted in 68 (31.8%) patients. The study of medical records found that among those who died with CNS lesions, men prevailed - 55 (80.9%), women - 13 (19.1%), young patients - 53 (77.9%), and 15 (22.1%) patients over 45 years of age. In the structure of central nervous system lesions in patients with active tuberculosis, tuberculous meningoencephalitis prevails in fatal cases - 35 (51.5%), a significant share of cryptococcal meningoencephalitis - 18 (26.5%) and progressive multifocal leukoencephalopathy - 9 (13.2%). The main reason that leads to fatal consequences is the late diagnosis of HIV infection - in 26 (38.2%) the number of CD4<50 cl./μl, 36 (52.9%) patients did not receive antiretroviral therapy (ART), 18 (26.5%) of patients had been taking ART for a year. Improvement of tuberculosis microbiological diagnosis due to the introduction of the Xpert MTB/RIF® (Ultra) test at all levels of the laboratory network, the introduction of a mandatory test for cryptococci, free CT, MRI examination for the diagnosis in HIV-infected patients, improvement of drug-resistant tuberculosis treatment regimens contributed to the reduction of mortality in case of HIV and tuberculosis combination, which was 24.6% in 2014, and 6.8% in 2023.*

**Conclusions.** *Diagnosis and treatment of CNS diseases in patients with active tuberculosis against the background of HIV infection requires a comprehensive approach: early diagnosis of HIV infection, tuberculosis and lesions of the CNS, improvement of treatment.*

**Вступ.** ВІЛ-інфекція і туберкульоз часто проходять у тандемі, оскільки навзаєм підсилюють перебіг одна одної. Так, ВІЛ-інфекція, уражаючи імунну систему, призводить до імунодефіциту та створює сприятливі умови для розвитку активних форм туберкульозу як унаслідок інфікування мікобактеріями, так і за рахунок активації ендемічної інфекції. Туберкульоз, що виникає на тлі ВІЛ-інфекції, призводить до прогресування хвороби та збільшення імунодефіциту [1].

Менінгіт є найтяжчим ускладненням туберкульозу, смертність від нього становить 50-60%. Однак його прояви не є специфічними, таким чином існує подвійна проблема в його діагностиці та лікуванні [2].

Опортуністи являються найпоширенішими причинами неврологічних уражень у ВІЛ-інфікованих осіб. Інфекції центральної нервової системи є найбільш небезпечними. Ризик летальності значно підвищує інфікування кількома інфекційними агентами [3].

Діагностика церебральних уражень при ВІЛ-інфекції може бути складною через нетипову клінічну картину та візуалізацію головного мозку при променевому дослідженні, а в деяких випадках узагалі не мати ніяких проявів на МРТ [4,5].

Є дані про те, що прогресуванню опортуністичних інфекцій, зокрема уражаючих ЦНС, у багатьох випадках можна запобігти у випадку своєчасної діагностики. Тому аналіз інфекційних уражень ЦНС є надзвичайно важливим для лікування хворих при коморбідній патології [6,7,8].

**Мета роботи** – вивчити особливості летальних випадків при ураженні ЦНС у хворих на активний туберкульоз на тлі ВІЛ-інфекції.

**Матеріал і методи**

Проведено ретроспективний аналіз 68 історій хвороб хворих на туберкульоз з ВІЛ-інфекцією, які

померли в КНП «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» ЗОР за 2014-2023 роки. Проведено аналіз анамнезу, клініко-рентгенологічних даних, лабораторних показників, заключного клінічного та патолого-анатомічних діагнозів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У КНП «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» ЗОР за 2014-2023 роки проліковано 1234 хворих на ВІЛ-інфекцію, померло – 214 (17,3%) пацієнтів. У 2014 році зі 134 хворих летальні випадки зафіксовано в 33 (24,6%), у 2018 зі 181 - у 30 (16,6%) пацієнтів, у 2023 році зі 44 – у 3 (6,8%) ВІЛ-інфікованих. Рівень летальності в стаціонарі за 2014-2023 роки наведено на рис. 1.

Основною причиною смерті у хворих на активний туберкульоз на тлі ВІЛ-інфекції - поліорганна недостатність. Ураження ЦНС серед померлих відзначені у 68 (31,8%) хворих. При дослідженні медичної документації встановлено, що серед померлих з ураженнями ЦНС переважають чоловіки – 55 (80,9%), жінок – 13 (19,1%), пацієнти молодого віку – 53 (77,9%), старше 45 років – 15 (22,1%) хворих, міські жителі – 47 (69,1%).

У випадках є пізня діагностика туберкульозу, хворі надходили до стаціонару у вкрай тяжкому стані. Упродовж кількох місяців хворі мали симптоми, при цьому або не зверталися за медичною допомогою, або проходили неодноразові курси неспецифічної антибактеріальної терапії. Термін перебування в протитуберкульозному стаціонарі від кількох годин до 14 діб був у 26 (38,2%) пацієнтів, від 15 діб до 2 місяців – у 32 (47,1%), більше 2 місяців - у 10 (14,7%) пацієнтів.

Із вперше діагностованим туберкульозом хворих було 29 (42,6%), із повторними випадками захворювання – 13 (19,1%), із лікарсько-стійкими



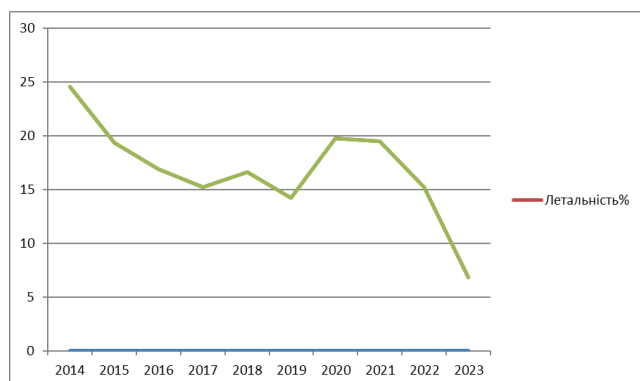


Рис. 1. Рівень летальності хворих на активний туберкульоз та ВІЛ-інфекцію в протитуберкульозному стаціонарі за 2014-2023 роки

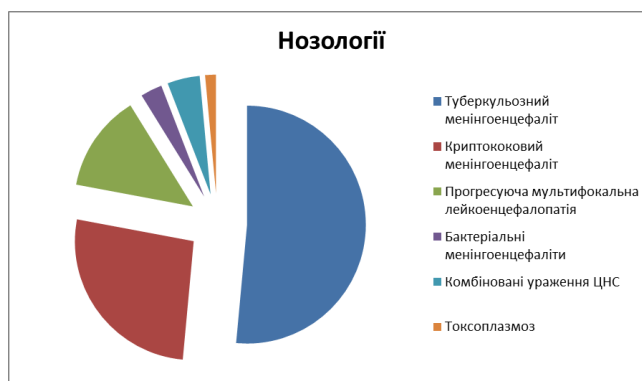


Рис. 2. Структура уражень ЦНС у хворих на активний туберкульоз на тлі ВІЛ-інфекції при летальних випадках

формами туберкульозу – 26 (38,2%).

У ВІЛ-інфікованих при ураженнях ЦНС дисемінований туберкульоз був у 26 (38,2%) випадків, інфільтративний туберкульоз – у 21 (30,9%), туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – у 10 (14,7%).

За останні роки відбулось удосконалення мікробіологічної діагностики туберкульозу за рахунок впровадження тесту XpertMTB/RIF® (Ultra) на всіх рівнях лабораторної мережі, впровадження обов'язкового дослідження на криптококи. На практиці лікування коморбідної патології ускладнюється великою імовірністю виникнення несприятливих взаємодій між призначеними лікарськими засобами, що підвищує ризик виникнення побічних реакцій, та сумарні несприятливі ефекти. При лікарсько-стійких формах туберкульозу хворі лікувались за схемою: 8Z Cm Lfx Pt (Et) Cs (± PAS) / 12 Z Lfx Pt(Et) Cs (± PAS), з 2022 року – BPaLM/BPaL.

У ВІЛ-інфікованих розвиваються ураження ЦНС різного генезу: токсоплазмоз, туберкульозний менінгоенцефаліт, бактеріальні менінгоенцефаліти, герпетичний енцефаліт, криптококовий менінгоенцефаліт, герпетичний енцефаліт нейросифіліс, цитомегаловірусний менінгоенцефаліт, ВІЛ-асоційована лімфома. У постановці діагнозу важливу роль відіграє дослідження ліквору методом ПЛР на різні збудники.

Структура уражень ЦНС у хворих на активний туберкульоз при летальних випадках наведена на рис.2. Туберкульоз залишається головною причиною смерті ВІЛ-інфікованих через швидку генералізацію туберкульозу з ураженням ЦНС.

Більше всього було туберкульозного менінгоенцефаліту – 35 (51,5%), криптококового менінгоенцефаліту – 18 (26,5%), прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії – 9 (13,2%), поодинокі випадки комбінованих уражень ЦНС, бактеріальних менінгоенцефалітів та токсоплазмозу.

Складнощі з діагностикою виникають при наявності у хворих прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії. Характер симптомів залежить від

того, які зони головного мозку уражені патологічним процесом, можуть бути паралічі чи парези кінцівок, розлади чутливості, когнітивні порушення, зорові розлади, порушення мовлення. За даними літератури, інформативним методом візуалізації уражень є МРТ. Основними є наявність поліморфних вогнищ ураження білої речовини обох півкуль головного мозку, ураження мозолистого тіла, мозочка та стовбура головного мозку. Верифікація діагнозу відбувається за допомогою дослідження на наявність вірусу в лікворі, що не доступно в протитуберкульозному закладі.

Складними є випадки комбінованих уражень ЦНС за рахунок атипичного перебігу, неспецифічної картини при дослідженні на МРТ.

Дуже важливою є рання діагностика ВІЛ-інфекції та призначення АРТ. Серед померлих від уражень ЦНС 35 (51,5%) були на диспансерному обліку менше 1 року, лише 6 (8,8%) - більше 10 років. Розподіл померлих за часом диспансерного обліку наведено на рис 3.

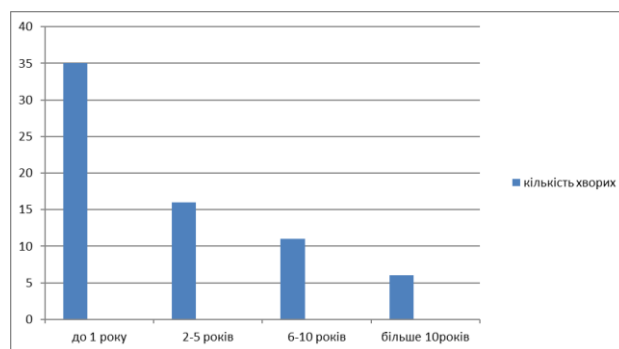


Рис. 3. Розподіл померлих за часом диспансерного обліку

Хворі надходили до протитуберкульозного диспансеру в стадії глибокої імуносупресії - кількість CD4<50 кл./мкл була у 26 (38,2%) випадків. Серед померлих 36 (52,9%) хворих не отримували АРТ, приймали АРТ до року – 18 (26,5%) пацієнтів. При поєднанні туберкульозу та ВІЛ-інфекції, особливо при

## Оригінальні дослідження

зниженні кількості CD4<50 клітин, клініцист має складне завдання - діагностувати всі локалізації ураження туберкульозом та інші опортуністичні інфекції, провести комбіноване лікування.

Удосконалення мікробіологічної діагностики туберкульозу за рахунок впровадження тесту XpertMTB/RIF® (Ultra) на всіх рівнях лабораторної мережі, впровадження обов'язкового дослідження на криптококи, безкоштовне дослідження КТ, МРТ з метою діагностики у ВІЛ-інфікованих, удосконалення схем лікування лікарсько-стійкого туберкульозу сприяло зниженню летальності при поєднанні ВІЛ і туберкульозу ще у 2014 році – вона становила 24,6%, а в 2023 – 6,8%. Проте пізня діагностика ВІЛ-інфекції – хворі надходили до протитуберкульозного диспансеру в стадії глибокої імуносупресії [кількість CD4<50 кл./мкл була у 26 (38,2%) випадків, не обстежувались – 15 (22,1%)] сприяє розвитку уражень ЦНС у хворих на ВІЛ і туберкульоз. Серед померлих 36 (52,9%) хворих не отримували АРТ, приймали АРТ до року – 18 (26,5%) пацієнтів.

Незважаючи на високу ефективність первинних схем лікування хворих на ВІЛ-інфекцію, такий чинник, як пізній початок терапії, має значний вплив на перебіг захворювання і розвиток несприятливих подій. Пізнє призначення терапії є одним із предикторів, що значно погіршує виживання пацієнтів і прогнозує несприятливий клінічний перебіг у хворих на ВІЛ [9,10].

Серед померлих у 18 (26,5%) хворих був криптококовий менінгоенцефаліт. Розширення доступу до антиретровірусної терапії (АРТ) допомогло запобігати розвитку імуносупресії у багатьох ЛЖВ, криптококовий менінгоенцефаліт, як і раніше, залишається частою опортуністичною інфекцією в Україні. При цьому, не вирішена проблема ефективного і безпечного лікування [11,12,13].

У протитуберкульозному стаціонарі виникають складнощі з діагностикою у хворих на прогресуючу

мультифокальну лейкоенцефалопатію. Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія – це демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи, викликане реактивацією вірусу JC. ВІЛ-інфекція є основною передумовою для розвитку цього захворювання, кількість якого в останні роки виросло в 50 разів. На сьогоднішній день не існує ефективної стратегії лікування цієї патології [14,15,16].

Діагностика та лікування захворювань ЦНС у хворих на активний туберкульоз на тлі ВІЛ-інфекції потребує комплексного підходу: ранньої діагностики ВІЛ-інфекції, туберкульозу та уражень ЦНС, удосконалення лікування.

**Висновки**

1. Рівень летальності у ВІЛ-інфікованих у протитуберкульозному стаціонарі має стійку тенденцію до зниження. У 2014 році зі 134 хворих летальні випадки зафіксовано в 33 (24,6%), у 2018 зі 181 - у 30 (16,6%) пацієнтів, у 2023 році зі 44 – у 3 (6,8%) ВІЛ-інфікованих.

2. У структурі уражень ЦНС у хворих на активний туберкульоз при летальних випадках переважає туберкульозний менінгоенцефаліт – 35 (51,5%), вагома частка криптококового менінгоенцефаліту – 18 (26,5%) та прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії – 9 (13,2%), поодинокі випадки комбінованих уражень ЦНС, бактеріальних менінгоенцефалітів та токсоплазмозу.

3. Основною причиною, що призводить до летальних наслідків, є пізня діагностика ВІЛ-інфекції. Серед померлих від уражень ЦНС 35 (51,5%) хворих були на диспансерному обліку менше 1 року, у 26 (38,2%) хворих кількість CD4<50 кл./мкл, 36 (52,9%) пацієнтів не отримували АРТ, приймали АРТ до року – 18 (26,5%) пацієнтів.

**Перспективи подальших досліджень.**

Удосконалення діагностики та лікування комбінованих захворювань ЦНС у хворих на активний туберкульоз на тлі ВІЛ-інфекції.

**References**

1. Vinnyska OV, Klymanska LA, Golubovska OA. Comparative characteristics of the clinical and epidemic situation with co-infection of hiv and tuberculosis in Kyiv in the pre-pandemic period and during the Full-Scale War in 2022. *Tuberculosis Lung Diseases HIV Infection*. 2023;3:86-92. DOI: 10.30978/tb-2023-3-86.
2. Liskina IV, Melnyk OA, Zahaba LM, Kuzovkova SD, Melnyk OL. Morfolohichna diahnozytyka infektsiinykh urazhen' sereb vil-infikovanykh patsientiv z patolohiieiu orhaniv hrudnoi porozhnyny [Morphological diagnostics of infectious diseases among HIV-infected patients with thoracic pathology]. *Zdobutky klinichnoi ta eksperymental'noi medytsyny*. 2020;3:126-34. DOI: 10.11603/1811-2471.2020.v.i3.11592. (in Ukrainian).
3. Lytvyn KYu, Shostakovych-Koretska LR, Chykarenko ZO, Kushnierova OA, Budaeva IV, Bilokon OO. Clinical parallels in infectious diseases of the central nervous system in patients with HIV. *International Medical Journal*. 2020;1:83-7. DOI: 10.37436/2308-5274-2020-1-18. (in Ukrainian).
4. Sakai M, Higashi M, Fujiwara T, Uehira T, Shirasaka T, Nakanishi K, et al. MRI imaging features of HIV-related central nervous system diseases: Diagnosis by pattern recognition in daily practice. *Jpn J Radiol*. 2021;39(11):1023-38. DOI: 10.1007/s11604-021-01150-4.
5. Dian S, Hermawan R, van Laarhoven A, Immaculata S, Hanggono Achmad T, Ruslami R, et al. Brain MRI findings in relation to clinical characteristics and outcome of tuberculous meningitis. *PLoS ONE*. 2020;15(11):e0241974. DOI: 10.1371/journal.pone.0241974.
6. Dunphy L, Palmer B, Chen F, Kitchen J. Fulminant diffuse cerebral toxoplasmosis as the first manifestation of HIV infection. *BMJ Case Reports*. 2021;14(1):e237120. DOI: 10.1136/bcr-2020-237120.
7. Dian S, Ganiem AR, Ekawardhani S. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients: a review. *Pathog Glob Health*. 2023;117(1):14-23. DOI: 10.1080/20477724.2022.2083977.
8. Ramachandran PS, Ramesh A, Creswell FV, Wapniarski A, Narendra R, Quinn CM, et al. Integrating central nervous system metagenomics and host response for diagnosis of tuberculosis meningitis and its mimics. *Nat Commun*. 2022;13(1):1675. DOI: 10.1038/s41467-022-29353-x.



9. Shevelova OV, Shostakovich-Koretska LR, Lytvyn KYu, Kushnierova OA. Impact of delayed initiation of antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Tuberculosis Lung Diseases HIV Infection. 2022;3:34-8. DOI: 10.30978/tb2022-3-34.
10. Oprea C, Ianache I, Vasile S, Costescu C, Tardei G, Nica M, et al. Brain opportunistic infections and tumors in people living with HIV - still a challenge in efficient antiretroviral therapy era. J Neurovirol. 2023;29(3):297-307. DOI: 10.1007/s13365-023-01135-1.
11. Ninan M, Suresh C, Zachariah A, Michael J. Cryptococcosis with tuberculosis: Overlooked coinfections. J Glob Infect Dis. 2021;13(3):139-41. DOI: 10.4103/jgid.jgid\_330\_20.
12. Nikolayeva OD, Sainchuk AA, Liskina IV, Zahaba LM. Vypadok heneralizovanoi kryptokokovoi infektsii u VIL-infikovanoho khvoroho v poiednanni iz tsytomehalovirusnoiu infektsiieiu ta tuberkul'ozom [A case of generalized cryptococcal infection in an HIV-infected patient with coinfections of cytomegalovirus and tuberculosis]. Tuberkul'oz Lehenevi khvoroby VIL-infektsiia. 2023;4:70-6. DOI: 10.30978/tb2023-4-70. (in Ukrainian).
13. Myroshnychenko DV, Zhyvytsia DH. Efektyvnist' i bezpeka al'ternatyvnykh skhem likuvannia patsiiientiv z kryptokokovym meningoentsefalitom ta VIL-infektsiieiu [Effectiveness and safety of alternative treatment for patients with cryptococcal meningoencephalitis and HIV infection]. Infektsiini khvoroby. 2021;3:27-32. DOI: 10.11603/1681-2727.2021.3.12489.
14. de Abr o C, Silva LR, Souza LC, Bisso N de, Turchi MD, Guilarde AO. AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. Rev Soc Bras Med Trop. 2020;54:e02522020. DOI: 10.1590/0037-8682-0252-2020.
15. Wang M, Zhang Z, Shi J, Liu H, Zhang B, Yan J. Progressive multifocal leukoencephalopathy in an HIV patient was diagnosed by 3 times lumbar punctures and 2 times brain biopsies. J Neurovirol. 2020;26(6):952-56. DOI: 10.1007/s13365-020-00893-6.
16. Jiang R, Song Z, Liu L, Mei X, Sun J, Qi T, et al. Survival and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in people living with HIV in modern ART era. Front Cell Infect Microbiol. 2023;13:1208155. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1208155.

#### Відомості про авторів

**Сагайдак Тетяна Костянтинівна** – асистент кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-0412-0782>

**Скороходова Наталя Олегівна** – д-р мед. наук, професор, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя, Україна. <https://orcid.org/0009-0006-5677-3553>

#### Information about the authors

**Sahaidak Tetiana** – Assistant of the Department of Phthiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-0412-0782>

**Skorokhodova Natalia** – Professor, Doctor in Medical Science, Professor of the Department of Phthiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine. <https://orcid.org/0009-0006-5677-3553>

*Надійшла до редакції 25.08.24*

*Рецензент – проф. Тодоріко Л.Д.*

*© Т.К. Сагайдак, Н.О. Скороходова, 2024*

## **ЧАСТОТА ІНФЕКЦІЙНИХ ТА НЕІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПЕРІОД ВОЄННОГО СТАНУ, ЗА ДАНИМИ ОКРЕМИХ ПІДРОЗДІЛІВ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ У ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ**

*Л.П. Сидорчук, М.О. Соколенко, Г.Я. Лопушняк, Р.Р. Віксіч, А.В. Ткачук, Є.С. Гаврилюк, А.І. Погинайко*

*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна*

**Ключові слова:** інфекційні, неінфекційні захворювання, COVID-19, туберкульоз, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння, щитоподібна залоза, хронічна хвороба нирок, війна.

*Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 30-36.*

**DOI:** 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.6

**E-mail:** lsydorчук@ukr.net  
maks@ukr.net  
simmed@bsmu.edu.ua

**Резюме. Мета дослідження** – дослідити вплив війни в Україні та COVID-19 на частоту інфекційних (COVID-19, туберкульоз) та неінфекційних захворювань (артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), ожиріння (ОЖ), патологія щитоподібної залози (ЩЗ), хронічна хвороба нирок (ХХН)), за даними окремих підрозділів первинної медичної допомоги в Чернівецькій області.

**Матеріал і методи.** Проаналізовано статистичну звітність комунальних некомерційних підприємств (КНП) "Кіцманського центру первинної медичної допомоги" Кіцманської районної ради та "Міської поліклініки №1" Чернівецької міської ради за 2019-2023 роки із кількістю населення, яке підлягає медичному обслуговуванню – 36 508 і 58 500, відповідно.

**Результати.** У період пандемії COVID-19 (2021-2022 рр.) спостерігали сплеск захворюваності на туберкульоз у окремій громаді з чітким приростом майже на 7% на 100 тисяч населення по Чернівецькій області загалом (у 2022-2023 рр.), зумовленого, на нашу думку, війною і збільшенням міграції населення.

У період пандемії COVID-19 та з початком повномасштабного вторгнення рф на територію України встановили чітку тенденцію до збільшення захворюваності на ЦД (переважно інсулінонезалежний), а також зростає частота ожиріння у жінок на 17,5%, тоді як у чоловіків, навпаки, зменшилась – на 17,42%; зменшилась частота дифузного зоба в структурі захворювань ЩЗ на 3%, за незначного зростання автоімунних тиреоїдитів.

**Висновок.** Чіткої залежності змін захворюваності на ХХН та АГ у зв'язку з пандемією COVID-19 та війною в Україні в аналізованих громадах не встановили.

## **FREQUENCY OF INFECTIOUS AND NON-INFECTIOUS DISEASES DURING THE WAR IN UKRAINE BASED ON SOME PRIMARY MEDICAL CARE UNITS' DATA IN THE CHERNIVTSI REGION**

*L.P. Sydorчук, M.O. Sokolenko, H.Ya. Lopushniak, R.R. Vyksych, A.V. Tkachuk, Ye.S. Gavryliuk, A.I. Pogynaiko*

**Key words:** infectious, non-infectious diseases, COVID-19, tuberculosis, arterial hypertension, diabetes, obesity, thyroid, chronic kidney disease, war.

*Bukovinian Medical Herald.*

*2024. V. 28, № 3 (111). P. 30-36.*

**Resume. Aim** – to investigate the impact of the war in Ukraine and COVID-19 on the frequency of infectious (COVID-19, tuberculosis) and non-infectious diseases (hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), obesity, thyroid pathology, chronic kidney disease (CKD)) according to data from primary health care units in Chernivtsi region..

**Material and methods.** The statistical reports of Communal Non-commercial Enterprises (CNEs) "Kitsman Center of Primary Medical Care" of the Kitsman District Council and "City Polyclinic No. 1" of the Chernivtsi City Council for the years 2019-2023 with the number of observed population subject to medical care - 36,508 and 58,500, respectively, were analyzed.

**Results.** During the COVID-19 pandemic (2021-2022), a surge in the incidence of tuberculosis was observed in separate communities, with an almost 7% increase per 100,000 residents in the Chernivtsi region as a whole (in 2022-2023), caused, in our opinion, by the war and an increased population migration. During the period of the COVID-19 pandemic and with the beginning of the full-scale invasion of the russian federation on the territory of Ukraine, a strict trend in the incidence of DM increase (mainly non-insulin-dependent) was established. The frequency of obesity in women increased as well by 17.5%, while in men, on the contrary, it decreased – by 17.42%.

*The frequency of diffuse goiter in the structure of thyroid diseases decreased by 3%, with a slight elevation in autoimmune thyroiditis.*

**Conclusion.** *An obvious dependence of changes in the incidence of CKD and hypertension in linkage with the COVID-19 pandemic and the war in Ukraine was not established in the analyzed communities.*

**Вступ.** Наслідки війни для України нині найчастіше оцінюються через призму економічних збитків, руйнувань інфраструктури та, що найтяжче, кількості загиблих. Але війна впливає також і на здоров'я громадян. Йдеться не лише про очевидні ризики на кшталт контузій та травм, а й про довгострокові наслідки. За даними Національного інституту стратегічних досліджень (NISS), у перспективі багато українців можуть зіткнутися з психологічними та психічними проблемами, загостреннями хронічних захворювань та розповсюдженням інфекційних недуг [1]. Найчастіше траплятимуться серцево-судинні захворювання, цукровий діабет (ЦД), артрити, бронхіальна астма, онкологічні захворювання. Щодо останніх: через пандемію, а тепер і через війну, українці почали рідше звертатися до лікарів у профілактичних цілях, як результат - зростає кількість хвороб, виявлених на пізніших стадіях, що значно впливає на ефективність та тривалість лікування.

Стосовно медичного аспекту, то за останніми даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) більше 1 млрд людей у світі мають зайву вагу [2]. В Україні в середньому 20% осіб працездатного віку мають ожиріння і 25% – надлишкову масу тіла [1]. Особливу тривогу викликає той факт, що з кожним роком збільшується число дітей і підлітків, які страждають на ожиріння [2]. Також ВООЗ повідомляє, що майже 422 мільйони людей у всьому світі хворіють на ЦД, а 1,5 мільйона смертей щороку безпосередньо пов'язані з цим захворюванням [3-5].

За останні 5 років в Україні зросла кількість захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) у 5 разів, а в структурі ендокринних захворювань патологія ЩЗ становить 47,3 %. Однак на сьогодні відсутні дані як SARS-CoV-2 пандемія, тим більше війна в Україні вплинула на частоту патологій ендокринної системи (ожиріння, ЦД, захворювання ЩЗ), гіпертонії, хронічної хвороби нирок, чи окремих інфекційних недуг (туберкульоз, COVID-19).

У зв'язку з цим вважали за необхідне вивчити частоту вищезазначеної патології та рівень захворюваності в період воєнного стану, COVID-19, за даними окремих підрозділів первинної медичної допомоги.

**Мета роботи** - дослідити вплив війни в Україні та COVID-19 на частоту інфекційних (COVID-19, туберкульоз) та неінфекційних захворювань (артеріальна гіпертензія (АГ), ЦД, ожиріння, патологія ЩЗ, хронічна хвороба нирок (ХХН)), за даними окремих підрозділів первинної медичної допомоги у Чернівецькій області.

**Матеріал і методи.** Дослідження було одномоментним, популяційним, носило

ретроспективних характер.

Проаналізовано електронну статистичну звітність комунальних некомерційних підприємств (КНП) "Кіцманського центру первинної медичної допомоги" (ЦПМД) Кіцманської районної ради та "Міської поліклініки №1" (МПІ) Чернівецької міської ради за період 2019-2023 роки із кількістю населення, яке підлягає медичному обслуговуванню – 36 508 і 58 500 відповідно. Серед показників річної звітності КНП вивчали частоту патологій в популяції, захворюваність.

У порівняльному аспекті виконали аналіз частоти і динаміки COVID-19 і туберкульозу (офіційно зареєстрованих випадків) у різних областях, послуговуючись даними Центру громадського здоров'я (ЦГЗ) МОЗ України [1].

Опрацювання отриманих результатів проводили за методами варіаційної статистики за допомогою програми StatSoft Statistica v.7.0 software (StatSoft Inc., USA). Відмінності показників вважали вірогідними за  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення

За даними ЦГЗ, з часу реєстрації на території України першого випадку COVID-19 (з 03 березня 2020 року по 31 грудня 2022 року) загалом встановлено 5 361 770 підтверджених випадків захворювання (інтенсивний показник – 14 078,3 на 100 тисяч населення). Епідемічному процесу COVID-19 властивий хвилеподібний характер перебігу. Протягом трьох років у країні зареєстровано п'ять хвиль епідемічного підйому захворюваності на COVID-19, з максимальними підйомами в лютому та жовтні-листопаді кожного року (рис. 1). Протягом чотирьох підйомів кожна наступна хвиля була вищою, ніж попередня, що зумовлено появою нових штамів SARS-CoV-2.

Захворюваність на COVID-19, згідно з даними офіційної звітності КНП, наведено на рисунку 2. Основний пік припадає на 2021-2022 роки. Тоді як у 2023 році захворюваність на COVID-19 зменшилась у понад 8 разів.

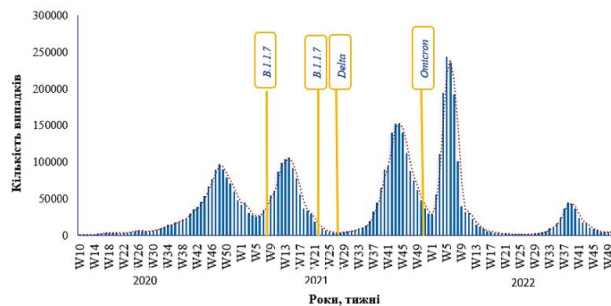


Рис. 1. Щотижнева динаміка реєстрації випадків COVID-19 в Україні, 2020-2022 роки (дані Центру громадського здоров'я України)

Оригінальні дослідження

На активність епідемічного процесу вплинуло багато чинників. Насамперед ті, що пов'язані з початком широкомасштабної збройної агресії російської федерації (рф) проти України, руйнуванням закладів охорони здоров'я, недоступністю даних щодо отримання медичної допомоги на окупованих територіях. Найбільше це позначилось на кількості зареєстрованих випадків COVID-19 за 2022 рік у Донецькій (-53,8%), Луганській (-57,4%), Харківській (-58,1%), Запорізькій (-57,3%) та Херсонській (-48,1%) областях (рис. 3). Також треба врахувати доволі швидку мутацію вірусу SARS-CoV-2, поява нових штамів, які були хоч і висококонтагіозними, зате зі зниженою вірулентністю і патогенністю, що зумовило вагоме зменшення летальних наслідків майже у всіх вікових групах. Контагіозність нових штамів поступово знижувалась. Окрім того, у 2020-2021 роках проведено на загальнодержавному рівні масштабні обмежувальні заходи (ізоляція, home-office, масковий режим, антисептики в громадських місцях тощо), ефективна вакцинація проти COVID-19. Необхідно зауважити, що з початком повномасштабного вторгнення рф перестав працювати загальноукраїнський реєстр частоти та поширеності COVID-19, перестали надходити дані з окупованих територій і реальна картина захворюваності на COVID-19 відсутня.

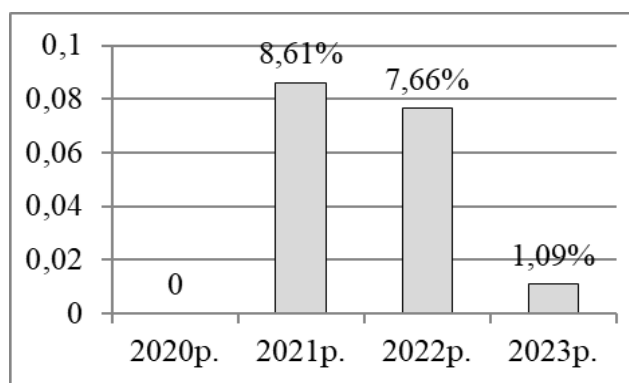


Рис. 2. Захворюваність на COVID-19 за даними окремої КНП

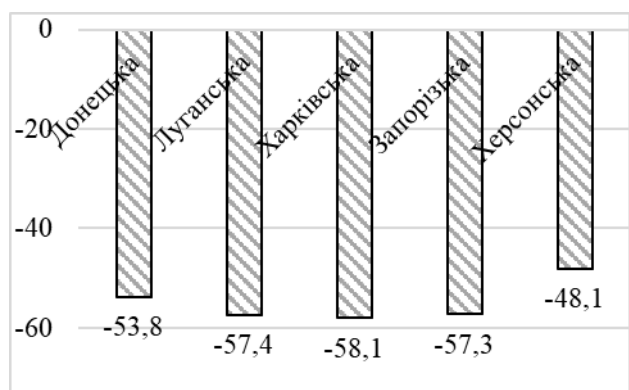


Рис. 3. Зменшення випадків COVID-19 у 2022 році в окремих областях України (%)

За даними ЦГЗ, в Україні за 2022 рік кількість уперше зареєстрованих захворювань на туберкульоз (ТБ) будь-якої локалізації, включно з його рецидивами, становила 18 510 випадків у абсолютному значенні або 45,1 випадку на 100 тис. населення (рис. 4), що на 2,5% більше показника 2021 року (18 241 випадок у абсолютному значенні або 44,0 на 100 тис. населення). У порівняльному аспекті, у деяких областях України спостерігаємо позитивну динаміку зменшення захворюваності, а саме Запорізькій, Київській, Миколаївській, Одеській, Харківській, Чернігівській. Необхідно зауважити, що це області, з яких у 2022 році активно відбулась міграція населення у зв'язку з військовою агресією рф. На відміну від них, у Чернівецькій області захворюваність, навпаки, зросла із 25,3 на 100 тис. населення у 2021р. до 32,2 - у 2022 році. Аналогічна тенденція до зростання захворюваності на ТБ із початком повномасштабного вторгнення спостерігається і на території Кіцманської громади та КНП МП1 м. Чернівці. На нашу думку, дана ситуація є в першу чергу наслідком війни та міграційних процесів (на території Чернівецької області зросла кількість внутрішньо-переміщених осіб), що зумовило збільшення нових випадків ТБ.



Рис. 4. Захворюваність на туберкульоз в Україні станом на 2022 рік

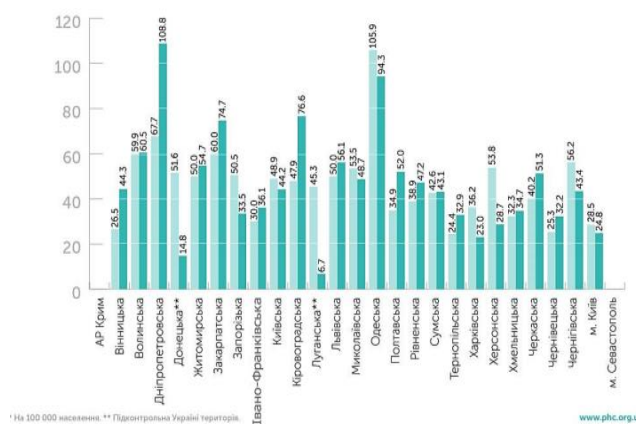


Рис. 5. Захворюваність на активний туберкульоз в Україні, включно з рецидивами у 2021-2022 рр. (на 100

тисяч населення)

Сплеск захворюваності на ТБ у 2021-2022 роках серед населення, що обстежується Кіцманським ЦПМД, наведено на рисунку 6. Зменшення захворюваності на ТБ у даній громаді у 2023 році зумовлено, на нашу думку, міграцією населення у зв'язку з війною (окремі хворі виїхали закордон, переїхали в інші області тощо).

Окрім того, спостерігали несподівано стійку тенденцію до зниження захворюваності на ЦД з початком повномасштабного вторгнення, але тільки у популяції мешканців, що обслуговуються Кіцманським ЦПМСД (рис. 7). Тоді як, за даними КНП МПІ Чернівецької міської ради, у період пандемії COVID-19 та з початком військової агресії на території України встановили чітку тенденцію до збільшення захворюваності на ЦД (переважно інсулінонезалежний – 2-го і 3-го типів) на 1% (рис. 8). Вірогідної зміни частоти ЦД 1-го, 2-го типів інсулінонезалежного / інсулінозалежного упродовж періоду ретроспективного аналізу не встановили. При цьому частота ускладнень ЦД, навпаки, зменшилась на 2,28% ( $p < 0,05$ ) (за рахунок діабетичної гангрени, ретинопатії, хоча зросла незначно частота діабетичної катаракти), що, на нашу думку, зумовлено кращим глікемічним контролем, а також більш молодим контингентом осіб із ЦД, що стали на облік, без уражень органів-мішеней і супутньої патології (рис. 9).

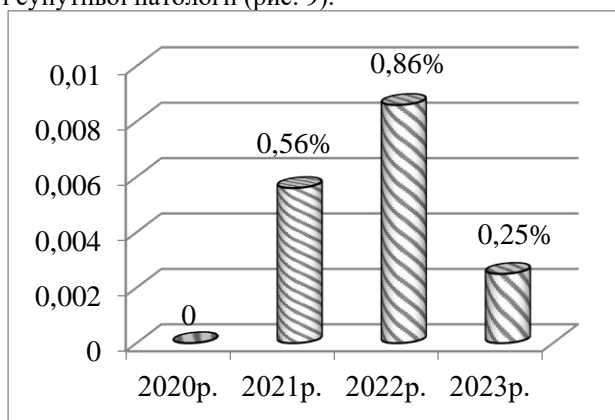


Рис. 6. Захворюваність на туберкульоз у Кіцманській громаді

В Україні зареєстровано більше 1 мільйона 400 тисяч осіб із ЦД, близько 190 тисяч пацієнтів – інсулінозалежні, з них понад 7,5 тисяч – діти [1, 4, 5]. Очевидно, наразі людей із ЦД стало значно більше, адже починаючи з 2008 по 2013 роки спостерігали постійне зростання їх кількості. У 2014 р. зареєстровано менше хворих на діабет. Але така тенденція, на нашу думку, пов'язана з відсутністю даних із окупованих територій на сході України та з Криму. 23 грудня 2015 року Наказом МОЗ було створено Реєстр людей із ЦД, які потребують інсулінотерапії. Він став базою Національної служби здоров'я України (НСЗУ) для функціонування системи реімбурсації інсулінів (станом на 2024 рік – 60 видів

інсулінів включені до даного переліку) [4-6]. Починаючи з 2015 року знову спостерігалась стійка тенденція до зростання кількості та питомої ваги хворих на ЦД до 2021 року включно (до початку повномасштабного вторгнення рф). Надалі статистика ЦД по Україні відсутня.

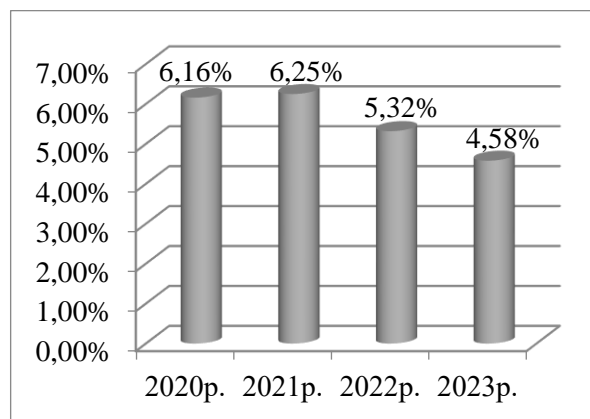


Рис. 7. Захворюваність на цукровий діабет у Кіцманському центрі ПМД

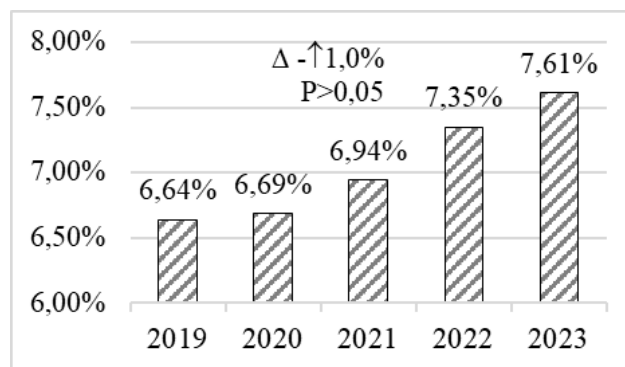


Рис. 8. Захворюваність на цукровий діабет у КНП МПІ м. Чернівці

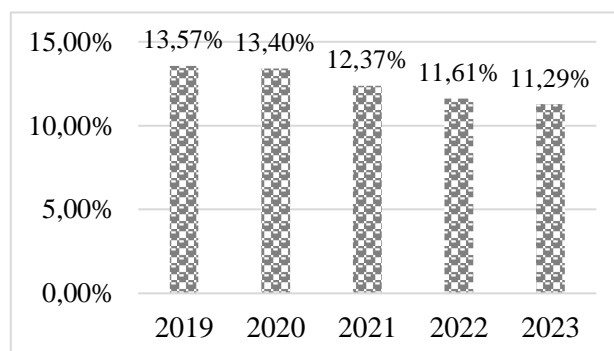


Рис. 9. Розвиток ускладнень у хворих на ЦД у КНП МПІ м. Чернівці

У перший рік війни в Україні (2022) спостерігали зниження захворюваності на ХХН, що, однак, повернулось до своїх показників вже у 2023 році (рис. 10). Також, за даними звітності КНП ЦПМД, у

## Оригінальні дослідження

Кіцманській громаді виявили стійку тенденцію до зниження захворюваності на АГ з початком війни майже на 3% і 4%, відповідно ( $p < 0,05$ ) (рис. 11), що, на нашу думку, є швидше результатом пізнього звертання хворих і їх недодіагностики.

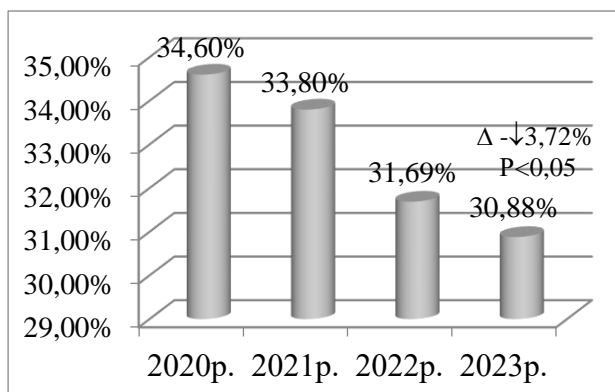


Рис. 10. Захворюваність на хронічну хворобу нирок у 2020-2023 рр.

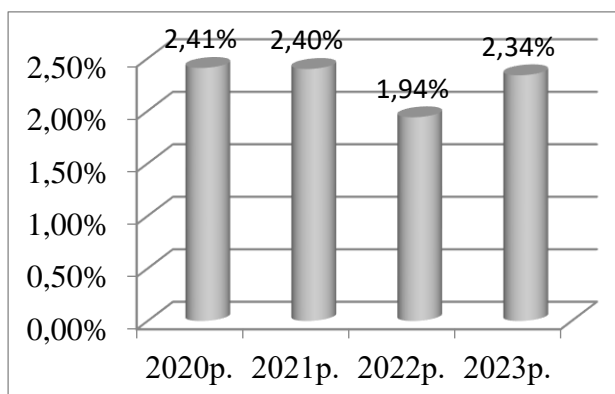


Рис. 11. Захворюваність на артеріальну гіпертензію у 2020-2023р.

За даними КНП МП1 Чернівецької міської ради, частота ожиріння в загальній структурі мала чітку тенденцію до зростання за всі роки аналізу (рис. 12). COVID-19 та, особливо, війна вплинули на частоту ожиріння у популяції: так, у жінок у 1-й рік пандемії (2020-2021) – частота ожиріння зросла на 14,45% ( $p < 0,05$ ), у 2022 році – на 17,47% ( $p < 0,05$ ), зі збереженням тенденції у 2023 році, а у чоловіків, навпаки, зменшилась – на 17,42% ( $p < 0,05$ ). При цьому з початком COVID-19 (2020), ожиріння у жінок траплялось на 18,87% частіше, ніж у чоловіків ( $p < 0,01$ ), тоді як у 2022 році – ця різниця становила вже 53,81% ( $p < 0,001$ ) (рис. 13).

За період аналізу даних, у КНП зросла захворюваність на ЩЗ майже на 1% у структурі загальної захворюваності, що не було статистично значимим ( $p > 0,05$ ). Однак тенденція стійкого приросту патології спостерігається доволі чітко (рис. 14). Серед захворювань ЩЗ, за період спостереження, зросла кількість автоімунних тиреоїдитів майже на 1,5%

(1,32%;  $p > 0,05$ ), на тлі зменшення захворюваності на дифузний зоб – на 3% ( $p < 0,05$ ) (рис. 15-17). На нашу думку, зменшення частоти дифузного зоба в популяції можна пояснити браком діагностики (пізнім виявленням, недоступністю якісної безкоштовної УЗД і лабораторної діагностики), що посилилось у період війни, а також неконтрольованим споживанням препаратів йоду населенням у зв'язку з острахом гіпотетично можливої загрози "ядерних ударів".

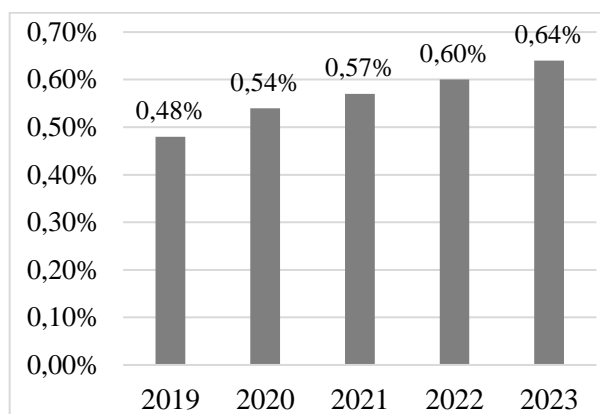


Рис. 12. Частота захворювань на ожиріння у 2019-2023 рр.

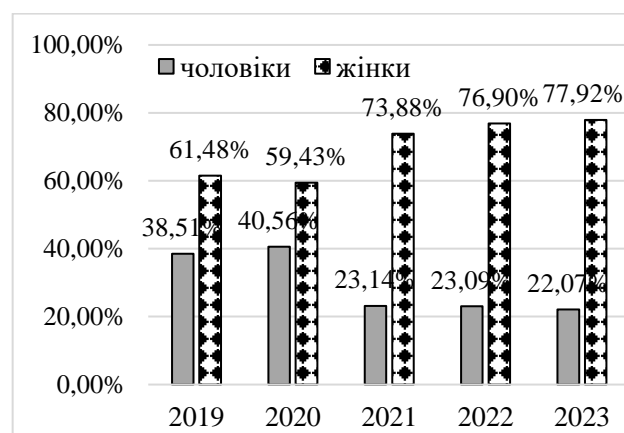


Рис. 13. Захворюваність на ожиріння з урахуванням статі у 2019-2023 рр.

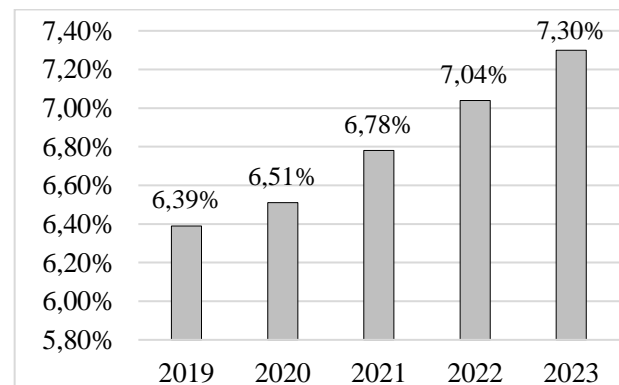


Рис. 14. Захворюваність на патологію щитоподібної залози у 2019-2023 рр.

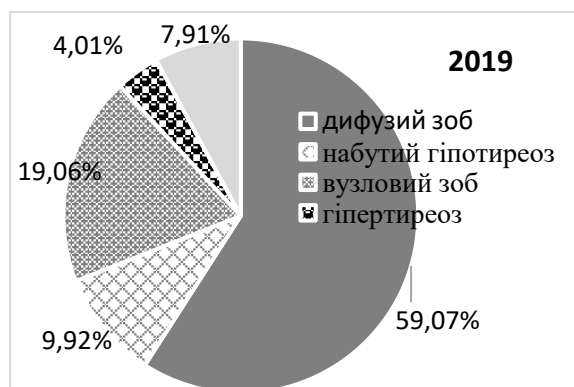


Рис. 15. Захворювання щитоподібної залози у 2019 році

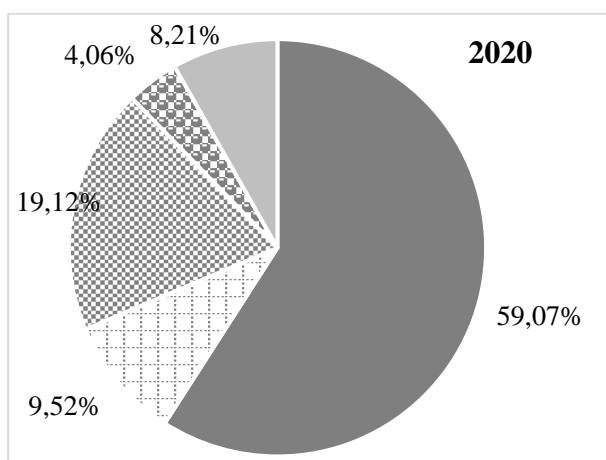


Рис. 16. Захворювання щитоподібної залози у 2020 році. Примітка аналогічна рисункам 15, 17

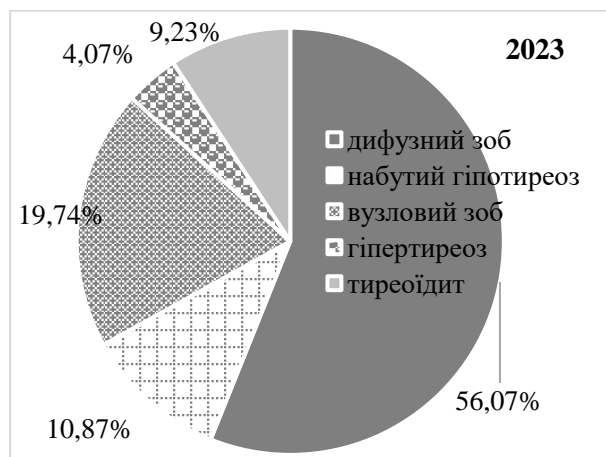


Рис. 17. Захворювання щитоподібної залози у 2023 році

Таким чином, у період пандемії COVID-19 та з початком військової агресії РФ на території України встановили чітку тенденцію до збільшення захворюваності на ЦД (переважно інсулінонезалежний – 2-го і 3-го типу) на 1% (за даними КНП МПІ м. Чернівці). При цьому частота ускладнень ЦД, навпаки, дещо зменшилась на 2,28%, що, на нашу думку,

зумовлено реєстрацією нових випадків недуги переважно в молодих (до 45 років) і середнього віку (45-65 років) населення, новими ковід-індукованими випадками ЦД, впливом стресових і поведінкових чинників на метаболізм, міграцією населення під час війни (внутрішньопереміщені особи, які стали на облік в КНП МПІ м. Чернівці), тощо.

Під час пандемії COVID-19 (2020-2022 рр.) зросла частота ожиріння у жінок на 17,5%, тоді як у чоловіків, навпаки, зменшилась – на 17,42%. Тенденція до зростання збереглась і у 2023 році (відносно високе плато показника у 2022-2023рр.). При цьому, з початком COVID-19 (2020 р.) у жінок ожиріння траплялось на 18,87% частіше, ніж у чоловіків ( $p < 0,01$ ), тоді як у 2022 році ця різниця становила вже 53,81% ( $p < 0,001$ ). Отримані дані, на нашу думку, свідчать не тільки про більш малорухомий спосіб життя у жінок, що посилювалось у період пандемії у зв'язку з епідемічними заходами самоізоляції, а швидше особливістю жіночого організму переносити стресові ситуації шляхом компенсаторного споживання надмірних калорій (переважно легкі вуглеводи для підвищення синтезу ендорфінів), що посилювалось у період війни (так званий синдром "заїдання стресу"). Чоловіки загалом стресують "навпаки" порівняно з жінками: у період COVID-19, а особливо повномасштабної війни, частота ожиріння у них вірогідно зменшилась, що свідчить, на нашу думку, про інші механізми реалізації стресу.

**Висновки:** Захворюваність на COVID-19, за даними статистичної звітності "Кіцманського центру первинної медичної допомоги" Кіцманської районної ради, була найвищою у 2021-2022 роках, зі зменшенням у понад 8 разів у 2023 році, що збігається із загальноукраїнськими показниками. У період пандемії COVID-19 (2021-2022 рр.) спостерігали сплеск захворюваності на туберкульоз у окремій громаді, із чітким приростом по Чернівецькій області загалом (у 2022-2023 рр.) майже на 7% на 100 тис. населення, зумовленого, на нашу думку, війною і збільшенням кількості внутрішньопереміщених осіб, міграцією населення, недостатньою ефективністю лікувально-профілактичних заходів, пізнім становленням на облік.

У період пандемії COVID-19 та з початком військової агресії РФ на території України встановили чітку тенденцію до збільшення захворюваності на ЦД (переважно інсулінонезалежний – 2-го і 3-го типів) на 1%, а також зросла частота ожиріння у жінок на 17,5%, тоді як у чоловіків, навпаки, зменшилась – на 17,42%. Ожиріння у жінок загалом траплялось на 19-56% частіше, ніж у чоловіків (у 2020 р. – на 19%, у 2021-2023 рр. – на 51-56% відповідно).

Під час війни (2022-2023 рр.) зменшилась частота дифузного зоба в структурі захворювань ЩЗ на 3% ( $p < 0,05$ ), за незначного зростання аутоімунних тиреоїдитів майже на 1,5%. Чіткої залежності змін захворюваності на ХХН та АГ у зв'язку з пандемією COVID-19 та війною в Україні в аналізованих громадах не встановили.



## Оригінальні дослідження

**Перспективи подальших досліджень.** тривалої дії стресових чинників на здоров'я населення  
Продовження дослідження передбачає вивчення у Чернівецькій області в період воєнного стану.

## Список літератури

1. Національний інститут стратегічних досліджень. НІСД. 2024. Доступно на: <https://niss.gov.ua/publikacii/analitichni-dopovidi> (переглянуто 11 липня, 2024).
2. World Health Organization, 2024. Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed July 11, 2024).
3. World Health Organization, 2023. Diabetes. Available at: [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1) (accessed July 11, 2024).
4. Міністерство охорони здоров'я України, 2023. У пів мільйона українців діагностовано цукровий діабет у 2023 році. Доступно на: <https://moz.gov.ua/uk/u-piv-miljona-ukrainciv-diagnostovano-cukrovij-diabet-u-2023-roci> (переглянуто 11 липня, 2024).
5. Атлас: діабет в Україні. Інтерактивна карта України. Чернівецька область. 2020. Доступно на: <https://diabetesatlas.com.ua/ua/chernivetska> (переглянуто 11 липня, 2024).
6. Національна служба здоров'я України. 2024. Програма реімбурсації лікарських засобів і медвиробів. Доступно на: <https://contracting.nszu.gov.ua/ogoloshennya-pro-ukladennya-dogovoriv/dostupni-lyky> (переглянуто 11 липня, 2024).

## References

1. National Institute for Strategic Studies. NISS. 2024. Available at: <https://niss.gov.ua/publikacii/analitichni-dopovidi> (accessed July 11, 2024).
2. World Health Organization, 2024. Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed July 11, 2024).
3. World Health Organization, 2023. Diabetes. Available at: [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1) (accessed July 11, 2024).
4. Ministry of Health of Ukraine, 2023. Half a million Ukrainians were diagnosed with diabetes in 2023. Available at: <https://moz.gov.ua/uk/u-piv-miljona-ukrainciv-diagnostovano-cukrovij-diabet-u-2023-roci> (accessed July 11, 2024).
5. Atlas: diabetes in Ukraine. Interactive map of Ukraine. Chernivtsi region. 2020. Available at: <https://diabetesatlas.com.ua/ua/chernivetska> (accessed July 11, 2024).
6. National Health Service of Ukraine. 2024. Program of reimbursement of medicines and medicinal products. Available at: <https://contracting.nszu.gov.ua/ogoloshennya-pro-ukladennya-dogovoriv/dostupni-lyky> (accessed July 11, 2024).

## Відомості про авторів

**Сидорчук Л. П.** – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри сімейної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9279-9531>.

**Соколенко М.О.** – канд. мед. наук, доцент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7150-7146>.

**Лопушняк Г.Я., Віксіч Р.Р., Ткачук А.В., Гаврилюк Є.С., Погинайко А.І.** – лікарі-інтерни загальної практики-сімейної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

## Information about the authors

**Sydorchuk L.P.** – Doctor of Science, Professor, Head of Family Medicine Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9279-9531>.

**Sokolenko M.O.** – Philosophy Doctor, Associate Professor, Infectious Diseases and Epidemiology Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7150-7146>.

**Lopushniak H.Ya., Vykych R.R., Tkachuk A.V., Gavryliuk Ye.S., Pogynaiiko A.I.** – interns in general practice and family medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

*Надійшла до редакції 22.08.24*

*Рецензент – проф. Глазук Т.О.*

*© Л.П. Сидорчук, М.О. Соколенко, Г.Я. Лопушняк,  
Р.Р. Віксіч, А.В. Ткачук, Є.С. Гаврилюк, А.І. Погинайко, 2024*



## **ВПЛИВ ЕМПАГЛІФЛОЗИНУ ТА РАНОЛАЗИНУ НА ДИНАМІКУ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЦЯ ТА РІВНІВ БІОМАРКЕРІВ NT-PROBNP І РОЗЧИННОГО sST-2 У ХВОРИХ НА ФІБРИЛЯЦІЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ**

**Н.М. Кулаєць, В.Н. Середюк**

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства, м. Івано-Франківськ, Україна

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, біомаркери серцевої недостатності.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 37-42.

**DOI:** 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.7

**E-mail:**  
nadezdakulaec@gmail.com  
vseredyuk@ifnmu.edu.ua

**Резюме.** Фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішою тривалою аритмією в усьому світі і має сильний зв'язок із серцевою недостатністю (СН).

**Мета дослідження** - дослідити вплив емплагліфозину та ранолазину, у доповнення до стандартної терапії, на динаміку структурно-функціональних показників серця та рівнів біомаркерів NT-proBNP і розчинного sST-2 у хворих на фібриляцію передсердь із серцевою недостатністю.

**Матеріал і методи.** Обстежено 300 хворих віком 45-65 років. Всі пацієнти були розподілені на групи: I група – хворі на СН без ФП, (n=150). II група - хворі на СН та ФП (постійна форма), (n=150). Група 136 практично здорових осіб. Усім хворим проводили клінічне обстеження, ехокардіографію (ЕхоКГ), визначення рівня NT-proBNP і sST-2 методом імуноферментного аналізу.

**Результати.** Під впливом лікування з долученням до стандартної терапії ІНЗКТГ-2 емплагліфозину та метаболітопротного засобу ранолазину в обох групах відзначалась позитивна динаміка метричних і об'ємних показників ЛШ ( $p<0,05$ ). Проте більш суттєвою була динаміка в основній групі, порівняно з контрольною ( $p<0,05$ ). Важливі закономірності виявлено при дослідженні змін біомаркера СН NT-ProBNP та біомаркера «механічного» міокардіального стресу sST-2 у процесі лікування. Так, після лікування концентрація циркулюючого NT-ProBNP у контрольній групі знизилась у середньому на 26,2% ( $p<0,05$ ), а в основній групі хворих – на 15,9% ( $p<0,05$ ).

Щодо рівнів у крові біомаркера (s)ST-2, то після лікування у контрольній групі відзначалось зменшення в середньому на 13,1% ( $p<0,05$ ) проти динаміки в основній групі пацієнтів – на 38,8% ( $p<0,05$ ). При цьому, спостерігалась статистично вірогідна відмінність динаміки біомаркера «механічного» міокардіального стресу (s)ST-2 між основною та контрольною групами ( $p<0,05$ ).

## **THE EFFECT OF EMPAGLIFLOZIN AND RANOLAZINE ON THE DYNAMICS OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE HEART AND LEVELS OF BIOMARKERS NT-proBNP AND SOLUBLE (s)ST-2 IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND HEART FAILURE**

**N.M. Kulaiets, V.N. Seredyuk**

**Key words:** coronary heart disease, chronic heart failure, arterial hypertension, atrial fibrillation, biomarkers of heart failure.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 3 (111). P. 37-42.

**Resume.** Atrial fibrillation (AF) is the most common long-term arrhythmia worldwide and has a strong association with heart failure (HF).

**Aim.** To investigate the effect of empagliflozin and ranolazine in addition to standard therapy on the dynamics of structural and functional parameters of the heart and levels of biomarkers NT-proBNP and soluble (s)ST-2 in patients with atrial fibrillation and heart failure.

**Materials and Methods.** We examined 300 patients aged 45-65 years. All patients were divided into groups: Group I - patients with HF without AF (n=150). Group II - patients with HF and AF (permanent form) (n=150). Group of 136 practically healthy individuals. All patients underwent clinical examination, echocardiography (Echo), determination of NT-proBNP and (s)ST-2 levels by enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results.** The dynamics of parameters of the LV in the main group was more significant compared to the control group ( $p<0.05$ ). After treatment, the concentration of circulating NT-ProBNP in the control group decreased by an average of 26.2% ( $p<0.05$ ), and in the main group of patients - by 15.9% ( $p<0.05$ ).

## Оригінальні дослідження

*As for the blood levels of the (s)ST-2 biomarker, after treatment in the control group there was an average decrease of 13.1% ( $p < 0.05$ ) compared with the dynamics in the main group of patients - by 38.8% ( $p < 0.05$ ).*

***Conclusions.** The use of INSKTG-2 empagliflozin against the background of standard therapy of heart failure reduction of myocardial remodelling and increase ejection fraction. Complex treatment with empagliflozin and ranolazine as INZCTG-2 helps to reduce the level of NT-ProBNP and (s)ST-2 in the blood serum.*

**Вступ.** Фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішою тривалою аритмією в усьому світі і має сильний зв'язок із серцевою недостатністю (СН). Часто залишається неясним, чи є СН причиною чи наслідком ФП через складність процесів, які беруть участь як у продовженні ФП, так і в розвитку СН [1].

Хоча вплив ФП на міоцити LA вже досліджено, навіть на клітинній основі, пов'язані з ФП ефекти на міокард шлуночків ще недостатньо вивчені. Дослідження Kowallick et al. і Prabhu et al. описали негативний вплив ФП на функцію лівого шлуночка (ЛШ) серця [2, 3]. Загалом, це призводить як до збереження аритмії, так і до ремоделювання лівого передсердя (ЛП) з подальшим його фіброзом [4]. Цей хронічний процес ремоделювання ЛП у літературі називають «передсердною недостатністю», яка сприяє прогресуванню СН із подальшим зниженням фракції викиду (ФВ) ЛШ [5].

Терапія ФП базується на мультидисциплінарній концепції з акцентом на профілактиці інсульту та полегшенні симптомів. На сьогоднішній день у поширеній практиці використовуються два різні терапевтичні підходи до лікування ФП — контроль ритму та контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС). У той час як контроль ритму має на меті підтримувати синусовий ритм, метою контролю частоти є лише уповільнення шлуночкової частоти та підтримання її у стані спокою в межах 80-110 уд/хв. На початку 2000-х років дослідження AFFIRM показало рівність між обома концепціями щодо їх первинних кінцевих точок смертності та інсульту [6]. Інше дослідження Roy et al. показали те саме у пацієнтів із СН [7].

Серцева недостатність і фібриляція передсердь часто співіснують і пов'язані з підвищенням рівня натрійуретичного пептиду N-кінцевого про-B-типу (NT-proBNP). Відомо, що ФП погіршує діагностичну точність біомаркера NT-proBNP для СН [8].

З іншого боку, біомаркер розчинний ST-2 (sST-2) є незалежним предиктором смерті або серцевої недостатності у пацієнтів із ФП, незалежно від наявності в анамнезі СН або рівнів NT-proBNP [9]. Розчинний (s)ST-2 є біомаркером розтягування кардіоміоцитів, корисним для діагностики та прогнозу СН. Його роль у сфері ФП ще недостатньо досліджена [10].

Відомо, що розчинний (s)ST-2 був запропонований як корисний біомаркер для лікування пацієнтів із СН. Пошкодження міокарда або механічний стрес стимулюють вивільнення (s)ST-2. ST-2 конкурує з мембранозв'язаним рецептором (ліганд ST-2 або ST-2L) за зв'язування інтерлейкіну-33 (ІЛ-33), пригнічуючи ефекти, викликані взаємодією ST-2L/ІЛ-33, так що надмірний (s)ST-2 може сприяти фіброзу міокарда та ремоделюванню шлуночків. Порівняно з

натрійуретичними пептидами (НП), концентрація (s)ST-2 суттєво не залежить від віку, статі, індексу маси тіла, функції нирок, фібриляції передсердь, анемії або етіології серцевої недостатності та має низькі індивідуальні варіації. Його прогностична роль як незалежного маркера добре описана в літературі. Однак існує прогалина щодо його використання в поєднанні з НП, наразі єдиними біомаркерами, рекомендованими європейськими та американськими рекомендаціями для лікування СН. Відображаючи активізацію двох різних біологічних систем, відстоюється користь від використання (s)ST-2 і НП у комбінації. Метою цього огляду є звіт про сучасні наукові знання про (s)ST-2 при гострій та хронічній серцевій недостатності з особливою увагою до його додаткової ролі до натрійуретичних пептидів [11].

Сучасна стратегія лікування СН скерована на сповільнення прогресування цієї недуги внаслідок ремоделювання серця, процесів фіброзування в міокарді та контролю ЧСС. Проте існуючі методи лікування СН не завжди дозволяють досягнути цієї мети, що стало підґрунтям до проведення даного наукового дослідження.

**Мета роботи** - дослідити вплив емплагліфлозину та ранолазину, у доповнення до стандартної терапії, на динаміку структурно-функціональних показників серця та рівнів біомаркерів NT-proBNP і розчинного (s)ST-2 у хворих на фібриляцію передсердь із серцевою недостатністю.

**Матеріал і методи.** Обстежено 300 пацієнтів віком 45-65 років, серед них 150 чоловіків та 150 жінок, а також 136 відносно здорових осіб, віком (45-65 років), чоловічої та жіночої статі, для референтних нормативних показників. Усі пацієнти мали верифіковану СН II-IV ФК за NYHA, лікування якої проводилось згідно з критеріями 2022 АНА/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [12] та 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [13].

Діагностику та лікування ФП у 150 хворих на СН із обстежених 300 проводили за критеріями 2023 ACC/AHA/ACC/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [14].

Всі хворі з верифікованою СН, залежно від

застосованих методів лікування, розподілені на групи:

I - контрольна група: 150 хворих на СН, (75 чоловіків і 75 жінок), у яких поряд із стандартним лікуванням застосовано інгібітор натрій-залежного когранспортеру глюкози 2-го типу (ІНЗКТ-2) емпагліфлозин у дозі 10 мг 1р/день;

II - основна група: 150 хворих на СН і ФП постійна форма, (75 чоловіків і 75 жінок), у яких поряд із стандартним лікуванням застосовано ІНЗКТГ-2 емпагліфлозин у дозі 10 мг 1р/день та метаболітотропний засіб ранолазин у дозі 1000 мг на добу.

Групою референтних нормативних показників стали 136 практично здорових осіб. До групи контролю включали осіб, що заперечували наявність в анамнезі будь-яких серцево-судинних захворювань. Групи вірогідно не відрізнялись між собою за віковим та гендерним складом.

Критеріями включення в дослідження були пацієнти із підписанням інформованої згоди: інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі, верифікований діагноз СН стадії С, II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA, зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН зі збер. ФВ ЛШ) (ФВ  $\geq 50$  %), із помірно зниженою ФВ ЛШ (ХСН помірно зн. ФВ ЛШ) (ФВ ЛШ 40–49 %), зі зниженою ФВ ЛШ (ХСН зі зн. ФВ ЛШ) (ФВ ЛШ < 40%) відповідно, хронічного коронарного синдрому ФК II–III, пацієнти із ФП (постійна форма), супутньою гіпертонічною хворобою (II–III стадія), цукровим діабетом (2-й тип).

Критеріями виключення із дослідження були: хворі з безсимптомною (I ФК) дисфункцією ЛШ, гострим коронарним синдромом, інфарктом міокарда, кардіогенним шоком, набряком легень, порушеннями ритму серця високих градацій (фібриляція шлуночків, шлуночкова тахікардія, пірует-тахікардія, СВТ-тахікардія), розладами мозкового кровообігу.

Всі хворі отримували стандартне лікування, яке включало інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) раміприл, періндоприл, селективний  $\beta$ -адреноблокатор бісопролол чи метопрололу сукцинат, при ознаках затримки рідини - діуретики індапамід чи торасемід, антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів еплеренон. Також пацієнтам призначали антиромбоцитарні засоби аспірин, клопідогрель чи їх комбінацію або прямий оральний антикоагулянт ривароксабан, залежно від значень шкали CHA2DS2-VASc. Дози ліків підбирались індивідуально.

Проводили ЕхоКГ за допомогою приладу в М і В режимах за допомогою приладу на апараті «CARIS-PLUS» («Biomedice», Італія) за допомогою датчика 2,5-МГц. Досліджували метричні і об'ємні показники ЛШ: діаметр ЛП (см), кінцево-діастолічний розмір (КДР ЛШ, см), кінцево-систолічний розмір (КСР ЛШ, см), кінцево-діастолічний об'єм (КДО ЛШ, мл), кінцево-систолічний об'єм (КСО ЛШ, мл), товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПд, см), товщину задньої стінки ЛШ у діастолу (ТЗСЛШд, см) за загальноприйнятою методикою [12, 13].

Проводили визначення індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ, г/м<sup>2</sup>), відносної товщини стінки лівого

шлуночка (ВТСЛШд, ум. од.) та типу ремоделювання ЛШ за допомогою онлайн калькулятора: <https://www.mdapp.co/lv-mass-index-calculator-478/>.

Також усім пацієнтам проводили імуноферментний аналіз із визначенням вмісту в крові біомаркера СН NT-proBNP (набір Human N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide, MBS269035) та біомаркера «механічного» міокардіального стресу (s)ST-2 (набір Human Interleukin-1 receptor-like 1, MBS2882716).

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили пакетом комп'ютерної статистичної програми Statistica v 12.0 ("Stat Soft", США).

Визначали середню арифметичну величину М, середнє квадратичне відхилення  $\delta$ , середню похибку середньої арифметичної m, число варіант (n), t-критерій Стюдента для залежних і незалежних варіант (при нормальному розподілі даних у сукупностях), U-критерій Манна-Уїтні (при відмінностях у розподілі від нормального), багатомірний кореляційний аналіз для залежних та незалежних варіант, 95% довірчий інтервал, коефіцієнт вірогідності – p (відмінність вважали вірогідною при p < 0,05).

**Результати дослідження та їх обговорення.** При аналізі отриманих даних встановлено, що до лікування у хворих на СН з і без ФП відзначалось вірогідне збільшення відносно референтних нормативних показників діаметра ЛП (p < 0,05), КДР (p < 0,05), КСР (p < 0,05), КДО (p < 0,05), КСО (p < 0,05), УО (p < 0,05).

Водночас у групах хворих на СН та на СН і ФП спостерігалось вірогідне зниження ФВ відносно практично здорових осіб (p < 0,05). Аналізуючи показники ремоделювання ЛШ до лікування, констатовано вірогідне зростання показників ВТСЛШд та ІММЛШ, проти референтних нормативних значень (p < 0,05), що свідчить про розвиток концентричного ремоделювання ЛШ як при СН, так і у випадку наявності ФП на тлі СН. Підтвердженням наявності СН стало вірогідне зростання рівня у крові біомаркера NT-pro BNP відносно практично здорових осіб при СН у середньому на 34,9% (p < 0,05), а у випадку поєднання СН з ФП - на 136,7% (p < 0,05).

Щодо іншого біомаркера фіброзу міокарда, пошкодження міокарда або механічного стресу (s)ST-2, то отримано неоднозначні результати. У випадку розвитку СН концентрація циркулюючого (s)ST-2 вірогідно не відрізнялась від референтного нормативного значення (p > 0,05). Проте у разі приєднання до СН ще й ФП, відзначалось вірогідне збільшення рівня у крові біомаркера (s)ST-2 у середньому на 37,9% відносно даного показника у практично здорових осіб (p < 0,05).

Аналізуючи динаміку метричних і об'ємних показників ЛШ необхідно зазначити, що під впливом лікування в обох групах вони зменшились. Проте більш суттєвою була динаміка в основній групі, порівняно з контрольною (p < 0,05). Так, після лікування у контрольній групі діаметр ЛП зменшився в середньому на 8,8% (p < 0,05), а в основній групі - на 7,1% (p < 0,05). Зменшились і показники КДР та КСР у контрольній групі в середньому, відповідно, на 4,9%

## Оригінальні дослідження

Таблиця 1

## Структурно-функціональні показники серця та рівні NT-proBNP і (s)ST-2 у обстежених хворих до і після лікування

Параметри ЕхоКГ	Здорові (n=136)	Хворі на СН без ФП до лікування (n=150)	Хворі на СН без ФП після лікування (n=150)	Хворі на СН і ФП до лікування (n=150)	Хворі на СН і ФП після лікування (n=150)
ЛП, см	3,52 [3,30-3,70]	4,06* [3,80-4,40]	3,70*• [3,40-3,90]	4,38*• [4,10-4,60]	4,07*•• [3,90-4,30]
КДР, см	4,24 [3,80-4,50]	5,67* [5,40-5,90]	5,39*• [5,20-5,60]	6,09*• [5,80-6,30]	5,73*•• [5,55-6,00]
КСР, см	2,96 [2,60-3,20]	3,67* [3,30-3,90]	3,41*• [3,10-3,70]	3,50*• [3,00-3,80]	3,24*•• [3,20-3,90]
КДО, мл	131,17 [110,0-164,0]	170,84* [165,0-180,0]	163,67*• [150,0-175,0]	178,72*• [170,0-186,0]	171,59*•• [160,0-184,0]
КСО, мл	75,66 [55,0-87,0]	91,41* [87,0-98,0]	83,56*• [70,0-92,0]	95,47*• [90,0-100,0]	87,14*•• [80,0-95,0]
УО, мл	61,75 [58,0-66,0]	77,37* [75,0-79,0]	75,01* [73,0-78,0]	79,86* [78,0-82,0]*	76,10*•• [74,0-79,0]
ФВ, %	59,83 [55,0-65,0]	50,64* [46,0-55,0]	55,94*• [49,0-58,0]	47,01*• [44,0-50,0]	51,93*•• [45,0-59,0]
ВТСЛШД, см	0,42 [0,40-0,43]	0,54* [0,52-0,56]	0,52* [0,50-0,53]	0,55* [0,53-0,57]	0,51*• [0,50-0,54]
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	87,64 [83,29-89,56]	95,74* [94,05-97,03]	93,59* [92,03-95,07]	97,38* [96,17-98,95]	94,23*• [92,48-96,51]
NTpro BNP, пг/мл	323,35 [250,0—360,0]	436,25* [329,0-560,0]	322,05*• [200,0-430,0]	765,37*• [478,0-890,0]	643,57*•• [350,0-780,0]
sST-2, нг/мл	26,07 [20,23-29,86]	25,10* [20,45-32,53]	21,80*• [18,26-25,67]	35,95*• [30,64-42,79]	22,73*•• [20,43-25,46]

- Примітка: 1.** Вірогідність відмінності від здорових \* -  $p < 0,05$ ;  
**2.** Вірогідність відмінності від хворих на СН без ФП • -  $p < 0,05$ ;  
**3.** Вірогідність відмінності показників до і після лікування -  $p < 0,05$ .

( $p < 0,05$ ) та 7,0% ( $p < 0,05$ ), проти їх зменшення, відповідно, на 5,9% ( $p < 0,05$ ) та на 7,4% ( $p < 0,05$ ), - в основній групі пацієнтів. Аналогічно була й динаміка зменшення після лікування показників КДО та КСО в середньому, відповідно, на 7,2% ( $p < 0,05$ ) та на 8,6% ( $p < 0,05$ ) у контрольній групі, відносно їх зменшення в середньому, відповідно, на 5,2% ( $p < 0,05$ ) та на 8,7% ( $p < 0,05$ ), - в основній групі хворих. У контрольній групі спостерігалась лише тенденція до зменшення показника УО ( $p > 0,05$ ), тоді, як у основній групі хворих він вірогідно зменшився в середньому на 5,0% ( $p < 0,05$ ).

Важливою виявилась динаміка інтегрального показника систолічної функції ЛШ – ФВ ЛШ, коли після лікування в основній групі вона зростала в середньому на 10,3%, а в основній групі хворих – на

10,5% ( $p < 0,05$ ). Тобто зростання ФВ ЛШ в обох групах було практично рівномірним.

Оцінка показників ремоделювання ЛШ дозволила констатувати, що у контрольній групі показники ВТСЛШД та ІММЛШ мали лише тенденцію до зменшення ( $p > 0,05$ ), тоді як у основній групі хворих відзначалось їх вірогідне зменшення в середньому ВТСЛШД на 7,2% ( $p < 0,05$ ), а ІММЛШ на 4,3% ( $p < 0,05$ ).

Важливі закономірності виявлено при дослідженні змін біомаркера СН NT-proBNP та біомаркера «механічного» міокардіального стресу (s)ST-2 у процесі лікування. Так, після лікування концентрація циркулюючого NT-proBNP у контрольній групі знизилась у середньому на 26,2% ( $p < 0,05$ ), а в основній групі хворих – на 15,9% ( $p < 0,05$ ).

Щодо рівнів у крові біомаркера (s)ST-2, то після лікування у контрольній групі відзначалось зменшення в середньому на 13,1% ( $p < 0,05$ ) проти динаміки в основній групі пацієнтів – на 38,8% ( $p < 0,05$ ). При цьому спостерігалась статистично вірогідна відмінність динаміки біомаркера «механічного» міокардіального стресу (s)ST-2 між основною та контрольною групами ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що і при СН і в разі її поєднання з ФП відбувається ремоделювання лівого шлуночка із збільшенням метричних та об'ємних показників та зниженням ФВ ЛШ. Водночас показники геометрії ЛШ свідчать про перевагу концентричного ремоделювання ЛШ, незважаючи на дилатацію чи тенденцію до дилатації камер серця. Такі дані загалом узгоджуються з результатами інших дослідників, які спостерігали аналогічну тенденцію [1, 4, 15]. При цьому необхідно зазначити, що до лікування в групі хворих на СН із ФП, порівняно із хворими на «чисту» СН спостерігалась статистично вірогідна відмінність між показниками діаметра ЛП ( $p < 0,05$ ), КДР ( $p < 0,05$ ), КСР ( $p < 0,05$ ), КДО ( $p < 0,05$ ), КСО ( $p < 0,05$ ), УО ( $p < 0,05$ ), ФВ ЛШ ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи рівень біомаркерів у крові на початку дослідження встановлено, що при СН спостерігалось вірогідне зростання рівня у крові біомаркера NTpro BNP відносно референтних нормативних значень на 34,9% ( $p < 0,05$ ), а у випадку поєднання СН з ФП - на 136,7% ( $p < 0,05$ ). Отримані дані підтверджують роль NTpro BNP, як біомаркера наявності СН [11, 12].

Водночас стосовно іншого біомаркера фіброзу міокарда, пошкодження міокарда або механічного стресу (s)ST-2, то отримано неоднозначні результати. У випадку розвитку СН концентрація циркулюючого (s)ST-2 вірогідно не відрізнялась від референтного нормативного значення ( $p > 0,05$ ). Проте у разі приєднання до СН ще й ФП, відзначалось вірогідне збільшення рівня у крові біомаркера (s)ST-2 у середньому на 37,9% відносно даного показника у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Отримані нами результати узгоджуються з даними окремих клінічних досліджень, де спостерігали подібні дані [16].

Оцінюючи динаміку метричних і об'ємних показників ЛШ необхідно зазначити, що під впливом лікування в обох групах вони зменшились. Проте більш суттєвою була динаміка в основній групі, порівняно з контрольною. Так, в обох групах констатовано після лікування вірогідне зменшення відносно референтних нормативних показників діаметра ЛП ( $p < 0,05$ ), КДР ( $p < 0,05$ ), КСР ( $p < 0,05$ ), КДО ( $p < 0,05$ ), КСО ( $p < 0,05$ ). Важливою виявилась динаміка інтегрального показника систолічної функції ЛШ – ФВ ЛШ, коли після лікування в основній групі вона зростала в середньому на 10,3%, а в основній групі хворих – на 10,5% ( $p < 0,05$ ). Тобто зростання ФВ ЛШ в обох групах було практично рівномірним. Оцінка показників ремоделювання ЛШ дозволила констатувати, що в контрольній групі показники ВТСЛШд та ІММЛШ мали лише тенденцію до зменшення ( $p > 0,05$ ), тоді як у основній групі хворих відзначалось їх вірогідне зменшення в середньому ВТСЛШд на 7,2% ( $p < 0,05$ ), а ІММЛШ - на 4,3%

( $p < 0,05$ ).

Позитивний вплив ІНЗКТ-2 емпагліфлозину в комплексному лікуванні СН на геометрію ЛШ та кардіогемодинаміку спостерігався у багатоцетрових рандомізованих плацебоконтрольованих дослідженнях (РКД) EMPEROR-Preserved (ФВ  $> 40\%$ ) та EMPEROR-Reduced (ФВ  $\leq 40\%$ ) та клінічних дослідженнях, що узгоджується з отриманими нами даними [17,18].

Стосовно отриманих результатів щодо кращого ефекту у хворих на СН з фібриляцією передсердь ІНЗКТ-2 емпагліфлозину та метаболітотропного засобу ранолазину на структурно-функціональний стан та ремоделювання ЛШ, то вони є пріоритетними.

Важливі закономірності виявлено при дослідженні змін біомаркера СН NT-ProBNP та біомаркера «механічного» міокардіального стресу (s)ST-2 у процесі лікування. Так, після лікування концентрація циркулюючого NT-ProBNP у контрольній групі знизилась у середньому на 26,2% ( $p < 0,05$ ), а в основній групі хворих – на 15,9% ( $p < 0,05$ ). Отримані нами дані щодо позитивного впливу емпагліфлозину на динаміку рівнів NT-ProBNP при СН та СН з ФП узгоджуються з результатами РКД EMPEROR-Reduced [19].

Щодо рівнів у крові біомаркера (s)ST-2, то після лікування у контрольній групі відзначалось зменшення в середньому на 13,1% ( $p < 0,05$ ) проти динаміки в основній групі пацієнтів – на 38,8% ( $p < 0,05$ ). Більш виражений вплив комбінації ІНЗКТ-2 емпагліфлозину та метаболітотропного засобу ранолазину на динаміку «механічного» міокардіального стресу (s)ST-2 у хворих на СН із ФП встановлено у нашому дослідженні.

#### Висновки

1. При серцевій недостатності відбувається ремоделювання лівого шлуночка зі збільшенням діаметра лівого передсердя, його метричних та об'ємних показників та індексів гіпертрофії міокарда при збереженій фракції викиду лівого шлуночка. У разі ж поєднання серцевої недостатності з фібриляцією передсердь переважають процеси дилатації лівого шлуночка із помірно зниженою фракцією викиду та збільшеними показниками гіпертрофії міокарда за концентричним типом.

2. Застосування ІНЗКТ-2 емпагліфлозину на тлі стандартної терапії серцевої недостатності призводить до покращення структурно-функціонального стану лівого шлуночка, зменшення ремоделювання міокарда та підвищення фракції викиду лівого шлуночка.

3. У випадку поєднання серцевої недостатності з фібриляцією передсердь приєднання до стандартної терапії ІНЗКТ-2 емпагліфлозину та метаболітотропного засобу ранолазину сприяє більш суттєвому покращенню геометрії лівого шлуночка, кардіогемодинаміки та систолічної функції лівого шлуночка, порівняно з ефектом лише емпагліфлозину при серцевій недостатності.

4. Комплексне лікування із включенням ІНЗКТ-2 емпагліфлозину та метаболітотропного засобу ранолазину сприяє зменшенню рівня в крові біомаркера СН NT-ProBNP та біомаркера «механічного» міокардіального стресу (s)ST-2.

## Оригінальні дослідження

Водночас ефект поєднаного впливу на рівень хворих на серцеву недостатність із фібриляцією біомаркера СН NT-ProBNP та біомаркера передсердь є статистично більш вираженим, ніж ефект «механічного» міокардіального стресу (s)ST-2 у лише ІНЗКТ-2 емпагліфлозину при С.

## References

1. Bergau L, Bengel P, Sciacca V, Fink T, Sohns C, Sommer P. Atrial Fibrillation and Heart Failure. *J Clin Med*. 2022 Apr 29;11(9):2510. DOI: 10.3390/jcm11092510.
2. Kowallick JT, Staab W, Schuster A, Backhaus SJ, Weber-Kruger M, Bauer L, et al. Reverse left ventricular structural remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with preserved left ventricular function: Insights from cardiovascular magnetic resonance native T1 mapping. *Heart Rhythm*. 2019;16(3):424-32. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.09.016.
3. Prabhu S, Costello BT, Taylor AJ, Gutman SJ, Voskoboinik A, McLellan AJA, et al. Regression of Diffuse Ventricular Fibrosis Following Restoration of Sinus Rhythm with Catheter Ablation in Patients with Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: A Substudy of the CAMERA MRI Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(8):999-1007. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.04.013.
4. Sohns C, Marrouche NF. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis. *Eur Heart J*. 2020;41(10):1123-31. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz786.
5. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, Bayés de Luna A, Bayés-Genís A. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(2):222-32. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.013.
6. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-33. DOI: 10.1056/NEJMoa021328.
7. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2667-77. DOI: 10.1056/NEJMoa0708789.
8. Werhahn SM, Becker C, Mende M, Haarmann H, Nolte K, Laufs U, et al. NT-proBNP as a marker for atrial fibrillation and heart failure in four observational outpatient trials. *ESC Heart Fail*. 2022 Feb;9(1):100-9. DOI: 10.1002/ehf2.13703.
9. Krittayaphong R, Pumprueg S, Sairat P. Soluble ST2 in the prediction of heart failure and death in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2022 Apr;45(4):447-56. DOI: 10.1002/clc.23799.
10. Chen C, Qu X, Gao Z, Zheng G, Wang Y, Chen X, et al. Soluble ST2 in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Prediction of Heart Failure. *Int Heart J*. 2018 Jan 27;59(1):58-63. DOI: 10.1536/ihj.16-520.
11. Riccardi M, Myhre PL, Zelniker TA, Metra M, Januzzi JL, Inciardi RM. Soluble ST2 in Heart Failure: A Clinical Role beyond B-Type Natriuretic Peptide. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 Nov 17;10(11):468. DOI: 10.3390/jcdd10110468.
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.
13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627-39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195.
14. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001193.
15. Pabel S, Knierim M, Stehle T, Alebrand F, Paulus M, Sieme M, et al. Effects of Atrial Fibrillation on the Human Ventricle. *Circ Res*. 2022 Apr;130(7):994-1010. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319718.
16. Yan X, Guo Y, Li L, Wang Z, Li Z. The sST2 level is an independent influencing factor associated with atrial fibrillation in heart failure patients: a case-control study. *J Thorac Dis*. 2022 May;14(5):1578-87. DOI: 10.21037/jtd-22-470.
17. Frampton JE. Empagliflozin: A Review in Symptomatic Chronic Heart Failure. *Drugs*. 2022 Nov;82(16):1591-602. DOI: 10.1007/s40265-022-01778-0.
18. Kowalska K, Walczak J, Femlak J, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Empagliflozin-A New Chance for Patients with Chronic Heart Failure. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Jan;15(1):47. DOI: 10.3390/ph15010047.
19. Januzzi JL Jr, Zannad F, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, et al. Prognostic Importance of NT-proBNP and Effect of Empagliflozin in the EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Sep 28;78(13):1321-32. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.046.

## Відомості про авторів

**Кулаєць Н.М.** – докторант кафедри внутрішньої медицини 2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. ORCID ID:0000-0003-1778-8431.

**Середюк В.Н.** – проф. кафедри внутрішньої медицини 2 та медсестринства, Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. ORCID ID:0000-0001-7830-2779.

## Information about the authors

**Kulaiets N.M.** – postdoctoral student of the Department of Internal Medicine 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine. ORCID ID:0000-0003-1778-8431.

**Seredyuk V.N.** – Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Internal Medicine 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk, Ukraine. ORCID ID:0000-0001-7839-2779.

*Надійшла до редакції 16.08.24*  
*Рецензент – проф. Тащук В.К.*  
*© Н.М. Кулаєць, В.Н. Середюк, 2024*

## ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В СЕЛЕЗІНЦІ ЩУРІВ У РАННІ ТЕРМІНИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

О.Б. Ханенко, Ю.І. Попович

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

**Ключові слова:** цукровий діабет, селезінка, морфологічні зміни, біла пульпа, червона пульпа.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 43-46.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.8

**E-mail:**  
uiporovych@ifnmu.edu.ua  
olexandrkh29@gmail.com

**Резюме.** Діабет є системним захворюванням, яке впливає на різні органи та системи організму. Дослідження особливостей змін селезінки у щурів, які страждають на цукровий діабет, допомагає зрозуміти ці зміни та їх вплив на імунну функцію.

**Мета дослідження** – встановлення особливостей морфологічних змін структурних компонентів селезінки в ранньому періоді експериментального цукрового діабету.

**Результати.** Встановлено морфологічні зміни селезінки в ранньому періоді експериментального стрептозоточиного цукрового діабету. ЦД викликали одноразовим внутрішньоочеревинним уведенням стрептозоточину. Гістологічні дослідження селезінки проводили через 14 і 28 днів після індукції ЦД. У здорових щурів селезінка мала нормальну структуру з чітким розмежуванням червоної та білої пульпи. Морфометричні дослідження показали, що лімфатичні вузли мали діаметр  $(445,92 \pm 12,6)$  мкм і товщину маргінальної зони  $(76,22 \pm 5,12)$  мкм. Через 14 днів експериментального ЦД гістологічні препарати виявляли зменшені лімфоїдні вузлики білої пульпи діаметром  $(435,83 \pm 14,28)$  мкм і гермінативними центрами  $(139,97 \pm 5,74)$  мкм. Через 28 днів лімфоїдні вузлики ще більше зменшилися - до  $(392,37 \pm 10,29)$  мкм, а гермінативні центри – до  $(125,93 \pm 5,71)$  мкм. Ширина періартеріальної лімфоїдної муфти зменшилася до  $(67,91 \pm 3,62)$  мкм, що свідчить про ранні зміни в Т-клітинних зонах.

**Висновок.** У ранні терміни експериментального цукрового діабету в селезінці відзначаються значні структурні зміни, а саме відбувається зменшення розмірів лімфоїдних вузликів, гермінативних центрів і ширини різних зон селезінки, а також зниження щільності лімфоцитів. Дані зміни можуть свідчити про серйозну імунологічну дисфункцію у піддослідних щурів.

## HISTOLOGICAL CHANGES IN THE RAT SPLEEN IN THE EARLY STAGES OF EXPERIMENTAL STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES MELLITUS

O.B. Khanenko, Y.I. Popovych

**Key words:** diabetes mellitus, spleen, morphological changes, white pulp, red pulp.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 3 (111). P. 43-47.

**Resume.** Diabetes is a systemic disorder that has a significant impact on a number of different organ systems within the body. Studying changes in the spleen in diabetic rats aids in understanding these changes and their effect on immune function. The objective of the study is to investigate the characteristics of morphological changes in the structural components of the spleen in the early stage of experimental diabetes.

**Results.** Morphological changes in the spleen during the early stages of streptozotocin-induced experimental diabetes mellitus were observed. Diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin. Histological examination of the spleen was conducted 14 and 28 days after diabetes induction. In healthy rats, the spleen exhibited a normal structure with a clear distinction between red and white pulp. Morphometric analysis showed that lymphoid nodules had a diameter of  $(445.92 \pm 12.6)$   $\mu\text{m}$  and a marginal zone thickness of  $(76.22 \pm 5.12)$   $\mu\text{m}$ . After 14 days of experimental diabetes, histological preparations revealed reduced lymphoid nodules of white pulp with a diameter of  $(435.83 \pm 14.28)$   $\mu\text{m}$  and germinal centers  $(139.97 \pm 5.74)$   $\mu\text{m}$ . After 28 days, lymphoid nodules further decreased to  $(392.37 \pm 10.29)$   $\mu\text{m}$ , and germinal centers - to  $(125.93 \pm 5.71)$   $\mu\text{m}$ . The width of the periarterial lymphoid sheaths decreased to  $(67.91 \pm 3.62)$   $\mu\text{m}$ , indicating early changes in T-cell zones.

**Conclusion.** During the initial stages of diabetes mellitus in experimental settings, notable structural modifications occur in the spleen. Specifically, there is a reduction in the size of lymphoid nodules, germinal centers, and various zones of the spleen, as well as a decrease in the density of lymphocytes. These alterations may suggest a severe immunological dysfunction in rats used for experimentation.



## Оригінальні дослідження

**Вступ.** Цукровий діабет є одним із головних викликів для сучасної світової охорони здоров'я, який характеризується розвитком гіперглікемії та призводить до низки ускладнень з боку різних органів та систем. Він є багатогранним захворюванням, на розвиток якого впливають генетичні, екологічні фактори та спосіб життя. Глобальна поширеність цукрового діабету зростає, причому ожиріння, старіння населення та збільшення тривалості життя є ключовими факторами, що сприяють цьому. Причому встановлено, що ріст захворюваності є більш вираженим у густонаселених регіонах світу [1].

Такі фактори, як підвищена концентрація глюкози в крові призводять до розвитку неферментативної глікації та хронічного запалення низької інтенсивності в тканинах, які є основними уражаючими факторами тканин при даному захворюванні. Змінений рівень антиоксидантів, таких як глутатіон у хворих на ЦД, спонукає до порушення імунної відповіді, що згодом збільшує ризик розвитку інфекцій та супутніх захворювань [2].

Значна кількість як клінічних, так і експериментальних досліджень вказують на те, що ускладнення цукрового діабету, такі як серцево-судинні, ниркові, пов'язані з ураженням імунної системи. Виникнення їх зумовлене зміненими імунними реакціями та порушенням функції імунних клітин, що, у першу чергу, пов'язано з такими факторами, як оксидативний стрес, зміною цитокінових профілів та розвитком у тканинах хронічного запалення низької інтенсивності [2-5].

У ході як клінічних, так і експериментальних досліджень встановлено, що хронічна гіперглікемія значно впливає на морфологію імунних органів. Так, уражаючі фактори при цукровому діабеті значно впливають на морфологію селезінки та інших імунних органів [6]. Однак у наявній літературі недостатньо відомостей про закономірності морфологічних змін, співвідношення клітинного складу лімфоїдного апарату селезінки в селезінці при експериментальному діабеті.

**Мета дослідження** - встановлення особливостей морфологічних змін, що відбуваються в структурних компонентах селезінки на ранніх стадіях індукованого цукрового діабету.

**Матеріал і методи.** Дослідження експериментального цукрового діабету (контрольна група, 14-та, 28-ма доба) були виконані на 15 щурах-самцях масою 180 - 200 г. У нашому медико-біологічному експериментальному дослідженні за участю лабораторних тварин ми дотримувалися рекомендацій, встановлених Європейською комісією.

Першу групу склали тварини, у яких не викликали експериментального цукрового діабету і слугували контролем (5 інтактних тварин). До другої групи (група діабету — 10 тварин), яким моделювали цукровий діабет (СПЦД) шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозоточину фірми Sigma (США), розведеному в 0,1 М цитратного буферу (рН 4,5) у дозі 6 мг/100 г маси тіла.

Для проведення гістологічного дослідження фрагменти селезінки фіксували в 10% нейтральному розчині формаліну та зневоднювали в послідовності

спиртових розчинів зі зростаючою концентрацією. Готували тонкі зрізи товщиною 3-5 мкм. Зразки забарвлювали за допомогою гематоксилін-єозину. Мікроскопічні дослідження проводили через 14 і 28 днів від початку діабету. Гістологічні препарати вивчали за допомогою мікроскопа Olympus BH-2, оснащеного об'єктивами x10 та x40.

Отримані дані піддавали дисперсійному аналізу, а нормальність розподілу підтверджували за допомогою критерію Стьюдента. У всіх інших випадках використовували U-критерій Манна-Уїтні.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При дослідженні інтактних щурів селезінка розміщена типово, трикутної форми, з гладкою поверхнею. На зрізі відзначено, що червона та біла пульпа нормальної структури з чітким розмежуванням.

При морфометричних дослідженнях встановлено: діаметр лімфатичних вузликів становить  $(445,92 \pm 12,6)$  мкм, вони чітко відмежовані від червоної пульпи (табл. 1). Маргінальна зона розміщена між червоною та білою пульпою — має чіткі контури, її товщина складає  $(76,22 \pm 5,12)$  мкм. Періартеріальна лімфоїдна муфта шириною  $(85,78 \pm 3,07)$  мкм локалізована типово з артерією в центрі. Діаметр просвіту артерії складає  $(29,82 \pm 1,02)$  мкм. Всі показники наведені на графіку (на рис. 1 зображений графік зміни морфологічних параметрів білої пульпи щурів).

Через 14 діб експериментального цукрового діабету на гістологічних препаратах селезінки помітні зменшені в розмірах лімфоїдні вузлики білої пульпи. Діаметр лімфоїдних вузликів складає  $(435,83 \pm 14,28)$  мкм, а їх гермінативних центрів —  $(139,97 \pm 5,74)$  мкм, що відповідно на 2,26 та 4,95 % менше від показників у інтактних тварин ( $p < 0,01$ ). Ширина періартеріальної лімфоїдної муфти складає  $(79,66 \pm 2,55)$  мкм. Виявляється повнокров'я червоної пульпи, зниження щільності локалізації клітин маргінальної зони лімфоїдних фолікулів. Зменшується до  $(28,71 \pm 1,32)$  мкм також діаметр просвіту центральної артерії, проти  $(29,82 \pm 1,02)$  мкм, ( $p < 0,05$ ) у контролі, а діаметр капілярів незначуще зростає до  $(8,59 \pm 0,37)$  мкм.

Через 28 діб експериментального цукрового діабету на гістологічних препаратах селезінки відзначається зменшення в розмірах лімфоїдних вузликів білої пульпи на 6,7% до  $(392,37 \pm 10,29)$  мкм, а гермінативних центрів на 14,3% до  $(125,93 \pm 5,71)$  мкм порівняно з інтактними щурами відповідно  $(445,92 \pm 12,60)$  мкм,  $P < 0,01$  та  $(147,26 \pm 5,5)$  мкм. Ширина мантійної та маргінальної зон у даний термін СПЦД менша за таку ж у інтактних тварин, однак зменшення носить неістотний характер ( $P > 0,05$ ). Всі показники зображені на порівняльній діаграмі (рис.2).

Ширина періартеріальної лімфоїдної муфти зменшується до  $(67,91 \pm 3,62)$  мкм, що на 8,4% менше ніж у контролі ( $p < 0,01$ ). Це вказує на ранні зміни в Т-клітинних зонах селезінки.

Діаметр просвіту центральної артерії значно зменшується на 14-й  $(28,71 \pm 1,32)$  мкм ( $p < 0,05$ ) і 28-й  $(24,49 \pm 1,03)$  мкм ( $p < 0,01$ ) день, що може впливати на кровопостачання лімфатичних структур селезінки.

**Результати дослідження та їх обговорення.** В експериментальних дослідженнях нами встановлено,

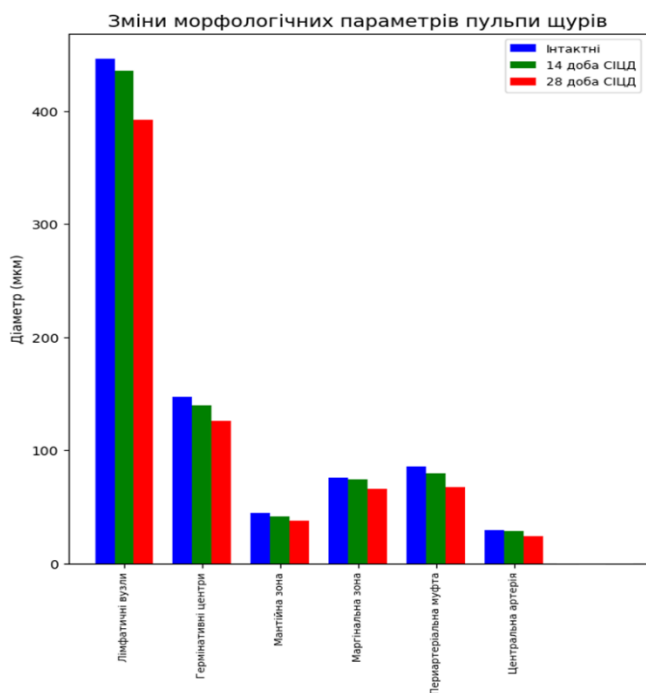


Рис. 1. Зміни морфологічних параметрів білої пульпи щурів

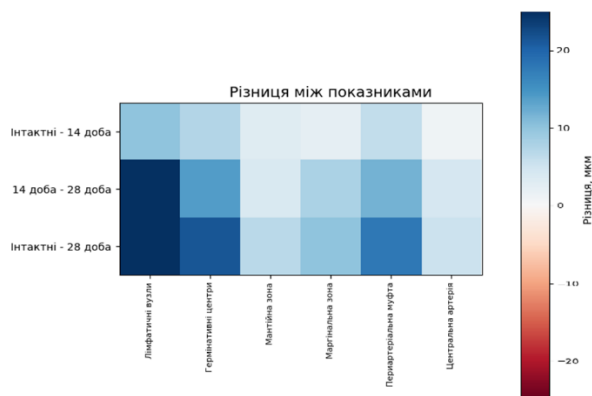


Рис. 2. Порівняння змін морфологічних параметрів білої пульпи щурів у різні терміни діабету

що в ранні терміни (14-та, 28-ма доби) СІЦД спостерігається зменшення розмірів лімфоїдних вузликів та їх гермінативних центрів білої пульпи, ширини мантієвої та маргінальної зон селезінки, ширини періартеріальної лімфоїдної муфти, а також діаметрів просвітів центральної артерії та капілярів. У маргінальній зоні значно знижена густина розташування лімфоцитів.

Результати нашого дослідження корелюють з відомостями, наведеними в інших роботах, в яких у щурів із СІЦД спостерігається значне зменшення загальної маси тіла, атрофія селезінки, підвищений рівень активних форм кисню, порушення фагоцитарної активності та гістологічні зміни в тканині селезінки, такі як атрофія та виснаження білої пульпи, розширення червоної пульпи. Ці зміни свідчать про ураження селезінки і можуть призвести до імунологічної

дисфункції [6].

Селезінка є найбільшим лімфоїдним органом в організмі, який виконує велику кількість важливих функцій. Вона діє як фільтр крові, зберігає лімфоцити та тромбоцити, метаболізує гемоглобін зі старих еритроцитів [7, 8]. Мікροанатомія селезінки відображає її різноманітні функції. Вона містить спеціалізовані імунні клітини, такі як В-клітини, природні клітинки-кілери та макрофаги, відіграючи значну роль як у природженому, так і в адаптивному імунітеті [9].

Цукровий діабет має значний вплив на селезінку, що призводить до структурних змін та функціональних порушень. Дослідження показали, що пошкодження селезінки, спричинене цукровим діабетом, характеризується окиснювальним стресом, запаленням та імунною дисфункцією [10, 11]. Цукровий діабет призводить до атрофії селезінки, посилення апоптозу та зміни експресії генів, пов'язаних з окислювальним стресом у селезінці [12]. Крім того, він впливає на імунну відповідь у селезінці, сприяючи зниженню імунної функції [13]. Загалом, цукровий діабет чинить багатогранний негативний вплив на селезінку, підкреслюючи важливість вивчення терапевтичних стратегій захисту функції селезінки у діабетиків.

У ранній термін експериментального цукрового діабету спостерігаються значні структурні та функціональні зміни в селезінці, що відображають загальний вплив гіперглікемії на організм. На мікроскопічному рівні спостерігається дистрофія лімфоїдних структур. Зниження кількості лімфоцитів відбивається на структурній цілісності лімфоїдних фолікулів, що призводить до спостережуваної дегенерації. Лімфоїдні фолікули, які є основними компонентами імунної відповіді, демонструють зменшену площу та збільшену дегенерацію, це спостерігається в інших дослідженнях [10, 11, 13].

Періартеріальна лімфоїдна оболонка (ПАЛО) відіграє вирішальну роль в імунній відповіді та може впливати на перебіг діабетичних ускладнень. Дослідження показали, що при діабеті спостерігається зниження кількості лімфоцитів, зменшення в розмірах та втрата своєї структурної компактності, що може впливати на ефективність імунного моніторингу та реакції на антигени. Оскільки ПАЛО служить центральним вузлом для міграції лімфоцитів та імунних реакцій, особливо зовнішня частина ПАЛО, де ініціюються Т-залежні реакції В-клітин і генуються проліферативні вогнища [15]. Подібні дані були отримані в інших дослідженнях [10, 11, 13, 14, 15]. Дослідження ролі ПАЛО в імунних відповідях має важливе значення для розуміння того, як зміни в цій структурі можуть вплинути на імунну систему і потенційно сприяти ускладненням діабету.

У нашому дослідженні маргінальна зона (МЗ) селезінки також піддається деструктивним змінам. Це може проявлятися зменшенням діаметра та неправильністю контурів, що вказує на порушення її структурної цілісності. Схожі зміни визначалися в інших дослідженнях [10, 11, 13].

МЗ селезінки бере участь в імунній відповіді і вивчається при ЦД1 та його імунопатогенезу [16, 17, 18, 19]. Однак сучасні дослідження безпосередньо не зосереджені на змінах у МЗ селезінки, зумовлених діабетом, що залишає прогалину в розумінні ролі МЗ при розвитку діабету. Таким чином, хоча МЗ селезінки

## Оригінальні дослідження

є важливим місцем для імунної функції, прямий вплив діабету на МЗ не був чітко описаний у доступній літературі. Експансія В-клітин МЗ у мишачій моделі ЦД 1-го типу NOD вказує на потенційний зв'язок між цукровим діабетом та змінами в МЗ [16], але необхідні подальші дослідження для з'ясування специфічних змін, спричинених діабетом, та їх впливу на патогенез захворювання.

**Висновки.** У ранні терміни експериментального

цукрового діабету в селезінці відзначаються значні структурні зміни, які можуть серйозно впливати на її функціональність. Мікроскопічний аналіз виявляє дистрофію лімфоїдних структур.

Ці висновки підкреслюють необхідність подальших досліджень для розуміння механізмів патологічних змін у селезінці та розробки нових підходів у лікуванні цукрового діабету та його ускладнень.

## References

1. George B, Cebioglu M, Yeghiazaryan K. Inadequate diabetic care: global figures cry for preventive measures and personalized treatment. *EPMA J.* 2010;1(1):13-8. doi: 10.1007/s13167-010-0006-5.
2. Ferlita S, Yeghiazaryan A, Noori N, Lal G, Nguyen T, To K, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Altered Immune System Leading to Susceptibility to Pathogens, Especially *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Med.* 2019;8(12):2219. doi: 10.3390/jcm8122219.
3. Tang L, Wang H, Cao K, Xu C, Ma A, Zheng M, et al. Dysfunction of circulating CD3+CD56+ NKT-like cells in type 2 diabetes mellitus. *Int J Med Sci.* 2023;20(5):652-62. doi: 10.7150/ijms.83317.
4. Golden T, Simmons RA. Immune dysfunction in developmental programming of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(4):235-45. doi: 10.1038/s41574-020-00464-z.
5. Alblihd MA, Alsharif KF, Hamad AA, Ali FAZ, Hussein MT, Alhegaili AS, et al. Okra [*Abelmoschus esculentus* (L.) Moench] improved blood glucose and restored histopathological alterations in splenic tissues in a rat model with streptozotocin-induced type 1 diabetes through CD8+ T cells and NF- $\kappa$ B expression. *Front Vet Sci.* 2023;10:1268968. doi: 10.3389/fvets.2023.1268968.
6. Ebaid H, Al-Tamimi J, Metwalli A, Allam A, Zohir K, Ajarem J, et al. Effect of STZ-induced diabetes on spleen of rats: improvement by camel whey proteins. *Pakistan Journal of Zoology.* 2015;47(4):1109-16.
7. Pernar LIM, Tavakkoli A. Anatomy and Physiology of the Spleen. *Shackelford's Surgery of the Alimentary.* 2019;2:1591-97. DOI: 10.1016/B978-0-323-40232-3.00136-9.
8. Shivanal U, Parashuram R, Dakshayani KR, Shwetha K. Morphometric study of adult human spleen in a cadaver. *Indian Journal of Clinical Anatomy and Physiology.* 2021;8(1):20-3. DOI: 10.18231/IJCAP.2021.005.
9. Ikpegbu E, Ibe CS, Nlebedum UC, Nnadozie O. The Spleen Morphology of the African Giant Pouch Rat (*Cricetomys gambianus*-Waterhouse, 1840) from Eastern Nigeria. *Journal of Animal Research.* 2019;9(1):13-7. DOI: 10.30954/2277-940X.01.2019.2.
10. Hanchang W, Wongmanee N, Yoopum S, Rojanaverawong W. Protective role of hesperidin against diabetes induced spleen damage: Mechanism associated with oxidative stress and inflammation. *J Food Biochem.* 2022;46(12):e14444. DOI: 10.1111/jfbc.14444.
11. Said HM, Abdelaziz H, Abd Elhaliem N, Elsharif Sh. A Comparative Study between Ginger and Echinacea Possible Effect on the Albino Rat Spleen of Experimentally Induced Diabetes. *Egyptian Journal of Histology.* 2020;43(3):763-76. DOI: 10.21608/EJH.2019.16107.1156.
12. Zhang J, Deng Z, Jin L, Yang C, Liu J, Song H, et al. Spleen-Derived Anti-Inflammatory Cytokine IL-10 Stimulated by Adipose Tissue-Derived Stem Cells Protects Against Type 2 Diabetes. *Stem Cells Dev.* 2017;26(24):1749-58. DOI: 10.1089/SCD.2017.0119.
13. Hashish HA, Kamal RN. Effect of curcumin on the expression of Caspase-3 and Bcl-2 in the spleen of diabetic rats. *Journal of Experimental and Clinical Anatomy.* 2015;14(1):18-23. DOI: 10.4103/1596-2393.158923.
14. Dewi AK, Rahardjo IB, Gunawan A. Perbedaan jumlah limfosit daerah pals (periarterial lymphoid sheat) antara mencit sehat dan mencit diabetes. *Majalah Biomorfologi.* 2014;27(1):5-8. DOI: 10.20473/MBIOM.V27I1.2014.5-8.
15. Cook MC, Basten A, Groth BFS. Outer periarteriolar lymphoid sheath arrest and subsequent differentiation of both naive and tolerant immunoglobulin transgenic B cells is determined by B cell receptor occupancy. *J Exp Med.* 1997;186(5):631-43. DOI: 10.1084/JEM.186.5.631.
16. Chen YG, Forsberg MH, Khaja S, Cieccko AE, Hessner MJ, Geurts AM. Gene Targeting in NOD Mouse Embryos Using Zinc-Finger Nucleases. *Diabetes.* 2014;63(1):68-74. doi: 10.2337/db13-0192.
17. Li C, Gao Q, Jiang H, Liu C, Du Y, Li L. Changes of macrophage and CD4+ T cell in inflammatory response in type 1 diabetic mice. *Sci Rep.* 2022;12:14929. doi: 10.1038/s41598-022-19031-9.
18. Berestova A, Karagezyan M, Spaska A, Sakharova T, Shorina D. Clinical and morphological changes of the spleen in COVID-19 patients with and without splenectomy. *Electron J Gen Med.* 2024;21(5):em602. doi: 10.29333/ejgm/14935.
19. Sutradhar S, Deb A, Singh SS. Melatonin attenuates diabetes-induced oxidative stress in spleen and suppression of splenocyte proliferation in laboratory mice. *Arch Physiol Biochem.* 2022;128(5):1401-12. doi: 10.1080/13813455.2020.1773506.

## Відомості про авторів

**Ханенко О.Б.** – аспірант кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5719-7121>.

**Попович Ю.І.** – завідувач кафедри фармакології, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2401-4699>.

## Information about the authors

**Khanenko O.B.** – PhD student of the Department of Pediatric Surgery with a course in clinical anatomy and operative surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5719-7121>.

**Popovych Yu.I.** – Head of Department of Pharmacology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2401-4699>.

*Надійшла до редакції 19.07.24*

*Рецензент – проф. Пашковська Н.В.*

*© А.В. О.Б. Ханенко, Ю.І. Попович, 2024*

## **РОЛЬ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ СЕРЦЯ В КЛІНІЧНОМУ МОНІТОРИНГУ ТА ОЦІНЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ІЗ ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ МІОКАРДИТУ**

**С.В. Чернюк, К.С. Марченко**

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

**Ключові слова:** гострий міокардит, глюкокортикоїди, магнітно-резонансна томографія, відстрочене контрастування, лінійне ураження.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 47-54.

**DOI:** 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.9

**E-mail:**  
cerniuk.sergey@gmail.com

**Резюме. Вступ.** Діагностика міокардиту часто викликає суттєві труднощі через неоднорідність клінічних проявів, відсутність специфічних симптомів та загально визначених рекомендацій з діагностики і лікування. Останніми роками магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця стала не тільки найбільш поширеним та інформативним методом діагностики міокардиту, а й методом контролю ефективності застосування протизапальної терапії.

**Мета дослідження** - дослідити структурно-функціональний стан серця та розповсюдженість запального процесу у пацієнтів із тяжким перебігом міокардиту, асоційованого з COVID-19 – інфекцією, які отримували терапію глюкокортикоїдами.

**Матеріал і методи.** Обстежено 80 пацієнтів із тяжким перебігом міокардиту зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), яких розподілили на 4 групи: 1-ша група – 25 пацієнтів, які отримували терапію глюкокортикоїдами (ГК) і мали в анамнезі COVID-19 – інфекцію; 2-га група – 25 пацієнтів, які отримували терапію ГК і не мали в анамнезі COVID-19 - інфекції; 3-тя група – 15 пацієнтів, які не отримували терапії ГК і мали в анамнезі COVID-19 - інфекцію; 4-та група – 15 пацієнтів, які не отримували терапії ГК і не мали в анамнезі COVID-19 - інфекції. Всім пацієнтам проводили ехокардіографію зі спекл-трекінг методикою та МРТ серця з контрастуванням гадолінієм.

**Результати дослідження.** Застосування глюкокортикоїдів додатково до оптимальної медикаментозної терапії серцевої недостатності у хворих із тяжким перебігом міокардиту, які мали нещодавно перенесену COVID-19 - інфекцію в анамнезі, через 6 місяців показало високу ефективність: кількість сегментів ЛШ, в яких виявлялись запальні зміни або відстрочене контрастування на МРТ була відповідно на 44,2 % та на 32,5 % меншою, а величина фракції викиду та показник поздовжньої глобальної систолічної деформації лівого шлуночка були на 15,0 % та 24,3 % більшими порівняно з такими у пацієнтів, які не отримували патогенетичної терапії. У пацієнтів 1-ї групи відсутність лінійного ураження на МРТ в дебюті захворювання асоціювалась із відновленням ФВ ЛШ до  $\geq 50\%$  через 6 місяців лікування ( $r=0,66$ ;  $p<0,01$ ); аналогічна закономірність була встановлена і в 2-й групі ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ). Натомість, у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп, які не отримували імуносупресивної терапії ГК, достовірних кореляційних зв'язків між відсутністю лінійного ураження на МРТ у дебюті міокардиту і відновленням ФВ ЛШ через 6 місяців не встановлено.

**Висновки.** МРТ серця у хворих на міокардит, у тому числі асоційованим з коронавірусною хворобою, є основним неінвазивним методом для діагностики, клінічного моніторингу, прогнозування перебігу та визначення тактики патогенетичної терапії. Наявність лінійного ураження на МРТ серця у хворих на міокардит асоціюється як із більш тяжким перебігом захворювання, вираженою дилатацією та більш значним порушенням скоротливої здатності лівого шлуночка в дебюті захворювання, так і з повільнішим відновленням структурно-функціонального стану серця під впливом медикаментозної терапії.

Оригінальні дослідження

## THE ROLE OF CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IN CLINICAL MONITORING AND ASSESSMENT OF PATHOGENETIC THERAPY EFFICIENCY IN PATIENTS WITH SEVERE COURSE OF MYOCARDITIS

S.V. Cherniuk, K.S. Marchenko

**Key words:** acute myocarditis, glucocorticoids, cardiac magnetic resonance, delayed enhancement, linear lesion.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 3 (111). P. 47-54.

**Resume. Introduction.** Diagnosis of myocarditis often causes significant difficulties due to the heterogeneity of clinical manifestations, the absence of specific symptoms and generally recognized recommendations for diagnosis and treatment. In recent years cardiac magnetic resonance (CMR) has become not only the most common and informative diagnostic tool for myocarditis, but also a method of monitoring the effectiveness of anti-inflammatory therapy.

**The purpose of the study** was to investigate the structural and functional state of the heart and the prevalence of the inflammatory process in patients with severe course of myocarditis associated with COVID-19 infection, who received glucocorticoid therapy.

**Material and methods.** 80 patients with a severe course of myocarditis and reduced ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV) were included and divided into 4 groups: 1<sup>st</sup> group - 25 patients who received glucocorticoid (GC) therapy and had a history of COVID-19 infection; the 2<sup>nd</sup> group – 25 patients who received GC therapy and did not have a history of COVID-19 infection; the 3<sup>rd</sup> group – 15 patients who did not receive GC therapy and had a history of COVID-19 infection; the 4<sup>th</sup> group – 15 patients who did not receive GC therapy and had no history of COVID-19 infection. All patients underwent echocardiography with the speckle-tracking technique and CMR with gadolinium enhancement.

**Results and discussion.** The use of glucocorticoids in addition to optimal drug therapy for heart failure in patients with severe myocarditis who had a recent history of COVID-19 infection showed high efficacy after 6 months: the number of LV segments with inflammatory changes or delayed enhancement on CMR was, respectively by 44,2% and 32,5% less, and the value of the LV EF and the index of longitudinal global systolic deformation of the left ventricle were 15,0% and 24,3% higher in comparison with those in patients who did not receive pathogenetic therapy. In patients of the 1<sup>st</sup> group, the absence of a linear lesion on CMR at the onset of the disease was associated with recovery of LVEF to  $\geq 50\%$  after 6 months of treatment ( $r=0,66$ ;  $p<0,01$ ); a similar regularity was established also in the 2<sup>nd</sup> group ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ). On the other hand, in patients of the 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> groups, who did not receive immunosuppressive therapy with GC, no reliable correlations were established between the absence of a linear lesion on CMR at the onset of myocarditis and recovery of LVEF after 6 months.

**Conclusions.** CMR in patients with myocarditis, including those associated with coronavirus disease, is the main non-invasive method for diagnosis, clinical monitoring, prognosis and determining the tactics of pathogenetic therapy. The presence of a linear lesion on CMR in patients with myocarditis is associated both with a more severe course of the disease, pronounced dilatation and a more significant violation of the LV contractile ability at the onset of the disease, and with a slower recovery of the structural and functional state of the heart despite the influence of drug therapy.

**Вступ.** Міокардит являє собою неішемічне запальне захворювання міокарда, що діагностується за встановленими гістологічними, імунологічними та імуногістохімічними критеріями [1]. Діагностика міокардиту часто викликає суттєві труднощі через неоднорідність клінічних проявів, відсутність специфічних симптомів та загальноновизнаних рекомендацій з діагностики і лікування. Діагностичні труднощі ускладнюються відсутністю патогномонічних ознак під час клінічного огляду, лабораторних досліджень, трансторакальної

ехокардіографії та інших інструментальних методів діагностики, що застосовуються в рутинній кардіологічній практиці [1, 2, 3]. Частина пацієнтів із гострим міокардитом одужує спонтанно протягом декількох тижнів від початку симптомів, нерідко навіть не підозрюючи про наявність кардіологічного захворювання, однак приблизно у третини пацієнтів розвивається стійке порушення скоротливої функції серця із розвитком клінічних проявів серцевої недостатності, у деяких випадках із прогресуванням до фенотипу дилатаційної кардіоміопатії [1, 4].

На сьогоднішній день ендоміокардіальна біопсія (ЕМБ) хоча і залишається еталонним методом для діагностики міокардиту, надаючи інформацію, яка дозволяє охарактеризувати патерн запалення та визначити фазу захворювання, однак в реальній клінічній практиці використовується достатньо рідко через інвазивний характер процедури та пов'язані з нею ризики, що включають перфорацію серця, тромбоемболії та інші ускладнення [2, 3]. Як правило, ЕМБ доцільно проводити лише в складних клінічних випадках, якщо діагноз не вдається встановити за допомогою неінвазивних методів дослідження, а результати ЕМБ, як очікується, дозволять принципово вплинути на тактику лікування хворого [1, 3]. Саме тому сучасні підходи до верифікації міокардиту ґрунтуються в першу чергу на методах неінвазивної діагностики захворювання, що спираються на комбінацію клінічних критеріїв і результатів діагностичних тестів, включаючи візуалізацію і характеристику тканин серця [5, 6, 7].

Основною альтернативою ЕМБ серед неінвазивних методик візуалізації серця в останні десятиліття, безумовно, стала магнітно-резонансна томографія (МРТ), яку деякими провідними зарубіжними дослідниками навіть названо «неінвазивною ендоміокардіальною біопсією» [2, 4, 6]. Тенденції останніх років свідчать про лідерство саме МРТ серця на противагу ЕМБ у верифікації діагнозу міокардиту, застосування ЕМБ стає все менш поширеним у рутинній клінічній практиці і визнається доцільним лише при певних клінічних сценаріях перебігу захворювання [2, 3, 6]. МРТ серця із використанням гадоліній-вмісних контрастних препаратів дозволяє провести точну морфологічну та функціональну оцінку серця і, що важливо, додає можливість неінвазивної характеристики тканини міокарда, що вигідно відрізняє цей метод від ехокардіографії для виявлення запальних та некротичних/фібротичних змін міокарда та перикарда [4, 5]. Останніми роками МРТ серця стала не тільки найбільш поширеним та інформативним методом діагностики міокардиту, а й методом контролю ефективності застосування протизапальної терапії. Обстеження хворого з тяжким перебігом міокардиту має включати як первинну діагностику запального ураження серця в перші тижні від початку симптомів, так і контрольні МРТ дослідження через декілька місяців, причому їх періодичність і кількість має визначатись індивідуально залежно від клінічного перебігу захворювання [1, 6, 7]. Сучасна МРТ методика дозволяє провести не лише топічну діагностику запального ураження серця та оцінити активність запального процесу, а й визначити об'єм запального і фібротичного/некротичного ураження серця шляхом підрахунку кількості уражених сегментів лівого шлуночка (ЛШ) [4, 5]. Ці можливості дозволяють провести своєчасну корекцію імуносупресивної терапії міокардиту, більш точно підібрати дозування та визначити терміни прийому імуносупресивної терапії, зокрема глюкокортикоїдів [2, 6]. Призначення цієї

групи препаратів, як відомо, з міркувань безпеки потребує ретельного моніторингу клінічного стану пацієнта, а також лабораторних та інструментальних показників. Саме тому інформація, отримана при проведенні МРТ серця, має велику цінність щодо визначення показань для призначення ГК і особливостей їх застосування у кожного конкретного пацієнта з міокардитом.

**Мета дослідження** – дослідити структурно-функціональний стан серця та розповсюдженість запального процесу у пацієнтів із тяжким перебігом міокардиту, асоційованого з COVID-19 - інфекцією, які отримували терапію глюкокортикоїдами.

**Матеріал і методи.** Обстежено 80 пацієнтів із тяжким перебігом міокардиту, яких розподілили на 4 групи: 1-ша група – 25 пацієнтів, які отримували терапію глюкокортикоїдами (ГК) і мали в анамнезі COVID-19 – інфекцію, перенесену не більш як за 3 місяці до появи клінічних симптомів міокардиту; 2-га група – 25 пацієнтів, які отримували терапію ГК і не мали в анамнезі COVID-19 - інфекції; 3-тя група – 15 пацієнтів, які не отримували терапії ГК і мали в анамнезі COVID-19 - інфекцію, перенесену не більш як за 3 місяці до появи клінічних симптомів міокардиту; 4-та група – 15 пацієнтів, які не отримували терапії ГК і не мали в анамнезі COVID-19 - інфекції. Всі групи до початку лікування були зіставні по вираженості кардіомегалії та зниженню систолічної функції лівого шлуночка за показниками фракції викиду (ФВ) та індексу кінцево-діастолічного об'єму (КДО) ЛШ, що достовірно не відрізнялись. Діагностику міокардиту і визначення критеріїв тяжкого перебігу захворювання проводили згідно з рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України за 2021 р. [6].

Дослідження виконано відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації “Етичні принципи медичних досліджень за участю людей” та “Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)”, на базі відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії з липня 2022 року по березень 2024 року. Дослідження схвалені комісією з питань етики ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України” (Протокол засідання № 1-27 від 13.06.2023). Всі пацієнти до початку проведення досліджень підписали інформовану згоду на обробку персональних даних згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 110 від 14.02.2012 “Про затвердження форм первинної облікової документації та Інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються в закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування”.

Обстеження проводились в 1-й місяць від початку симптомів до початку курсу імуносупресивної терапії ГК та через 6 місяців спостереження. Пацієнти в усіх 4 групах отримували стандартну терапію серцевої недостатності (СН), що включала інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту,  $\beta$ -блокатори, сечогінні препарати, антагоністи

## Оригінальні дослідження

мінералокортикоїдних рецепторів, інгібітори натрій залежного ко-транспортера глюкози 2-го типу у зіставних дозах [8]. Патогенетичне лікування глюкокортикоїдами проводилось згідно з алгоритмом Всеукраїнської асоціації кардіологів України за схемою: дексаметазон 8 мг в/в інфузійно протягом 5 днів з подальшим переходом на пероральний прийом метилпреднізолону 0,25 мг/кг/добу протягом 3 місяців і подальшим зниженням добової дози на 1-2 мг щотижня до повної відміни [7]. Загальна тривалість курсу патогенетичної терапії складала близько 6 місяців.

Для дослідження структурно-функціонального стану серця всім пацієнтам виконана трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ) на ультразвуковому діагностичному апараті Aplio Artida SSH – 880 CV, Toshiba Medical System Corporation (Японія). У 2D-режимі в період систоли та діастоли обчислювали кінцево-діастолічний об'єм (КДО) і кінцево-сistolічний об'єм (КСО) ЛШ, ФВ ЛШ оцінювали біплановим методом дисків за Сімпсоном. Вимірний показник КДО ЛШ співвідносили до площі поверхні тіла і отримували індексований показник – ІКДО ЛШ. За допомогою спекл-трекінг ЕхоКГ пацієнтам вимірювали величину поздовжньої глобальної систолічної деформації (ПГСД) ЛШ. Для визначення ПГСД проводили запис відеопетель з трьох стандартних апікальних доступів: чотирьохкамерної, трьохкамерної, та двокамерної позиції з використанням шістнадцяти сегментарної моделі будови ЛШ згідно з R. Lang et al [9]. Також проводили оцінку циркулярної глобальної систолічної деформації (ЦГСД) та радіальної глобальної систолічної деформації (РГСД), для визначення яких виконували запис відеопетель по короткій осі ЛШ на рівні папілярних м'язів, при підрахунку брали середні показники деформації шести сегментів – по одному сегменту кожної стінки ЛШ в середньому відділі [4, 9]. Аналіз показників деформації ЛШ проводили за допомогою пакета програмного забезпечення Wall Motion Tracking. Результати СТ ЕхоКГ представляли у вигляді абсолютних показників.

МРТ серця з внутрішньовенним контрастуванням виконували на апараті Toshiba Vantage Titan HSR 1,5 Тесла (Японія) з визначенням кількості сегментів, уражених запальними та фібротичними змінами, підрахунком загального об'єму ураження. Оцінювали зображення серця по короткій і довгій осі в трьох режимах: до введення контрастного препарату для виявлення ділянки набряку в міокарді, протягом 3–5 хв після введення (раннє контрастування для виявлення гіперемії міокарда) та в режимі відстроченого контрастування через 10–15 хв після введення контрастного розчину для виявлення фібротичних/некротичних змін. Кількісний аналіз ділянок накопичення контрасту в ранню та відстрочену фази проводили згідно зі стандартизованою для методик візуалізацією 17-сегментарної будови ЛШ з визначенням кількості сегментів із запальними та фібротичними змінами [5].

Також оцінювали частоту виявлення лінійного ураження ЛШ в 1-й місяць від дебюту захворювання та через 6 місяців спостереження. Як контрастну речовину використовували гадовіст.

Для статистичної обробки даних була створена комп'ютерна база даних за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, USA) і статистичної програми Statistica for Windows 10 v. 13.3 (Statsoft, USA). Вираховували середню величину (M), похибку середньої величини (m), критерій достовірності (t) і значення достовірності (p). Для оцінки достовірності відмінностей у різних клінічних групах використовували тест Стьюдента, при  $p < 0,05$  відмінностей вважали достовірними. Наявність взаємозв'язку між перемінними визначали за допомогою параметричного кореляційного аналізу Пірсона.

**Результати дослідження та їх обговорення.** За результатами порівняльного аналізу через 6 місяців спостереження в усіх групах відзначено достовірне збільшення ФВ ЛШ порівняно з вихідними даними, отриманими в 1-й місяць від дебюту симптомів міокардиту: у 1-й групі - з (34,7±2,5) до (51,3±3,0) % ( $p < 0,001$ ), у 2-й групі - з (37,0±2,6) до (46,4±2,8) % ( $p < 0,01$ ), у 3-й групі - з (36,1±2,6) до (43,6±2,7) % ( $p < 0,05$ ), у 4-й групі - з (38,5±2,4) до (46,8±2,7) % ( $p < 0,05$ ). При оцінці ПГСД ЛШ встановлено, що через 6 місяців її показник достовірно збільшився також в усіх досліджуваних групах: у 1-й групі - з (7,5±1,1) до (15,2±1,7) % ( $p < 0,001$ ), у 2-й групі - з (8,2±1,2) до (13,5±1,3) % ( $p < 0,01$ ), у 3-й групі - з (7,8±0,9) до (11,5±1,2) % ( $p < 0,01$ ), у 4-й групі - з (8,0±1,0) до (10,9±1,1) % ( $p < 0,05$ ). Стосовно показників ЦГСД та РГСД, то їх достовірно збільшення через 6 місяців зареєстровано тільки у хворих 1-ї групи: з (7,5±1,0) до (10,3±1,2) % ( $p < 0,05$ ) та з (17,3±2,6) до (24,1±2,9) % ( $p < 0,01$ ) відповідно. При порівнянні груп пацієнтів, які перенесли COVID-19 в анамнезі, через 6 місяців було встановлено, що прийом ГК асоціювався із кращою скоротливою здатністю ЛШ: величини ФВ ЛШ у 1-й групі була більшою в порівнянні з такою в 3-й групі на 15,0 % ( $p < 0,05$ ), так само в 1-й групі визначались достовірно більші величини ПГСД та ЦГСД – на 24,3 та 15,8 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Водночас при порівнянні груп пацієнтів, які не мали COVID-19 в анамнезі, встановлено статистичні відмінності на межі достовірності тільки щодо більшої величини ПГСД ЛШ у групі пацієнтів, які отримували ГК: даний показник через 6 місяців лікування в 2-й групі був на 12,7 % вищим порівняно з таким у 4-й групі ( $p < 0,05$ ).

Індекс КДО ЛШ через 6 місяців спостереження достовірно зменшився тільки у хворих перших двох груп: у 1-й групі - зі (102,4±7,2) до (76,1±5,9) мл/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), у 2-й групі - зі (105,9±7,7) до (81,6±5,2) мл/м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ); у той час як у 3-й та 4-й групах відмінності не мали достовірної різниці і склали відповідно: зі (103,9±8,1) до (91,5 ±6,6) мл/ м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ) та зі (105,8 ± 8,5) до (91,2 ±7,1) мл/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ). При порівнянні груп між собою через 6 місяців виявлено достовірні відмінності цього показника тільки в групах пацієнтів,



які перенесли COVID-19 – у хворих 1-ї групи, які отримували терапію ГК, ІКДО ЛШ був на 16,8% меншим порівняно з 3-ю групою пацієнтів ( $p < 0,01$ ), яка не отримувала імуносупресивної терапії.

При оцінці даних МРТ серця в 1-й місяць від дебюту захворювання встановлено, що у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп, які перенесли COVID-19 - інфекцію, частіше виявлялись діагностичні критерії запального процесу. На рисунку 1 показано приклад МРТ серця у пацієнтки з гострим дифузним міокардитом, що розвинувся після перенесеної COVID-19 асоційованої пневмонії.

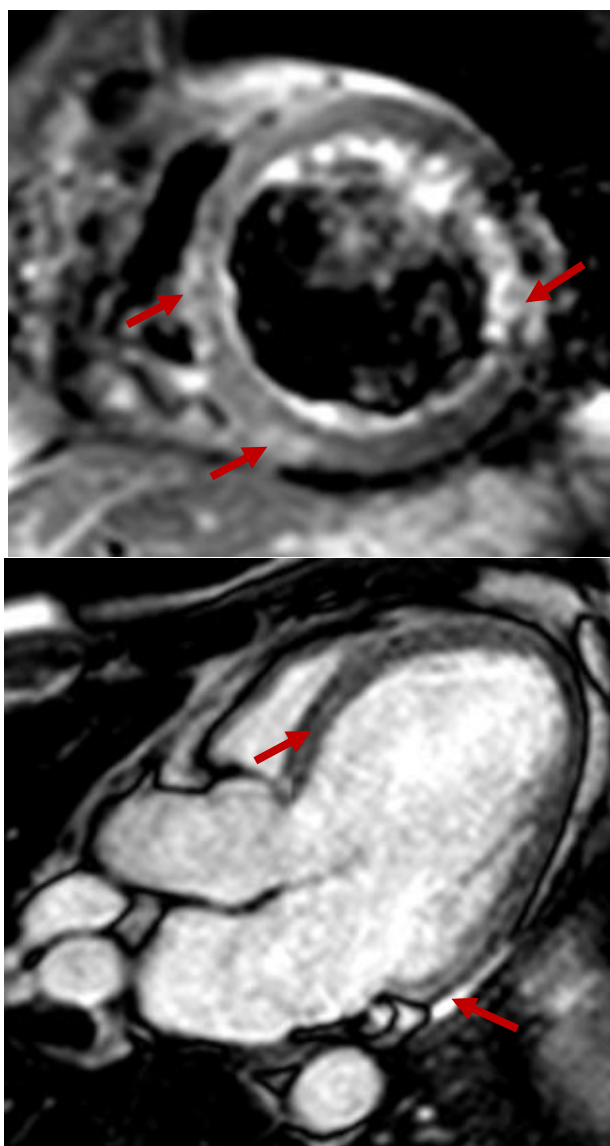


Рис. 1. МРТ серця хворої на міокардит до початку лікування

Примітка. На фоні дилатації і зниження ФВ ЛШ до 33% відзначалась наявність запальних змін та відстроченого контрастування (стрілки) у боковій стінці (субепікардіально та трансмурально) та МШП (субепікардіально та інтрамурально) з ураженням 8 сегментів ЛШ.

При цьому слід зауважити, що кількість сегментів ЛШ, уражених запальним процесом, у 1-й місяць від дебюту міокардиту в пацієнтів із COVID-19 в анамнезі була в 1-й групі більшою на 18,0% порівняно з 2-ю групою ( $p < 0,05$ ), а в 3-й групі на 16,2% більшою ( $p < 0,05$ ) порівняно з 4-ю групою (табл. 1). Через 6 місяців при повторному МРТ-дослідженні в 1-й групі пацієнтів застосування ГК супроводжувалось суттєвим зниженням частоти виявлення запальних змін міокарда і більш ніж двократним зменшенням кількості сегментів ЛШ, уражених запальними змінами. При порівнянні з хворими 2-ї групи у пацієнтів 1-ї групи кількість сегментів ЛШ, уражених запальними змінами, через 6 місяців була на 21,3 % меншою ( $p < 0,05$ ), що свідчить на користь реакції на імуносупресивну терапію саме пацієнтів з міокардитом, які мали COVID-19 в анамнезі (табл. 1). З іншого боку, порівняльний аналіз результатів МРТ серця у пацієнтів 1-ї та 3-ї групи також засвідчив ефективність призначення ГК хворим, які мали COVID-19 в анамнезі – кількість сегментів ЛШ, в яких виявлялись запальні зміни або відстрочене контрастування була відповідно на 44,2 % ( $p < 0,001$ ) та на 32,5 % ( $p < 0,05$ ) меншою.

Також проаналізовано вплив наявності лінійного ураження ЛШ на МРТ на структурно-функціональний стан серця і виявлено, що пацієнти, у яких виявлялось лінійне ураження, характеризувались більш вираженим порушенням скоротливої функції ЛШ як у дебюті захворювання, так і через 6 місяців спостереження, про що свідчили достовірні відмінності величин ФВ та ПГСД ЛШ (табл. 2)

За допомогою кореляційного аналізу встановлено, що відсутність лінійного ураження в дебюті міокардиту асоціюється з більш високою ефективністю застосування ГК як у хворих, що мали в анамнезі COVID-19 - інфекцію, так і в тих, які не хворіли на коронавірусну хворобу. Так, у хворих 1-ї групи відсутність лінійного ураження на МРТ у дебюті захворювання асоціювалась із відновленням ФВ ЛШ до  $\geq 50\%$  через 6 місяців лікування ( $r=0,66$ ;  $p < 0,01$ ); аналогічна закономірність була встановлена і в 2-й групі ( $r=0,59$ ;  $p < 0,05$ ). Натомість у хворих 3-ї та 4-ї груп, які не отримували імуносупресивної терапії ГК, достовірних кореляційних зв'язків між відсутністю лінійного ураження на МРТ у дебюті міокардиту і відновленням ФВ ЛШ через 6 місяців не встановлено.

Згідно з результатами проведеного дослідження МРТ серця вкотре підтвердило свою високу цінність у пацієнтів з міокардитом як найбільш інформативний неінвазивний метод для оцінки розповсюженості і тяжкості запального ураження серця, клінічного моніторингу хворого та контролю ефективності патогенетичної терапії. За допомогою МРТ серця вдалось встановити певні особливості перебігу міокардиту, асоційованого з COVID-19 - інфекцією, а саме більшу розповсюженість та більш часте виявлення типових МРТ ознак міокардиту в гостру стадію порівняно з міокардитом, не асоційованим із перенесеною коронавірусною хворобою. Ці дані

## Оригінальні дослідження

Таблиця 1

## Результати МРТ серця у хворих на міокардит

Параметри	1-ша група		2-га група		3-тя група		4-та група	
	1-й місяць	6-й місяць	1-й місяць	6-й місяць	1-й місяць	6-й місяць	1-й місяць	6-й місяць
Кількість сегментів ЛШ з ЗЗ	7,65±0,52	2,91±0,33**	6,27±0,53	3,70±0,32**	7,53±0,49	5,22±0,51*	6,31±0,51	4,57±0,35**
Кількість сегментів ЛШ з ВК	3,24±0,30	2,92±0,31	3,61±0,43	3,38±0,30	3,61±0,38	4,31±0,42°	3,12±0,31	3,17±0,32

*Примітка.* Різниця показників достовірна порівняно з такими в 1-й місяць: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; Різниця показника достовірна порівняно з таким у 1-й групі: ° -  $p < 0,01$ . ЗЗ – запальні зміни, ВК – відстрочене контрастування.

Таблиця 2

## Показники структурно-функціонального стану лівого шлуночка залежно від наявності лінійного ураження на МРТ

	З лінійним ураженням (n=38)	Без лінійного ураження (n=42)
	ФВ ЛШ	
1-й місяць	32,7 ± 1,9	37,6 ± 2,1*
6-й місяць	44,5 ± 2,1	52,3 ± 2,7*
	іҚДО ЛШ	
1-й місяць	105,0 ± 7,1	93,7 ± 7,2
6-й місяць	81,4 ± 6,9	72,2 ± 5,9
	ПГСД ЛШ	
1-й місяць	7,1 ± 0,8	9,6 ± 1,1*
6-й місяць	9,2 ± 1,0	13,0 ± 1,2**
	ЦГСД ЛШ	
1-й місяць	7,4 ± 0,9	9,2 ± 1,1
6-й місяць	9,5 ± 1,1	12,7 ± 1,2*

*Примітка.* Різниця показників достовірна порівняно із хворими з наявністю лінійного ураження: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ .

знаходять своє підтвердження в декількох проспективних дослідженнях і метааналізах – на сьогодні доведено, що COVID-19 - інфекція не тільки в декілька разів підвищує ризик розвитку міокардиту, а й зумовлює більш тяжке ураження серця у випадку розвитку його запального ураження [10, 11]. Більше того, отримано дані, що майже у половини пацієнтів при середньотяжкому і тяжкому перебігу коронавірусної хвороби на МРТ виявляються запальні зміни міокарда і/або перикарда та відстрочене контрастування, що свідчить про наявність фібротичного/некротичного ураження серця [2, 10, 12].

Крім того, МРТ серця одразу в декількох аспектах продемонструвала свою інформативність щодо оцінки ефективності застосування патогенетичної протизапальної терапії міокардиту із призначенням ГК, у тому числі з урахуванням наявності зв'язку запального ураження міокарда з попередньо перенесеною COVID-19 - інфекцією. По-перше, за допомогою МРТ вдалось встановити, що у хворих з тяжким перебігом гострого міокардиту, який розвинувся після перенесеної коронавірусної інфекції,

застосування ГК є більш ефективним щодо зменшення частоти виявлення запальних змін міокарда і об'єму запального ураження ЛШ через 6 місяців лікування. Дані щодо високої ефективності ГК у хворих із гострим та фульмінантним міокардитом, який розвивається на тлі нещодавно перенесеної COVID-19 - інфекції, пояснюються тим, що імуносупресивна терапія ГК, очевидно, має спільні точки прикладання як при міокардиті, так і при коронавірусній хворобі [10]. Це зумовлено схожістю патогенетичних механізмів розвитку цих захворювань, в основі яких в гостру стадію захворювання лежить виражена активація Т-клітинної ланки імунітету із масивним синтезом прозапальних цитокінів, що у хворих з коронавірусною хворобою отримала назву «цитокінового шторму» [3, 11]. По-друге, за допомогою МРТ серця при порівнянні пацієнтів з міокардитом та перенесеним COVID-19 в анамнезі, які отримували або не отримували імуносупресивної терапії ГК (1-ша та 3-тя групи), було доведено необхідність застосування ГК у такої категорії осіб. Більше того, у пацієнтів, які не хворіли на коронавірусну хворобу (2-га та 4-та групи), через 6 місяців спостереження також було доведено, що призначення ГК здатне зменшити кількість сегментів ЛШ, уражених запальним процесом. І, нарешті, потретє дані МРТ серця були підтверджені результатами ехокардіографії зі спекл-трекінг – у групах пацієнтів, де відзначався більший об'єм запального та некротичного/фібротичного ураження скоротлива здатність ЛШ, оцінена за показниками ФВ, ПГСД та ЦГСД ЛШ, була достовірно нижчою, що засвідчує зівставність результатів обох методів візуалізації серця.

В останнє десятиліття в зарубіжній літературі з'являється все більше публікацій стосовно високої прогностичної цінності виявлення лінійного ураження ЛШ на МРТ серця у хворих на міокардит [13, 14, 15]. Отримані нами результати також свідчать, що наявність лінійного ураження асоціюється із більш вираженою дилатацією ЛШ та більш тяжким порушенням його скоротливої здатності. У цьому аспекті перспективи подальших досліджень можуть полягати в оцінці ефективності різних схем патогенетичної терапії міокардиту при наявності лінійного ураження, а також залежності даного

феномену від етіологічних чинників та основних механізмів розвитку захворювання.

### Висновки

1. МРТ серця у хворих на міокардит, у тому числі асоційованим з коронавірусною хворобою, є основним неінвазивним методом для діагностики, клінічного моніторингу, прогнозування перебігу та визначення тактики патогенетичної терапії. Результати дослідження, що базуються на даних МРТ, свідчать про більш часте виявлення запальних змін і більшу кількість уражених сегментів ЛШ у хворих з тяжким перебігом міокардиту, асоційованим з COVID-19 - інфекцією, у гостру стадію захворювання порівняно з пацієнтами, які не мали COVID-19 - інфекції в анамнезі.

2. Застосування глюкокортикоїдів додатково до оптимальної медикаментозної терапії серцевої недостатності у хворих із тяжким перебігом міокардиту, які мали нещодавно перенесену COVID-19 - інфекцію в анамнезі, через 6 місяців спостереження показало високу ефективність: кількість сегментів ЛШ, в яких виявлялись запальні зміни або відстрочене контрастування на МРТ була відповідно на 44,2 % та на 32,5 % меншою, а величина фракції викиду та показник позовжньої глобальної систолічної

деформації лівого шлуночка були на 15,0 % та 24,3 % більшими порівняно з такими у пацієнтів, які не отримували патогенетичної терапії.

3. Наявність лінійного ураження на МРТ серця у хворих на міокардит асоціюється як з більш тяжким перебігом захворювання, вираженою дилатацією та більш значним порушенням скоротливої здатності лівого шлуночка в дебюті захворювання, так і з повільнішим відновленням структурно-функціонального стану серця під впливом медикаментозної терапії через 6 місяців спостереження.

**Перспективи подальших досліджень.** Майбутні перспективи полягають у проведенні багатоцентрових рандомізованих досліджень, із включенням великої кількості пацієнтів з міокардитом та створенням відповідних реєстрів, що дозволить не тільки покращити діагностику та оптимізувати сучасні підходи до призначення патогенетичної терапії хворим на міокардит, а й закладе підґрунтя для створення загальноприйнятих рекомендацій і стандартів з діагностики та лікування міокардиту, визнаних в усьому світі, що наблизить вирішення однієї з найскладніших проблем сучасної кардіології.

### Список літератури

1. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48. DOI: 10.1093/eurheartj/eh210.
2. Brociek E, Tymieńska A, Giordani AS, Caforio AL, Wojnicz R, Grabowski M, et al. Myocarditis: Etiology, Pathogenesis, and Their Implications in Clinical Practice. *Biology (Basel)*. 2023;12(6):874. doi: 10.3390/biology12060874.
3. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio AL, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):169-93. DOI: 10.1038/s41569-020-00435-x.
4. Hutt E, Kaur S, Jaber WA. Modern tools in cardiac imaging to assess myocardial inflammation and infection. *Eur Heart J Open*. 2023;3(2):oead019. doi: 10.1093/ehjopen/oad019.
5. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: Expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3158-76. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.
6. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Козлюк АС, Кириченко РМ. Діагностика і лікування міокардиту. Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України. *Український кардіологічний журнал*. 2021;32(3):67-88. DOI: 10.31928/1608-635X-2021.3.6788.
7. Kovalenko VM, Lutai MI, Sirenko YuM, Sychoy OS, editors. *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia: klasyfikatsiia, standarty diahnostryky ta likuvannia*. 6th ed. Kyiv: Chetverta khvyliia; 2023. s. 159-64, 321-55.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of echocardiography and European Association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-38. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
10. Fairweather DL, Beetler DJ, Di Florio DN, Masigk N, Heidecker B, Cooper LT. COVID-19, Myocarditis and Pericarditis. *Circ Res*. 2023;132(10):1302-19. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321878.
11. Thaker R, Faraci J, Derti S, Schiavone HF. Myocarditis in SARS-CoV-2: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2023;15(10):e48059. DOI: 10.7759/cureus.48059.
12. Lee JW, Jeong YJ, Lee G, Lee NK, Lee HW, Kim JY, et al. Predictive Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging-Derived Myocardial Strain for Poor Outcomes in Patients with Acute Myocarditis. *Korean J Radiol*. 2017;18(4):643-54. DOI: 10.3348/kjr.2017.18.4.643.
13. Urzua Fresno C, Sanchez Tijmes F, Shaw KE, Huang F, Khullar S, Seidman ME, et al. Cardiac Imaging in Myocarditis: Current Evidence and Future Directions. *Can Assoc Radiol J*. 2023;74(1):147-59. DOI: 10.1177/08465371221119713.
14. Kotanidis CP, Bazmpani MA, Haidich AB, Karvounis C, Antoniadis C, Karamitsos TD. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance in acute myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(11):1583-90. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.12.008.
15. Joudar I, Aichouni N, Nasri S, Kamaoui I, Skiker I. Diagnostic criteria for myocarditis on cardiac magnetic resonance imaging: an educational review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(8):3960-64. doi: 10.1097/MS9.0000000000001040.

### References

1. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48. DOI: 10.1093/eurheartj/eh210.
2. Brociek E, Tymieńska A, Giordani AS, Caforio AL, Wojnicz R, Grabowski M, et al. Myocarditis: Etiology, Pathogenesis, and

## Оригінальні дослідження

Their Implications in Clinical Practice. *Biology (Basel)*. 2023;12:874. <https://doi.org/10.3390/biology12060874>.

3. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio AL, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):169-93. DOI: 10.1038/s41569-020-00435-x.

4. Hutt E, Kaur S, Jaber WA. Modern tools in cardiac imaging to assess myocardial inflammation and infection. *Eur Heart J Open*. 2023;3(2):oead019. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oead019>.

5. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: Expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3158-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>.

6. Kovalenko VM, Nesukai OH, Cherniuk SV, Kozliuk AS, Kyrychenko RM. Diahnostyka i likuvannia miokardytu. Rekomendatsii Vseukrains'koi asotsiatsii kardiologiv Ukrainy [Diagnosis and treatment of myocarditis. Recommendations of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine]. *Ukrains'kyi kardiologichnyi zhurnal*. 2021;32(3):67-88. DOI: 10.31928/1608-635X-2021.3.6788. (in Ukrainian).

7. Kovalenko VM, Lutai MI, Sirenko YuM, Sychov OS, editors. Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia: klasyfikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia. [Cardiovascular diseases: classification, standards of diagnosis and treatment]. 6th ed. Kyiv: Chetverta khvyliia; 2023. s. 159-64, 321-55. (in Ukrainian).

8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumgartner H, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.

9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of echocardiography and European Association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-38. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

10. Fairweather DL, Beetler DJ, Di Florio DN, Masigk N, Heidecker B, Cooper LT. COVID-19, Myocarditis and Pericarditis. *Circ Res*. 2023;132(10):1302-19. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321878.

11. Thaker R, Faraci J, Derti S, Schiavone HF. Myocarditis in SARS-CoV-2: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2023;15(10):e48059. DOI: 10.7759/cureus.48059.

12. Lee JW, Jeong YJ, Lee G, Lee NK, Lee HW, Kim JY, et al. Predictive Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging-Derived Myocardial Strain for Poor Outcomes in Patients with Acute Myocarditis. *Korean J Radiol*. 2017;18(4):643-54. DOI: 10.3348/kjr.2017.18.4.643.

13. Urzua Fresno C, Sanchez Tijmes F, Shaw KE, Huang F, Khullar S, Seidman ME et al. Cardiac Imaging in Myocarditis: Current Evidence and Future Directions. *Can Assoc Radiol J*. 2023;74(1):147-59. DOI: 10.1177/08465371221119713.

14. Kotanidis CP, Bazmpani MA, Haidich AB, Karvounis C, Antoniadis C, Karamitsos TD. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance in acute myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(11):1583-90. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.12.008.

15. Joudar I, Aichouni N, Nasri S, Kamaoui I, Skiker I. Diagnostic criteria for myocarditis on cardiac magnetic resonance imaging: an educational review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(8):3960-64. DOI: 10.1097/MS9.0000000000001040.

## Відомості про авторів

**Чернюк Сергій Володимирович** – д-р мед. наук, провідний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», м. Київ, вул. Святослава хороброго 5, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-7151-5437>.

**Марченко Катерина Сергіївна** – аспірант відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», м. Київ, вул. Святослава хороброго 5, Україна. <https://orcid.org/0009-0008-7992-6020>.

## Information about the authors

**Cherniuk Sergii** – Doctor of Med. Sci., Leading Researcher at the Department of Non-coronary Heart Diseases, Rheumatology and Therapy of State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after academician M.D. Strazhesko National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-7151-5437>.

**Marchenko Kateryna** – PhD student of the Department of Non-coronary Heart Diseases, Rheumatology and Therapy of State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after academician M.D. Strazhesko National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine. <https://orcid.org/0009-0008-7992-6020>.

*Надійшла до редакції 05.08.24*  
*Рецензент – проф. Тащук В.К.*  
*© С.В. Чернюк, К.С. Марченко, 2024*

## TLR4 ЯК МАРКЕР ПРОГНОЗУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З ДИСБІОЗОМ КИШКІВНИКА

Х.Б. Квіт

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра терапії №1, медичної діагностики, гематології та трансфузіології ФПДО, м. Львів, Україна

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, мікробіом, синдром надмірного бактерійного росту у кишківнику, TLR4.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 55-61.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.10

E-mail: akskris88@gmail.com

**Резюме. Вступ.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є одним із найпоширеніших захворювань печінки, яке характеризується накопиченням жиривих компонентів у клітинах печінки та має тісний зв'язок із метаболічними порушеннями, включаючи ожиріння та інсулінорезистентність *x*. Значний інтерес дослідників зосереджений на ролі мікробіому кишківника в розвитку НАЖХП, оскільки порушення нормального балансу бактерій (дисбіоз) може посилювати запальні процеси у печінці. Toll-подібний рецептор 4 (TLR4), що реагує на компоненти бактеріальної стінки, є важливим маркером, який бере участь у розвитку запалення та прогресуванні НАЖХП.

**Мета** цього дослідження полягала у визначенні рівня TLR4 у пацієнтів з НАЖХП та вивченні його взаємозв'язку зі змінами мікробіому кишківника. У дослідженні взяли участь 152 пацієнтів із діагнозом НАЖХП і 86 пацієнтів контрольної групи, у яких не було виявлено жирової інфільтрації печінки. Використовувалися загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні та бактеріологічні методи для оцінки стану пацієнтів.

**Результати** показали, що рівень TLR4 у пацієнтів із НАЖХП був достовірно вищим, ніж у контрольній групі ( $2,67 \pm 3,05$  нг/мл проти  $1,23 \pm 0,99$  нг/мл). Був встановлений позитивний кореляційний взаємозв'язок між рівнем TLR4 і підвищенням біохімічних показників запалення, таких як АЛТ, АСТ, ЛФ та ТГ. Це підтверджує роль TLR4 у розвитку запальних процесів при НАЖХП.

Крім того, у пацієнтів з НАЖХП спостерігалася значна зміна складу мікробіому кишківника — збільшення кількості бактерій філотипу Firmicutes та вищий рівень Firmicutes/Bacteroidetes index, що позитивно корелювало з рівнем TLR4. У половини пацієнтів із НАЖХП також було виявлено синдром надмірного бактерійного росту (СНБР), що може сприяти активації TLR4.

**Висновок.** Дослідження підтверджує роль TLR4 як маркера можливого розвитку/наявності НАЖХП та його взаємозв'язок із дисбіозом кишківника, що відкриває перспективи для розробки нових підходів до прогнозування та лікування цього захворювання. Перспективним є вивчення можливостей корекції мікробіому та розробка інгібіторів TLR4 як терапевтичного методу.

## TLR4 AS THE MARKER OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE PROGNOSIS IN PATIENTS WITH INTESTINAL DYSBIOSIS

К.В. Квіт

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, microbiome, syndrome of bacterial overgrowth, TLR4

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 3 (111). P. 55-61.

**Resume. Introduction.** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common liver diseases characterized by the fat accumulation in liver cells and is closely associated with metabolic disorders including obesity and insulin resistance. Considerable interest of researchers is focused on the role of the intestinal microbiome in the NAFLD development and occurrence, since a violation of the normal bacteria balance (dysbiosis) can increase inflammatory processes in the liver. Toll-like receptor 4 (TLR4), which responds to components of the bacterial membrane, is an important marker involved in the development of inflammation and progression of NAFLD.

**The aim** of this study was to determine the level of TLR4 in patients with NAFLD and to find the relationship with gut microbiome components. The study included 152

## Оригінальні дослідження

patients diagnosed with NAFLD and 86 control patients without fatty liver infiltration. General clinical, biochemical, enzyme immunoassay, instrumental and bacteriological methods were used to assess the condition of patients.

**The results** showed that the level of TLR4 in patients with NAFLD was significantly higher than in the control group ( $2.67 \pm 3.05$  ng/ml vs.  $1.23 \pm 0.99$  ng/ml). A positive correlation was marked between the TLR4 level and biochemical indicators of inflammation, such as ALT, AST, TG and ALP. It confirms the role of TLR4 in the development of inflammatory processes in NAFLD.

In addition, patients with NAFLD showed a significant change in the gut microbiome composition – an increase in the number of Firmicutes phylotype bacteria and a higher level of Firmicutes/Bacteroidetes index, which was in positive correlation with TLR4. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), which may lead to TLR4 activation, was also marked in 50% of NAFLD patients.

**Conclusion.** The study confirms the role of TLR4 as a marker of the potential role in NAFLD development and its relationship with intestinal dysbiosis, which could be perspective for the looking of new approaches in the prognosis and treatment of this disease. The microbiome correction and the development of TLR4 inhibitors is an essential way for future investigations as promising therapeutic method.

**Вступ.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є однією з найбільш поширених захворювань печінки у світі. Вона характеризується накопиченням жирових відкладень у печінці та має тісний зв'язок з метаболічними розладами, такими як ожиріння, діабет і інсулінорезистентність [1,2]. Розуміння механізмів розвитку НАЖХП стає все більш актуальним, з огляду на зростаючу поширеність цього захворювання та потенційну можливість його прогресування в більш важкі форми, включаючи цироз та гепатоцелюлярну карциному [3,4].

Один із ключових елементів патогенезу НАЖХП – це взаємодія між печінкою та кишковим мікробіомом. Дисбіоз кишечника, який являє собою порушення нормального балансу між "корисними" та "шкідливими" бактеріями, може посилювати запальні процеси в печінці, тим самим прискорюючи розвиток НАЖХП [5,6,7]. При цьому Toll-подібний рецептор 4 (TLR4) є важливим маркером, який бере участь у розпізнаванні бактерій та їхніх компонентів, зокрема ліпополісахаридів (ЛПС), і стимулює вроджену імунну відповідь [8,9].

В останні роки TLR4 привертає увагу як можливий предиктор тяжкості НАЖХП, оскільки його активація безпосередньо пов'язана з розвитком запалення, фіброзу і, зрештою, прогресуванням хвороби. Оцінка ролі TLR4 у контексті змін мікробіому та дисбіозу кишечника може допомогти у розробці нових методів діагностики та прогнозування перебігу НАЖХП, а також у створенні більш ефективних підходів до терапії цього захворювання [10,11].

**Мета роботи** – визначити рівень TLR4 у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки як потенційного фактору ризику та його ймовірний

взаємозв'язок зі складовими мікробіому кишечника.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 152 пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), які звертались амбулаторно до терапевтичного відділення ТЗОВ «Агенція «Трускавецькурорт», лікувально-консультативного відділення №1 та №2 ПП «Медичний центр «Інтерсоно».

Розподіл хворих на НАЖХП за статтю та віком представлений в таблиці 1.

Згідно таблиці 1 дослідження включало 85 жінок з НАЖХП, що складало 55,9%, та 67 чоловіків (44,1%). Середній вік даної групи пацієнтів становив  $48,63 \pm 0,55$ .

Також, до дослідження увійшло 86 пацієнтів контрольної групи, у яких не було виявлено жирової інфільтрації печінки. Середній вік даної групи пацієнтів становив  $45,98 \pm 0,43$ . Жінок було 53, чоловіків 32. Обидві групи були релевантними одна одній за віком, статтю та супутніми захворюваннями.

Обстеження хворих проводили із застосуванням загальноклінічних (вивчення анамнезу, збір скарг, загальний огляд з вимірюванням антропометричних показників), біохімічних (глюкоза крові, АСТ, АЛТ, ГГТ, загальний білірубін, прямий та непрямий білірубін, альбумін, сечова кислота, сечовина, креатинін, С-реактивний білок, загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди, гомоцистеїн, індекс НОМА, С-реактивний білок високочутливий (hsCRP), імуноферментні (TLR4), інструментальні (УЗД органів черевної порожнини, стеатометрія печінки, лаутозний дихальний тест), бактеріологічні (кількісна полімеразно-ланцюгова реакція в режимі реального часу мікробіому кишечника).

Таблиця 1

Розподіл обстежених хворих з СХПМД в залежності від статі та віку

Групи	Стать				Вік
	Жінки		Чоловіки		
	п	%	п	%	
Основна група (152)	85	55,9%	67	44,1%	$48,63 \pm 0,55$

Критеріями встановлення діагнозу НАЖХП були дифузне підвищення ехогенності паренхіми печінки та співвідношення між рівнем яскравості печінки та правої нирки, що розраховувалося для визначення гепато-ниркового індексу (ІРС). Стадії стеатотичної хвороби печінки за критеріями узд були наступними: підвищення ехогенності паренхіми (S1); незначна гепатомегалія, підвищення ехогенності паренхіми, фрагментація та згладженість судинного малюнку (S2); гепатомегалія, підвищення ехогенності паренхіми, втрата судинного малюнку, затухання ехо сигналу до контуру діафрагми та втрата її чіткості (S3).

Також, було проведено стеатометрію печінки, де показник 0,65 дБ/см/Мгц свідчив про стадію стеатозу печінки – S1, 0,71-0,76 дБ/см/Мгц – S2, 0,77 дБ/см/Мгц і більше – S3.

Також, критеріями встановлення діагнозу НАЖХП було виявлення додатково до ультразвукового обстеження або стеатометрії одного з факторів кардіометаболічних ризиків [16]:

обвід талії > 102 см для чоловіків та 88 см для жінок  
артеріальний тиск > 130/85 мм рт. ст. або специфічне медикаментозне лікування від АГ;

рівень тригліцеридів у плазмі вище 1,70 ммоль/л або специфічне медикаментозне лікування (гіполіпідемічна терапія);

рівень ліпопротеїдів високої щільності у плазмі крові <1,0 ммоль/л для чоловіків та <1,3 ммоль/л для жінок або специфічне медикаментозне лікування;

рівень глюкози натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л або або HbA1c від 5,7 до 6,4 % (від 39 до 47 ммоль/моль);

індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) > 2,5;

рівень високочутливого С-реактивного білка в плазмі крові > 2 мг/л [12]

Визначення мікробного складу на рівні мікробного типу проводили шляхом ідентифікації загальної бактеріальної ДНК, а ДНК Бактероїдів, Фірмікутів та Актінобактерій проводили за допомогою кількісної ПЛП у реальному часі (qRT-PCR), використовуючи ген-орієнтовані праймери. Кількісне визначення різних таксонів за допомогою ПЛП в реальному часі з використанням праймерів націлене на гени 16S рРНК, специфічні для Firmicutes, Actinobacteria та Bacteroidetes, а також використовувались універсальні праймери.

Рівень TLR4 у сироватці вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA). У цьому аналізі використовується кількісний сендвіч-ферментний імуноаналіз. Мінімальна виявлена доза людського TLR4 зазвичай становить менше 0,039 нг/мл. Чутливість цього аналізу, або нижня межа виявлення (LLD), була визначена як найнижча концентрація білка, яку можна відрізнити від нуля.

Дихальний тест на визначення надмірного бактерійного росту у кишківнику проводився на апараті Gastrolyzer® (виробник Bedford Scientific Ltd.).

Методи статистичної обробки результатів. Отримані в процесі дослідження медико-біологічні дані оброблялися за допомогою пакета програми для статистичного аналізу Statistica 11.0 for Windows. У

відповідності з поставленими завданнями нами використаний факторний і кореляційний аналіз. Результати представлені у вигляді M±t, де M - середнє значення досліджуваного параметра, t - стандартна помилка середнього. Оцінка достовірності різних середніх величин для незалежних змінних здійснюється за t-критерієм Стюдента. Різниця вважалася достовірною при p<0,05. У випадку, коли досліджувані змінні не підлягали законам нормального розподілу, застосовували непараметричні методи статистичного аналізу.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Поширеність різних форм НАЖХП серед пацієнтів основної групи (n=152) наведено у таблиці 2

Серед пацієнтів із НАЖХП частота стеатозу вдвічі була вищою, ніж стеатогепатиту.

Оскільки, пацієнтів зі стеатозом було суттєво більше, було визначено стадії стеатозу печінки серед обстежених хворих основної групи. (Таб. 3).

Таблиця 2

**Поширеність різних форм НАЖХП серед пацієнтів основної групи**

Основна група	Стеатоз	Стеатогепатит
Кількість	104	48

Таблиця 3

**Дані стеатометрії печінки у пацієнтів з НАЖХП**

Критерії	Основна група, n=110			
IQR (норма до 30%)	4,4			
дБ/см/Мгц	0.65			
Стадія стеатозу	S0	S1	S2	S3
	3	37	43	27

При проведенні стеатометрії печінки у 2,7% пацієнтів із НАЖХП за даними ультразвукової діагностики не виявлено стадії стеатозу печінки, у 33,6% - діагностовано стадію S1, у 39,1% пацієнтів – стеатотична хвороба печінки діагностована на стадії S2, у 24,5% пацієнтів – S3.

На підставі отриманих даних, було важливим дослідити біохімічні показники та антропометричні у групі пацієнтів з НАЖХП та контрольній (Таб.4).

Рівень АЛТ, АСТ, ГГТП достовірно відрізнявся у пацієнтів групи стеатозу та стеатогепатиту. А також, показник АЛТ був вищим у пацієнтів із стеатогепатитом у порівнянні з пацієнтами без жирової інфільтрації печінки. Показник сечової кислоти у пацієнтів зі стеатогепатитом був достовірно вищим у порівнянні із пацієнтами групи стеатозу та зі здоровою печінковою паренхімою. Також, у групі зі стеатогепатитом був вищим показник С-реактивного білка високочутливого.

Одними з найважливіших показників, що використовуються для прогнозування та контролю лікування пацієнтів із НАЖХП, є дані ліпідограми.

За даними таблиці 5, середній рівень загальної холестерину становив 6.2 ммоль/л у пацієнтів основної групи, та був достовірно вищим, ніж у пацієнтів без жирової інфільтрації у печінці. Показники



## Оригінальні дослідження

тригліцеридів відрізнялись у пацієнтів з дисліпідеміями та групи контролю і становили  $2. \pm 0.36$  та  $1.12 \pm 0.09$  відповідно. Також, відзначено достовірність різниці між маркерами ЛПНЩ, які були вищими у пацієнтів основної групи, та показником ЛПВЩ, що був достовірно нижчим у пацієнтів із НАЖХП ( $p < 0,05$ ).

Нещодавні дослідження продемонстрували, що так званий Toll Like Receptor-4 (TLR-4) має певний взаємозв'язок із запальними змінами в печінці на тлі НАЖХП та подальшого порушення ліпідного обміну, що сприяє розвитку стеатотичних змін, та, можливо, пов'язаний із активацією ліпополісахаридами, які виробляються грам-негативною мікрофлорою кишківника при дисбіозі.

Тому, було цікавим дослідити його рівень серед

пацієнтів основної групи та контрольної, де стеатотичні зміни у печінці були відсутніми (Таб.6).

Показник Toll-like-receptor-4 був достовірно вищим у групі пацієнтів із НАЖХП ( $2.67 \pm 3.05$  нг/мл) у порівнянні із групою контролю ( $1.23 \pm 0.99$  нг/мл) ( $p < 0,05$ ).

Цікавим дослідити корелятивні взаємозв'язки між TLR4 та біохімічними маркерами, а також безпосередніми показниками ліпідного обміну у пацієнтів з дисліпопротеїнеміями (Рис.1).

Згідно отриманих даних, було встановлено позитивний кореляційний взаємозв'язок середньої сили між показником TLR4 та рівнем АСТ ( $r=0,57$ ,  $p < 0,05$ ), АЛТ ( $r=0,72$ ,  $p < 0,05$ ), тригліцидами ( $r=0,82$ ,  $p < 0,05$ ), ЛФ ( $r=0,71$ ,  $p < 0,05$ ) та сильний негативний кореляційний взаємозв'язок між TLR4 та загальним білком ( $r=-0.76$ ).

Таблиця 4

Біохімічні показники у пацієнтів з НАЖХП та групі контролю (n=342)

Показник	Стеатоз, (n=104)	Стеатогепатит, (n=48)	Контрольна група, (n=86)
ІМТ	$28.61 \pm 0.73$	$26.37 \pm 0.7$	$24.5 \pm 0.7$
Глюкоза крові, ммоль/л	$5,6 \pm 0,28$	$5,9 \pm 0,10$	$5,05 \pm 0,10$
АЛТ	$34,99 \pm 5,32^*, **$	$42,65 \pm 6,09^{***}$	$23,65 \pm 6,09$
АСТ	$27,02 \pm 3,01^*$	$44,9 \pm 2,23^{***}$	$23,9 \pm 2,23$
ГГТП	$41,82 \pm 5,65^*$	$54,45 \pm 3,58^{***}$	$31,45 \pm 3,58$
Загальний білірубін	$19,7 \pm 1,31$	$18,16 \pm 1,78$	$18,7 \pm 1,78$
Прямий білірубін	$4,31 \pm 0,30$	$4,98 \pm 0,40$	$3,74 \pm 0,40$
Непрямий білірубін	$10,00 \pm 1,09$	$11,41 \pm 1,74$	$10,1 \pm 1,74$
СРБ-високочутливий	$4,01 \pm 0,80^*$	$6,28 \pm 0,29$	$2,28 \pm 0,29$
Сечова кислота	$369.57 \pm 16.46^*$	$442.40 \pm 15.04^{***}$	$322.40 \pm 15,7$
Сечовина	$4.47 \pm 0.37$	$5.04 \pm 0.14$	$4.04 \pm 0,14$
Лужна фосфатаза	$74.59 \pm 3.75$	$78.40 \pm 4.28$	$69.40 \pm 4,28$
Альбумін	$45.24 \pm 0.88$	$43.33 \pm 1.20$	$36.33 \pm 1,20$
Загальний білок	$61.56 \pm 0.84$	$82.52 \pm 1.08$	$72.52 \pm 1,78$
Індекс НОМА	$3,2 \pm 0,45$	$3,6 \pm 1,23$	$2,5 \pm 1,34$

Примітка:

1. Достовірність різниці до групи пацієнтів групи «Стеатоз» порівняно з показниками групи «Стеатогепатит» (\* –  $p < 0,05$ )
2. Достовірність різниці до групи пацієнтів групи «Стеатоз» порівняно з показниками групи «Контрольна група» (\*\* –  $p < 0,05$ )
3. Достовірність різниці до групи пацієнтів групи «Стеатогепатит», порівняно з показниками групи «Контрольна група» (\*\*\*) –  $p < 0,05$ )

Таблиця 5

Показники ліпідного спектру крові у пацієнтів із НАЖХП у порівнянні із пацієнтами контрольної групи

Показники	Основна група (n=152)	Контрольна група (n=86)	p, достовірність різниці
ЗХ, ммоль/л	$6.2 \pm 0.21$	$5.2 \pm 0.28$	*0.043
ТГ, ммоль/л	$2.5 \pm 0.36$	$1.12 \pm 0.09$	*0.000689
ЛПВЩ, ммоль/л	$1.3 \pm 0.06$	$1.52 \pm 0.07$	*0.01144
ЛПНЩ, ммоль/л	$3.98 \pm 0.17$	$3.2 \pm 0.23$	*0.047
ЛПДНЩ, ммоль/л	$1.09 \pm 0.16$	$0.77 \pm 0.07$	0.16

\* -  $p < 0,05$ , різниця достовірна; n – кількість хворих у групі

Таблиця 6

Рівень Toll-like-receptor-4 у пацієнтів із НАЖХП (n=76) у порівнянні з групою контролю (n=43)

Показник, норма	Основна група	Контрольна група
TLR4 (1,25-2,5 нг/мл)	$2.67 \pm 3.05^*$	$1.23 \pm 0.99$

\* -  $p < 0,05$ , різниця вірогідна; n – кількість хворих у групі

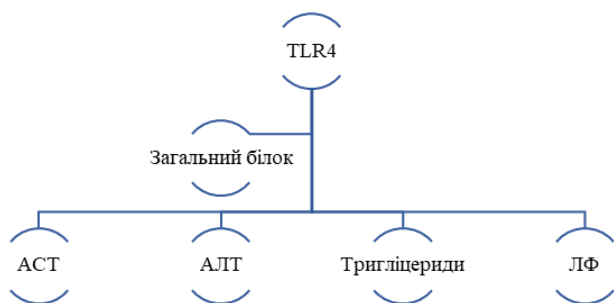


Рис. 1. Кореляційні взаємозв'язки між біохімічними, антропометричними показниками та маркерами ліпідного обміну і TLR4.

Враховуючи, що активація TLR4 здебільшого здійснюється завдяки складовим грамам негативної мікрофлори кишківника (ліпополісахаридам), що найчастіше спостерігається при такій формі дисбіозу кишківника, як СНБР, було важливо визначити поширеність синдрому надмірного бактерійного росту у пацієнтів обох груп.

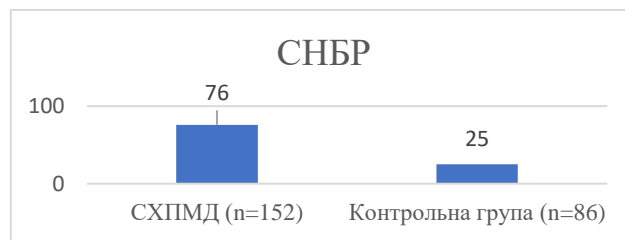


Рис. 2. Поширеність синдрому надмірного бактерійного росту у кишківнику у пацієнтів із НАЖХП та без патологічних змін у печінці

На рисунку 2 продемонстровано, що у 50% пацієнтів із НАЖХП було діагностовано СНБР. Водночас, лише у 29% пацієнтів без НАЖХП було визначено діагноз СНБР.

На підставі отриманих даних, було досліджено склад мікробіому кишківника серед пацієнтів обох груп – основної та контрольної, з метою визначити потенційні філотипи бактерій, які є більш типовими для мікробного складу за наявності НАЖХП (Таб. 7).

Таблиця 7

#### Стан мікробіому кишківника у пацієнтів із НАЖХП та групою контролю

Показник	НАЖХП (152)	Контрольна група (47)	p
Bacteroides	31.29±1.11	45.65±1.48	≥0,05
Firmicutes	50.3±2.46	25.17±1.51	≤0,05
Actinobacteria	15.34±2.87	10.9±1.867	≤0,05
Other	12.88±0.84	9.68±0.25	≥0,05
Firmicutes/Bacteroides індекс	2,02±2,61	0,55±1,74	≤0,05

Таблиця 8

#### Мікробіоценоз кишківника у пацієнтів з різними формами НАЖХП та контрольною групою

Показник	Стеатоз (n=65)	Стеатогепатит (n=46)	Контрольна група (n=47)
Bacteroides	28,61±0,73	32,37±0,7***	45,65±1,48
Firmicutes	47,6±0,28	51,9±0,10***	25,17±1,51
Actinobacteria	12,99±5,62*	16,98±4,12***	10,9±1,867
Firmicutes/Bacteroides індекс	1,94±1,61**	2,12±0,83	0,55±0,25***

Примітка:

1. Достовірність різниці до групи пацієнтів групи «Стеатоз» порівняно з показниками групи «Стеатогепатит» (\* – p<0,05)
2. Достовірність різниці до групи пацієнтів групи «Стеатоз» порівняно з показниками групи «Стеатотичні зміни у печінці відсутні» (\*\* – p<0,05)
3. Достовірність різниці до групи пацієнтів групи «Стеатогепатит», порівняно з показниками групи «Стеатотичні зміни у печінці відсутні» (\*\*\*) – p<0,05)

Результати продемонстровані у таблиці 8 демонструють достовірне переважання частки Firmicutes серед пацієнтів із НАЖХП (50.3±2.46%) у порівнянні з групою контролю - 25.17±1.51%. Також, достовірно відрізнялось відсоткове співвідношення Actinobacteria 15.34±2.87 – у основній групі, 10.9±1.867 – у групі без жирової інфільтрації печінки. Різниця достовірності була також між показником Firmicutes/Bacteroides індекс. У групі НАЖХП показник становив 5,02±2,61, натомість у групі контролю - 2,1±1,74.

Отже, склад мікробіому у пацієнтів з НАЖХП та

без змін жирової інфільтрації у печінці достовірно відрізнявся.

На підставі отриманих даних, було досліджено склад мікробіому кишківника у групі пацієнтів з НАЖХП з урахуванням різних типів даного захворювання – стеатозу та стеатогепатиту, а також, у порівнянні з групою контролю.

У таблиці 7 чітко відзначена достовірність різниці між показником Bacteroides у групі пацієнтів зі стеатогепатитом (32,37±0,7%) та групою без стеатотичних змін у печінці. Рівень Firmicutes був найвищим серед групи стеатогепатиту у порівнянні з двома іншими групами. Показник Actinobacteria був

## Оригінальні дослідження

вищим серед пацієнтів зі стеатогепатитом також (16,98±4,12). Рівень F/B index достовірно відрізнявся у групі пацієнтів без стеатотичних змін у печінці у порівнянні з групами пацієнтів зі стеатозом та стеатогепатитом.

У групі пацієнтів зі стеатозом та стеатогепатитом рівень Actinobacteria перевищував верхню межу норми (12,99±5,62 та 16,98±4,12 відповідно).

Враховуючи достовірно вищий показник TLR4 у групі пацієнтів із НАЖХП, було досліджено ймовірну кореляцію між даним маркером, біохімічними показниками та складовими мікробіому кишківника серед пацієнтів із НАЖХП (Рис.3).

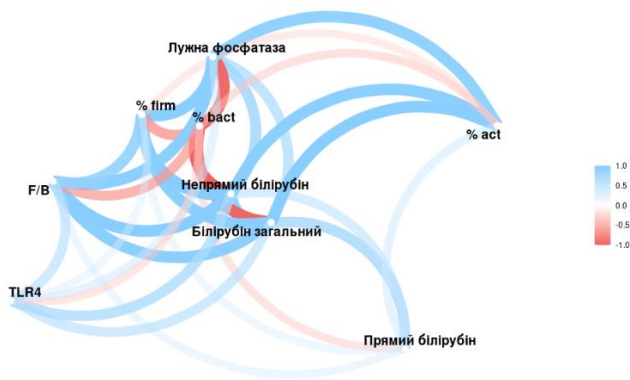


Рис. 3. Кореляційні взаємозв'язки між TLR4, складом мікробіому кишківника та біохімічними показниками у пацієнтів з НАЖХП

Позитивна кореляція середньої сили була встановлена між TLR4 та Firmicutes ( $r=0,67$ ,  $p<0,05$ ), Firmicutes/Bacteroidetes index ( $r=0,71$ ,  $p<0,05$ ).

Як продемонструвало наше дослідження, маркер TLR4 позитивно корелював із показниками біохімічного складу крові, які грають безпосередню роль у розвитку та прогресуванні НАЖХП (АСТ ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ), АЛТ ( $r=0,72$ ,  $p<0,05$ ), тригліцеридами ( $r=0,82$ ,  $p<0,05$ ), ЛФ ( $r=0,71$ ,  $p<0,05$ ), а також, була відзначена позитивна кореляція між даним показником та філотипами бактерій Firmicutes ( $r=0,67$ ,  $p<0,05$ ), Firmicutes/Bacteroidetes index ( $r=0,71$ ,  $p<0,05$ ) (Рис.4).



Рис. 4. Кореляційні взаємозв'язки між рівнем TLR4 та філотипами мікробіому у пацієнтів з НАЖХП.

Рівень саме цих бактерій був достовірно вищим серед пацієнтів із НАЖХП у порівнянні із контрольною групою (Firmicutes 50,3±2,46 у порівнянні з 25,17±1,51, F/B index 2,02±2,61 у пацієнтів з НАЖХП, в той час коли у групі контролю 5,1±1,74). Важливо зазначити, що рівень бактерій філотипу Firmicutes був найвищим серед групи пацієнтів зі

стеатогепатитом (а також, суттєво вищим саме у пацієнтів зі стеатогепатитом 51,9±0,10, що вдвічі перевищувало рівень у контрольній групі 25,17±1,51).

Водночас, поширеність СНБР у пацієнтів основної групи була вдвічі вища за поширеність у групі пацієнтів, у яких не було жирової інфільтрації печінки (50% проти 29%).

Таким чином, маркер TLR4 у поєднанні з показниками мікробіому, може використовуватись як потенційно важливий у прогнозуванні розвитку НАЖХП, особливо, при потенційному ризику прогресування від стадії стеатозу до стеатогепатиту.

### Висновки.

1. Показник TLR4 достовірно вищий у групі пацієнтів із НАЖХП (2,67±3,05 нг/мл) у порівнянні із групою без жирової інфільтрації печінки (1,23±0,99 нг/мл) ( $p<0,05$ ).

2. Підвищення рівня TLR4 призводить до підвищення таких показників як АСТ ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ), АЛТ ( $r=0,72$ ,  $p<0,05$ ), тригліцеридами ( $r=0,82$ ,  $p<0,05$ ), ЛФ ( $r=0,71$ ,  $p<0,05$ ) та зниження рівня загального білку загальним білком ( $r=-0,76$ ) у пацієнтів з НАЖХП.

3. Поширеність СНБР у пацієнтів із НАЖХП становить 50%, в той час як поширеність серед пацієнтів групи контролю 29%.

4. У складі мікробіому пацієнтів із НАЖХП переважає філотип Firmicutes та достовірно відрізняється F/B index.

5. Зростання TLR4 позитивно корелює з рівнем Firmicutes та F/B index у пацієнтів із НАЖХП. TLR4 можна розглядати як компонент мультифакторних моделей прогнозування розвитку НАЖХП, які враховують також інші біомаркери запалення (АСТ, АЛТ, ЛФ) та метаболічного стану печінки (ТГ).

### Перспективи подальших досліджень.

Подальші дослідження у сфері пошуку профілактики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) можуть зосередитися на кількох ключових аспектах, щоб поглибити розуміння механізмів розвитку цього захворювання, зокрема у контексті ролі TLR4 та мікробіому кишківника.

Зокрема, необхідно визначити точні механізми, через які ліпополісахариди (ЛПС) активують TLR4 і стимулюють розвиток запалення у печінці. Це включає детальне вивчення сигнальних шляхів, пов'язаних з активацією TLR4, та пошук можливих інгібіторів, які можуть знижувати його активацію та тим самим пригнічувати запальні процеси.

Зважаючи на встановлений взаємозв'язок між TLR4 і дисбіозом кишківника у пацієнтів із НАЖХП, важливим є дослідження можливостей модифікації складу мікробіому з метою зниження активації TLR4 та корекції співвідношення між філотипами Firmicutes та Bacteroidetes. Особлива увага має бути приділена дослідженню впливу зміни складу мікробіому на рівень запалення в печінці.

Дослідження взаємозв'язків між TLR4 та рівнями інших запальних і метаболічних маркерів може призвести до розробки нових діагностичних підходів,

спрямованих на більш раннє виявлення ризику прогресування НАЖХП.

Ці перспективні напрями можуть суттєво сприяти не лише розумінню патогенезу НАЖХП, але й

розробці більш ефективних індивідуалізованих методів профілактики, діагностики та терапії, що є особливо важливим у боротьбі з поширеністю та тяжкістю цього захворювання.

#### References

1. Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 7;23(24):15489. doi: 10.3390/ijms232415489.
2. Zeigerer A. NAFLD - A rising metabolic disease. *Mol Metab.* 2021 Aug;50:101274. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101274.
3. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med (Lond).* 2018 Jun;18(3):245-50. doi: 10.7861/clinmedicine.18-3-245.
4. Saiman Y, Duarte-Rojo A, Rinella ME. Fatty Liver Disease: Diagnosis and Stratification. *Annu Rev Med.* 2022 Jan 27;73:529-44. doi: 10.1146/annurev-med-042220-020407.
5. Lau LHS, Wong SH. Microbiota, Obesity and NAFLD. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1061:111-25. doi: 10.1007/978-981-10-8684-7\_9.
6. Kvit KB, Kharchenko NV. Gut microbiota changes as a risk factor for obesity. *Wiad Lek.* 2017;70(2):231-35.
7. Chen J, Vitetta L. Gut Microbiota Metabolites in NAFLD Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 23;21(15):5214. doi: 10.3390/ijms21155214.
8. Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci.* 2019 Jan;76(1):99-128. doi: 10.1007/s00018-018-2947-0.
9. Mohammad S, Thiemermann C. Role of Metabolic Endotoxemia in Systemic Inflammation and Potential Interventions. *Front Immunol.* 2021 Jan 11;11:594150. doi: 10.3389/fimmu.2020.594150.
10. Kapil S, Duseja A, Sharma BK, Singla B, Chakraborti A, Das A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jan;31(1):213-21. doi: 10.1111/jgh.13058.
11. Kvit KB, Kharchenko NV, Kharchenko VV, Chornenka OI, Chornovus RI, Dorofeeva US, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in the pathogenesis of hyperlipidemia. *Wiad Lek.* 2019;72(4):645-49.
12. Solomentseva TA. Novi kryterii metabolichno-asotsiiovanoj zhyrovoi khvoroby pechinky: perevaha chy pytannia? Ohliad [New criteria for metabolically associated fatty liver disease: an advantage or a question? Review]. *Suchasna gastroenterologhiia.* 2023;4:84-90. (in Ukrainian).

#### Відомості про авторів

**Квіт Христина Богданівна**, кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії №1, медичної діагностики, гематології та трансфузіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-1394-9429>

#### Information about the author

**Khrystyna Kvit**, Ph.D, Department of Therapy №1, Medical Diagnostics, Haematology and Transfusion, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-1394-9429>.

*Надійшла до редакції 15.08.24  
Рецензент – проф. Присяжнюк В.П.  
© Х.Б. Квіт, 2024*

**REGISTRY OF TYPES, FACTORS, AND CONSEQUENCES OF MEDICAL ERRORS IN THE DIAGNOSIS OF DIABETES MELLITUS TYPES****K.I. Gerush<sup>1</sup>, N.V. Pashkovska<sup>2</sup>**<sup>1</sup> *Municipal Non-Comercial Enterprise «Central City Clinical Hospital» of the Chernivtsi City Council, Chernivtsi, Ukraine*<sup>2</sup> *Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine***Key words:** *diabetes mellitus, types, diagnosis, errors, registry.**Bukovinian Medical Herald. 2024. V. 28, № 3 (111). P. 62-68.***DOI:** *10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.11***E-mail:** *kgerush@bsmu.edu.ua  
pashkovska.natalija@bsmu.edu.ua***Resume. Aim.** *To identify and systematize the types, factors, and consequences of medical errors in diagnosing types of diabetes mellitus (DM) and to create a registry for them.***Materials and Methods.** *A search, collection, evaluation, and synthesis of scientific data regarding the prevalence of diagnostic errors, their significance, types, causes (including general and diabetes-specific factors), and prevention methods were conducted using Google Scholar, Scopus, Web of Science, PubMed Medline, and Embase databases, as well as publications from open sources. The analysis included guidelines from leading medical societies and expert groups. Based on the systematization of literature data and the authors' clinical observations, a «Registry of Types, Factors, and Consequences of Medical Errors in the Diagnosis of Diabetes Mellitus Types» was created for the first time.***Results.** *General factors contributing to errors in the diagnosis of diabetes mellitus (DM) include limited access to quality healthcare, a shortage of specialists in diabetology, low levels of teamwork, lack of availability of diagnostic tests for determining DM types, ineffective communication, unsatisfactory care coordination, and follow-up, as well as cognitive biases. Diabetes-specific factors include the heterogeneity of DM, atypical disease progression, comorbidities, environmental factors, and technical errors in DM diagnosis. The most typical diagnostic discrepancies involve the misidentification of type 1, type 2, and other specific types of DM. Implementing the created «Registry of Types, Factors, and Consequences of Medical Errors in the Diagnosis of Diabetes Mellitus Types» in endocrinology departments has significantly reduced the number of diagnostic discrepancies for DM types. Additionally, incorporating this registry into the educational process at higher education institutions has improved the competence of students and medical professionals on this issue.***Conclusions.** *The «Registry of Types, Factors, and Consequences of Medical Errors in the Diagnosis of Diabetes Mellitus Types», created based on a synthesis of literature data and the results of clinical observations, contributes to improving the quality and accuracy of diagnosis, enhances the professional level of healthcare workers, and reduces the number of incorrect diagnoses and treatment prescriptions.***РЕЄСТР ВИДІВ, ЧИННИКІВ ТА НАСЛІДКІВ ЛІКАРСЬКИХ ПОМИЛОК У ДІАГНОСТИЦІ ТИПІВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ****К.І. Геруш, Н.В. Пашковська****Ключові слова:** *цукровий діабет, типи, діагностика, помилки, реєстр.**Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 62-68.***Резюме. Мета роботи** – *встановити та систематизувати види, чинники та наслідки лікарських помилок у діагностиці типів цукрового діабету (ЦД) із створенням їх реєстру.***Матеріал і методи.** *Проведено пошук, збір, оцінку і синтез наукових даних щодо поширеності діагностичних помилок, їх значущості, типів, причин, включаючи загальні і діабет-специфічні чинники, шляхів попередження у базах даних Google Scholar, Scopus, Web of Science, PubMed Medline та Embase, публікацій із відкритих джерел. До аналізу залучені настанови провідних лікарських товариств та експертних груп. На підставі*

систематизації даних літератури та власних клінічних спостережень вперше створений «Реєстр видів, чинників та наслідків лікарських помилок у діагностиці типів ЦД».

**Результати.** Загальні фактори, що впливають на виникнення помилок у діагностиці ЦД, включають недостатній доступ до якісної медичної допомоги, дефіцит фахівців у галузі діабетології, низький рівень командної роботи, недоступність діагностичних тестів для визначення типів ЦД, неефективну комунікацію, незадовільну координацію догляду та подальшого спостереження, а також когнітивні упередження. Діабет-специфічними факторами є гетерогенність ЦД, атиповий перебіг, супутні захворювання, екологічні чинники і технічні помилки в діагностиці ЦД. Найбільш типовими варіантами розходження діагнозів є помилкова ідентифікація ЦД 1-го, 2-го та інших специфічних типів. Впровадження створеного «Реєстру видів, чинників та наслідків лікарських помилок у діагностиці типів ЦД» у практику відділень ендокринологічного профілю дозволило суттєво зменшити число розходжень діагнозів типів ЦД, а в навчальний процес закладу вищої освіти – покращити рівень компетентності студентів та медичних фахівців з цього питання.

**Висновки.** Створений на підставі узагальнення даних літератури та результатів власних клінічних спостережень «Реєстр видів, чинників та наслідків лікарських помилок у діагностиці типів ЦД», сприяє покращанню якості та точності діагностики, підвищенню професійного рівня медичних працівників, зменшує кількість неправильних діагнозів і призначень лікування.

**Introduction.** Diagnostic competence is an integral part of a physician's practice. Establishing the correct diagnosis is crucial for providing appropriate treatment to patients. However, diagnostic errors, especially in diabetology, have become quite common and are considered a severe public health issue. Inaccurate or delayed diagnoses are among the most critical problems in modern healthcare, causing significant patient harm [1]. Statistics show a substantial prevalence of diagnostic errors: about 15% of adults experience them, with 5% occurring annually at the outpatient stage, and more than half of errors may lead to severe consequences [2].

Diabetes mellitus is a global issue, as the number of people affected by this disease continues to increase annually. It is characterized by either insufficient insulin production or insulin resistance, leading to hyperglycemia. According to estimates, by 2046, the global number of people with DM will rise to 783 million [3]. Since the disease often progresses without symptoms, improving diagnostic and treatment systems for effective management is crucial.

In turn, misdiagnosis of DM can have serious consequences for patients, including incorrect treatment, deterioration of health, development of complications, and increased risk of death. Additionally, an inaccurately established diagnosis can lead to financial difficulties for patients and the healthcare system, consume unnecessary time and resources to correct errors, and result in a loss of trust in medical institutions and professionals, ultimately threatening the quality of healthcare delivery.

This highlights the need for research on the types, causes, and consequences of diagnostic errors in DM and the development of effective measures to prevent them.

The **study aims** to identify and systematize the types, factors, and consequences of medical errors in the

diagnosis of diabetes mellitus and create a registry for them.

**Materials and Methods.** A search, collection, evaluation, and synthesis of scientific data regarding the prevalence of diagnostic errors, their significance, types, and causes (including general and diabetes-specific factors, the role of cognitive biases, heterogeneity, and atypical disease progression), as well as prevention methods, were conducted using the databases Google Scholar, Scopus, Web of Science, PubMed Medline, and Embase, along with publications from other open sources. After data collection, sorting and filtering of materials were performed. The quality of the studies was assessed using the CASP (Critical Appraisal Skills Programme) scale, which helped evaluate the validity and reliability of the published works [4]. Guidelines from leading medical societies and expert groups, particularly in diabetology, were also included in the analysis.

The information was synthesized by combining results from various sources, allowing for a comprehensive overview of the researched topic and highlighting key trends, discrepancies, and gaps in the studies. Based on the literature data and the authors' clinical observations, the «Registry of Types, Factors, and Consequences of Medical Errors in the Diagnosis of Diabetes Mellitus Types» was created for the first time. This registry has been implemented in the practice of the endocrinology departments of the Regional Municipal Non-Commercial Enterprise «Chernivtsi Regional Clinical Hospital» and in the educational process of the Department of Clinical Immunology, Allergology, and Endocrinology at Bukovinian State Medical University.

**Results of the Study and Discussion.** The analysis of literature sources has shown that diagnostic errors are a serious issue in medical practice. They occur when

## Оригінальні дослідження

physicians incorrectly identify a disease or do so with a delay, which can lead to inappropriate treatment or deterioration of the patient's condition [1,5].

The causes of diagnostic errors in diabetology can be general and related to the specific characteristics of different types of diabetes mellitus [6].

As the study results indicate, general errors (see Table 1) in the diagnosis of DM can arise from a range of factors, such as limited access to quality healthcare, inadequate training of healthcare professionals, and poor coordination among specialists [7]. Furthermore, the lack of medical services or their insufficient quality in certain areas makes successful diagnosis and treatment inaccessible to a

significant portion of the population.

Problems are also associated with the limited availability of diagnostic tests, which may be caused by financial difficulties or distance from healthcare facilities. In this context, prolonged waiting times, outdated diagnostic methods, and low-quality tests complicate the identification of diabetes types, including both classic types (Type 1 diabetes (T1DM) and Type 2 diabetes (T2DM)) and rarer, more specific forms (such as Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA), Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), pancreatogenic diabetes (Type 3c), and diabetes associated with hypercortisolism, among others).

Table 1

Register of Common Errors in the Diagnosis of Diabetes Types

Problem in diagnosing the type of DM	Causes of diagnostic errors	Consequences
Access to quality primary healthcare	Financial difficulties: The inaccessibility of diagnostic tests for determining the type of diabetes mellitus (DM) can hinder accurate diagnosis and treatment, especially in regions with limited resources. Distance from medical facilities: Living far from healthcare centres can prevent individuals from undergoing necessary diagnostic tests for DM and receiving proper care. Low level of medical literacy: A lack of knowledge among healthcare professionals about modern diagnostic methods for DM can result in misdiagnosis and improper management of the condition. Transportation issues: Difficulties in reaching medical facilities can delay or prevent access to necessary care for diabetes patients. An insufficient number of medical facilities: A shortage of healthcare centres can result in long waiting times and inadequate attention to diabetes patients.	Incomplete examinations: Partial or absent diagnostic evaluations for patients suspected of having diabetes can lead to overlooked or untreated conditions. Misdiagnosis of diabetes: Errors or missed diagnoses can result in incorrect or delayed treatment.
Availability of healthcare professionals and diabetes specialists	A shortage of skilled practitioners in diabetology can negatively impact the quality of care and diagnosis for diabetes patients. Insufficient number of qualified healthcare professionals: A lack of endocrinologists/diabetologists in medical institutions can hinder proper diabetes care. Lack of training: Inadequate education for healthcare workers in diabetology can lead to diagnostic errors. Migration of medical personnel: The emigration of diabetes specialists to foreign countries or the private sector can deplete local expertise. Unfavourable working conditions: Low pay and poor working conditions can discourage healthcare professionals from remaining in the field.	Diagnostic errors: Incorrect interpretation of symptoms and test results can lead to misdiagnosis and improper diabetes treatment. Treatment errors in diabetes: Use of inadequate treatment methods or incorrect types of insulin therapy can compromise patient care.
Teamwork	Poor quality of teamwork: Lack of coordinated efforts among healthcare providers of different specialities during the diagnostic process for diabetes. Lack of training: Insufficient training and educational activities on modern approaches to diabetes diagnosis. Lack of feedback after errors: Misdiagnosis cases are not analyzed, preventing learning from mistakes.	Misinterpretation of Diabetes Symptoms: Symptoms of a certain type of diabetes can be confused with other variations of the disease. Incorrect Diabetes Diagnosis: Underestimation or overestimation of the risks of developing a particular type of diabetes in patients.



*Continuation of the table 1*

Availability of Diagnostic Tests for Establishing Diabetes and Its Types	Limited Scope of Diagnostic Tests: Insufficient number of tests for blood glucose levels, glycosylated haemoglobin, and other specific tests to clarify the type of diabetes. Low Availability of Diagnostic Tests: Long waiting times for testing. Low Quality of Diagnostic Tests: Use of outdated or inaccurate diagnostic methods.	Complicated Accurate Diagnosis of Diabetes Type: Inability to determine the type of diabetes (Type 1, Type 2, MODY, LADA, and other forms).
Communication	Low level of medical information exchange between healthcare workers: lack of data exchange between primary care doctors and diabetes specialists Insufficient documentation: absence of detailed records about the patient's condition and examination results	Incomplete interpretation of data: incomplete analysis of medical history and examination results Incorrect interpretation of data: erroneous analysis of data specific to types of diabetes Complications in making the correct diabetes diagnosis: lack of interaction between doctors complicates diagnosis
Care coordination	Delays in consultations: prolonged waiting for an appointment with an endocrinologist/diabetologist Loss of test results: unreliable storage or transmission of examination results Absence of medical records: incomplete or missing medical history of the patient with diabetes	Barriers to timely diagnosis of the type of diabetes: delays in diagnosis and treatment Barriers to accurate diagnosis of the type of diabetes: lack of a complete picture of the patient's condition
Further observation	Limited observation of patients with diabetes: infrequent or formal doctor visits Absence of monitoring: insufficient monitoring of glucose levels and other indicators	Difficulties in adjusting the diagnosis: loss of the opportunity to timely change the diagnosis or type of diabetes and its treatment Reduced possibility of adequate diabetes treatment: ineffective diabetes control
Availability of Medical Assistance	Inaccessibility of Medical Assistance: Lack of necessary medical services in certain regions. Deficit of Basic Needs (Food, Housing): Absence of proper conditions to support the health of patients with diabetes.	Missed Diagnostic Opportunities: Lack of timely diagnosis and treatment of diabetes. Complications of Diabetes: Complications due to the absence of adequate medical care

Another serious problem is the shortage of qualified endocrinologists and diabetologists, especially in regions with limited access to adequate medical care. This may be related to the migration of healthcare workers abroad or the private sector and insufficient levels of their training. Diagnostic errors often occur due to a lack of skills among medical professionals, exacerbating the misinterpretation of symptoms.

The training of healthcare professionals in diabetology also leaves much to be desired. The insufficient number of training activities, workshops, and continuing education programs means that doctors need more modern knowledge and skills for accurate diagnosis and treatment of DM. The absence of certification and compliance with licensing standards creates additional barriers to quality diagnosis. As a result, some types of DM, such as LADA or MODY, may be misdiagnosed, complicating disease management.

Underestimating specific diagnostic criteria, including

cognitive biases and behavioural factors [8], and overestimating or underestimating test results can also lead to incorrect diagnoses. At the same time, a significant portion of errors is diabetes-specific and depends on the characteristics of the progression of different types of diabetes mellitus (see Table 2).

The main reason is the increasing heterogeneity of DM, which has blurred the boundaries between its types. DM is increasingly presenting atypically, which reduces the diagnostic value of the most important criteria for distinguishing DM types—such as age, the presence of metabolic syndrome indicators, and insulin dependence—creating conditions conducive to diagnostic errors [9,10].

According to studies, about 40% of patients over 30 years old diagnosed with T1DM were mistakenly diagnosed with T2DM [11]. There is a stereotype that older individuals only suffer from T2DM, which leads to a significant number of diagnostic biases and errors.

Table 2

**Registry of Diabetes-Specific Diagnostic Errors for Types of Diabetes**

<b>Factors</b>	<b>Types and Causes of Errors in Diagnosing Types of Diabetes</b>	<b>Consequences</b>
<b>1. Heterogeneity of diabetes, caused by genetic and epigenetic factors</b>		
Autoimmunity	Misdiagnosis of type 2 diabetes, other types instead of type 1 diabetes (LADA). Insufficient consideration of autoimmune diseases accompanying type 1 diabetes. Incorrect classification of autoimmune processes. Failure to detect islet cell antibodies	Lack of insulin therapy Risk of ketoacidosis Insufficient glycemic control
Beta Cells	Misdiagnosis of type 1 diabetes, LADA, MODY, type 3c diabetes. Failure to determine the degree of beta-cell dysfunction (C-peptide) and insufficient consideration of their role in the pathogenesis of diabetes.	Incorrect treatment Inadequate therapy effectiveness Risk of complications
Insulin Resistance	Incorrect differential diagnosis between type 1 and type 2 diabetes, LADA, and other types of diabetes. Underestimation of the degree of insulin resistance.	Incorrect treatment Inadequate therapy effectiveness Increased risk of complications
Defects in Insulin Secretion (Polygenic and Monogenic)	Inadequate diagnosis of polygenic and monogenic insulin secretion defects, particularly MODY. Misdiagnosis of other types of diabetes Inadequate consideration of polygenic defects of insulin secretion, insufficient testing for monogenic mutations	Incorrect treatment (e.g., use of insulin instead of oral drugs or vice versa) Inadequate therapy effectiveness Increased risk of complications
<b>2. Atypical Course of Diabetes</b>		
Type 1 Diabetes	<i>Manifestations:</i> Older age, excess body weight <i>Causes:</i> Insulin overdose, lifestyle impact, presence of comorbid diseases	Absence or late diagnosis Incorrect treatment of diabetes type Increased risk of complications
Type 2 Diabetes	<i>Manifestations:</i> Young age, absence of excess body weight, low C-peptide, need for insulin (beta-cell depletion) <i>Causes:</i> Lifestyle modifications leading to normalization of body weight, reduction of insulin resistance and manifestations of metabolic syndrome; beta-cell depletion, lifestyle impact, presence of comorbid diseases	
LADA	<i>Manifestations:</i> LADA 1 similar to type 1 diabetes, LADA 2 - to type 2 diabetes <i>Causes:</i> Heterogeneity of the disease caused by varying degrees of autoimmunity, beta-cell damage, and insulin resistance, lifestyle impact, presence of comorbid diseases	
MODY	<i>Manifestations:</i> Mild or moderate symptoms of hyperglycemia, often misdiagnosed as type 1 or type 2 diabetes <i>Causes:</i> Different degrees of clinical manifestations and laboratory changes, lifestyle impact, presence of comorbid diseases	
Pancreatogenic	<i>Manifestations:</i> Weak manifestations of pancreatic disease, no weight loss, normal or low-normal C-peptide <i>Causes:</i> Onset of pancreatic disease, mild course, lifestyle impact, presence of comorbidity	
Related to Hypocortisolism	<i>Manifestations:</i> Moderate or atypical manifestations of hypocortisolism <i>Causes:</i> Mild course, comorbid diseases, lifestyle impact	

<b>3. Accompanying Diseases</b>		
	Failure to consider accompanying diseases (pancreas, autoimmune, Cushing's syndrome, excess body weight, obesity, diseases enhancing catabolic processes). Incorrect diagnosis of rare diabetes subtypes	Delay in diagnosing the main disease, risk of complications Insufficient diabetes control Deterioration of patient's quality of life
<b>4. Environmental Factors</b>		
	Viruses Dietary characteristics Socioeconomic factors May contribute to the development of various diabetes manifestations through autoimmunity, inflammation, insulin resistance	Inadequate effectiveness of antidiabetic drugs Increased risk of complications Deterioration of quality of life
<b>5. Technical Errors in Diabetes Diagnosis</b>		
	Lack of clear protocols for diagnosing different types of diabetes Observer errors, analytical and stochastic errors Insufficient awareness of doctors about various diabetes subtypes, insufficient experience	Incorrect treatment Insufficient diabetes control Development of complications Deterioration of quality of life

Another critical factor is that T1DM, mainly its variant LADA, can occur after age 30 in individuals with excess body weight and other manifestations of metabolic syndrome, and it may not require insulin therapy. Meanwhile, T2DM has significantly become more prevalent among younger individuals, and in the presence of comorbid conditions or during beta-cell exhaustion, it may be accompanied by weight loss and ketosis. Active lifestyle modifications, especially among the population of European countries, reduce the significance of excess body weight in the diagnosis of T2DM. Furthermore, the diagnostic process for T1DM is more complex and prolonged than for T2DM, complicating the differentiation process. There is also insufficient diagnosis of other specific types of diabetes, particularly pancreatogenic diabetes. The situation is exacerbated by the low availability of diagnostic tests for clarifying the type of diabetes, such as determining islet autoantibodies and C-peptide levels. This contributes to errors in diagnosing diabetes types and inappropriate patient management strategies [9,12,13].

Thus, one of the key issues in misdiagnosis is the heterogeneity of DM, driven by genetic and epigenetic factors. Errors often arise from challenges in identifying autoimmune processes associated with T1DM, which can lead to misdiagnosis as T2DM or other forms, such as LADA. Incorrect assessment of the degree of beta-cell dysfunction and insulin resistance can also result in errors when selecting therapy, leading to complications, including ketoacidosis.

Atypical presentations of DM are another significant cause of diagnostic errors. For example, T1DM diagnosed in older individuals or those with excess body weight may be misidentified as T2DM. Conversely, young patients with T2DM, especially those with low C-peptide levels and a need for insulin, may be diagnosed as having T1DM. This can lead to inappropriate treatment and an increased risk of

complications. Rare forms of diabetes mellitus, such as MODY, LADA, and pancreatogenic diabetes, pose a particular challenge as they often present with mild or atypical symptoms [14]. Environmental factors, including viral infections and socioeconomic factors, are common causes that can provoke autoimmunity and insulin resistance development and progression.

The absence of clear diagnostic protocols, physicians' analytical errors, and insufficient experience also contribute to diagnostic errors, which can lead to inappropriate treatment and decreased disease control [9].

Based on the literature analysis and our clinical experience, we conclude that the most common forms of misdiagnosis of DM types are the incorrect diagnoses of T1DM and T2DM in patients with other variants of diabetes.

The implementation of our «Registry of Types, Factors, and Consequences of Medical Errors in the Diagnosis of Diabetes Mellitus Types» in the practice of the endocrinology departments at the Regional Municipal Non-Commercial Enterprise «Chernivtsi Regional Clinical Hospital» has significantly reduced the number of diagnostic discrepancies regarding diabetes types. Additionally, it has improved the level of competence among students and medical professionals in this area within the educational process at Bukovinian State Medical University.

The «Registry of Types, Factors, and Consequences of Medical Errors in the Diagnosis of Diabetes Mellitus Types», created based on the synthesis of literature data and our clinical observations, contributes to improving the quality and accuracy of diagnosis, enhancing the professional level of healthcare workers, and reducing the number of incorrect diagnoses and treatment prescriptions. This will also contribute to better treatment outcomes and a reduced risk of complications in patients with various types of DM. Such an approach will enhance the

## Оригінальні дослідження

effectiveness of medical practice and improve the standards of diabetes diagnosis and treatment, benefiting both patients and the medical community.

### Conclusions

General factors influencing the occurrence of errors in the diagnosis of diabetes mellitus include inadequate access to quality medical care, a shortage of specialists in diabetology, low levels of teamwork, inaccessibility of diagnostic tests for determining diabetes types, ineffective communication, unsatisfactory coordination of care and follow-up, as well as cognitive biases. Diabetes-specific factors include the heterogeneity of diabetes caused by genetic and epigenetic factors, atypical presentations, comorbid conditions, environmental influences, and

technical errors in the diagnosis of diabetes mellitus. The most common diagnostic discrepancies involve misidentifying Type 1 diabetes, Type 2 diabetes, and other specific types.

The «Registry of Types, Factors, and Consequences of Medical Errors in the Diagnosis of Diabetes Mellitus Types», created based on the synthesis of literature data and our clinical observations, contributes to improving the quality and accuracy of diagnosis, enhances the professional level of healthcare workers, and reduces the number of incorrect diagnoses and treatment prescriptions.

**The prospects for further research** involve developing effective measures to prevent diagnostic medical errors in diabetology.

### References

1. Diagnostic Errors: Technical Series on Safer Primary Care. Geneva: World Health Organization; 2016. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Singh H, Schiff GD, Graber ML, Onakpoya I, Thompson MJ. The global burden of diagnostic errors in primary care. *BMJ Qual Saf.* 2017;26(6):484-94. DOI: 10.1136/bmjqs-2016-005401.
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
4. Galdas P, Darwin Z, Fell J, Kidd L, Bower P, Blickem C, et al. A systematic review and metaethnography to identify how effective, cost-effective, accessible and acceptable self-management support interventions are for men with long-term conditions (SELF-MAN). Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2015 Aug. (Health Services and Delivery Research, No. 3.34.) Appendix 6, Critical Appraisal Skills Programme criteria. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK311069/>.
5. Zwaan L, Smith KM, Giardina TD, Hooftman J, Singh H. Patient generated research priorities to improve diagnostic safety: A systematic prioritization exercise. *Patient Educ Couns.* 2023 May;110:107650. DOI: 10.1016/j.pec.2023.107650.
6. Gerush K, Pashkovska N, Ukrainets O. Errors in the diagnosis of types of diabetes mellitus: causes and prevention strategies (literature review and own research results). *Int J Endocrinol (Ukraine).* 2024;20(4):307-15. DOI: 10.22141/2224-0721.20.4.2024.1410.
7. Frey J, Braun LT, Handgriff L, Kendziora B, Fischer MR, Reincke M, et al. Insights into diagnostic errors in endocrinology: a prospective, case-based, international study. *BMC Med Educ.* 2023 Dec 8;23(1):934. DOI: 10.1186/s12909-023-04927-5.
8. Graber ML. Progress understanding diagnosis and diagnostic errors: thoughts at year 10. *Diagnosis (Berl).* 2020 Aug 27;7(3):151-59. DOI: 10.1515/dx-2020-0055.
9. Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, Steck AK, Vehik K, Weedon M, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia.* 2020 Oct;63(10):2040-48. DOI: 10.1007/s00125-020-05211-7.
10. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, et al. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020 Jul;43(7):1617-35. DOI: 10.2337/dci20-0022.
11. The Lancet Regional Health-Europe. Misdiagnosis of type 1 and type 2 diabetes in adults. *Lancet Reg Health Eur.* 2023 Jun 2;29:100661. DOI: 10.1016/j.lanepe.2023.100661.
12. Wasserfall C, Nead K, Mathews C, Atkinson MA. The threshold hypothesis: solving the equation of nurture vs nature in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2011 Sep;54(9):2232-6. DOI: 10.1007/s00125-011-2244-z.
13. Hamman RF, Bell RA, Dabelea D, D'Agostino RB Jr, Dolan L, Imperatore G, et al. The SEARCH for Diabetes in Youth study: rationale, findings, and future directions. *Diabetes Care.* 2014 Dec;37(12):3336-44. DOI: 10.2337/dc14-0574.
14. Harada Y, Kawamura R, Yokose M, Shimizu T, Singh H. Definitions and Measurements for Atypical Presentations at Risk for Diagnostic Errors in Internal Medicine: Protocol for a Scoping Review. *JMIR Res Protoc.* 2024 Mar 25;13. DOI: 10.2196/56933.

### Відомості про авторів

**Геруш Катерина Ігорівна** - лікар-інтерн-офтальмолог КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Чернівецької міської ради, м. Чернівці, 58002, Україна.

**Пашковська Наталія Вікторівна** – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, 58002, Україна.

### Information about the authors

**Gerush Kateryna** – intern ophthalmologist, Municipal Non-Commercial Enterprise "Central City Clinical Hospital" of the Chernivtsi Citi Council, Chernivtsi, Ukraine, <https://orcid.org/0009-0005-2705-2251>.

**Pashkovska Natalija** – MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-9896-1744>. канд. мед. наук, доцент кафедри хірургії №1 закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-4190-313X>

Надійшла до редакції 02.08.24

Рецензент – проф. Федів О.І.

© К.І. Геруш, Н.В. Пашковська, 2024

**THE PROGINS VARIANT OF THE PGR GENE AND PLACENTAL ENDOCRINE FUNCTION AT RISK OF PRETERM LABOR: A PILOT STUDY****P.Yu. Tokar***Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine*

**Key words:** *progins variant, PGR gene, placental endocrine function, preterm labor, progesterone deficiency, genetic association, hormonal regulation, preterm birth risk, endocrinology of pregnancy, genetic markers, progesterone treatment efficacy, placental function, personalized medicine, preterm labor prevention.*

*Bukovinian Medical Herald.*  
2024. V. 28, № 3 (111). P. 69-75.

**DOI:** 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12

**E-mail:**  
tokar.petro@bsmu.edu.ua

**Resume.** *Progesterone receptors, which are encoded by the PGR gene, mediate the main physiological effects of progesterone – the hormone that is required for a successful pregnancy. The PROGINS variant is one of the most common variants of the PGR gene. Due to genetic heterogeneity, the presence of inferior forms of progesterone receptors in women can be a clinical problem. In addition to fertility problems, such women may theoretically respond differently to progesterone replacement therapy.*

**Aim of the study** *to determine the effect of the PROGINS variant of the PGR gene on the hormonal status and results of progesterone deficiency treatment in pregnant women at risk of preterm labor.*

**Material and methods.** *The main group included 30 pregnant women with progesterone deficiency and the threat of preterm labor, and the comparison group included 30 pregnant women with a normal course of pregnancy. The concentrations of progesterone, estradiol, and placental lactogen were measured in the pregnant women of both groups. Genotyping was assayed by PCR.*

**Results.** *The genotypic frequencies of the PROGINS variant were not significantly different between the main and comparison groups. Pregnant patients in the main group with the T2T2 genotype after treatment had significantly lower progesterone levels compared to patients with the T1T1 and T1T2 genotypes. Pregnant women in the main group with the T2T2 genotype delivered at a shorter gestational age.*

**Conclusion.** *The results of our study showed the associations between the PROGINS variant of the PGR gene and the inefficacy of progesterone deficiency treatment in pregnant women at risk of preterm birth and shortened gestation.*

**ВАРІАНТ PROGINS ГЕНА ПРОГЕСТЕРОНОВОГО РЕЦЕПТОРА PGR ТА ЕНДОКРИННА ФУНКЦІЯ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ЗАГРОЗІ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ: ПІЛОТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ****П.Ю. Токар**

**Ключові слова:** *варіант PROGINS, ген PGR, ендокринна функція плаценти, передчасні пологи, недостатність прогестерону, генетична асоціація, гормональна регуляція, ризик передчасних пологів, ендокринологія вагітності, генетичні маркери, ефективність лікування прогестероном, функція плаценти, персоналізована медицина, профілактика передчасних пологів.*

*Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 69-75.*

**Резюме.** *Рецептори прогестерону, які кодуються геном PGR, забезпечують основні фізіологічні ефекти прогестерону – гормону, необхідного для успішної вагітності. Варіант PROGINS є одним з найпоширеніших варіантів гена PGR. Через генетичну гетерогенність наявність неадекватних форм рецепторів прогестерону у жінок може бути клінічною проблемою. Окрім проблем з фертильністю, такі жінки можуть теоретично по-різному реагувати на терапію заміщення прогестерону.*

**Мета дослідження** - *визначити вплив варіанта PROGINS гена PGR на гормональний статус та результати лікування прогестеронової недостатності у вагітних із загрозою передчасних пологів.*

**Матеріал і методи.** *Основна група включала 30 вагітних із недостатністю прогестерону та загрозою передчасних пологів, а група порівняння включала 30 вагітних із нормальним перебігом вагітності. У вагітних обох груп вимірювали концентрації прогестерону, естрадіолу та плацентарного лактогену. Генотипування проводили за допомогою ПЛР.*

**Результати.** *Генотипові частоти варіанта PROGINS не відрізнялися суттєво між основною групою та групою порівняння. Вагітні пацієнтки з основної групи з генотипом T2T2 після лікування мали значно нижчі рівні прогестерону порівняно з пацієнтками з генотипами T1T1 та T1T2. Вагітні з основної групи з генотипом T2T2 народжували на коротшому терміні гестації.*

## Оригінальні дослідження

**Висновок.** Результати дослідження показали асоціації між варіантом PROGINs гена PGR і неефективністю лікування недостатності прогестерону у вагітних, які підлягають ризику передчасних пологів та скорочення терміну гестації.

**Introduction.** Hormones are essential for the maintenance of pregnancy and harmonious fetal development. The placenta is one of the main endocrine organs in pregnancy, producing hormones and biologically active substances necessary for both the placenta itself and fetal development. However, it should be noted that the production of hormones during pregnancy is controlled by a complex system involving the mother, placenta, and fetus. The results of numerous studies in physiologic and complicated pregnancies indicate that disruptions in the endocrine activity of the placenta lead to a range of complications. These include preterm birth, the delivery of infants with low birth weight for their gestational age, preeclampsia, gestational diabetes, etc [1-3].

The genetic aspect plays a significant role in the development of placental endocrine disorders and preterm birth, although few studies have yielded contradictory findings [4]. In particular, these studies have analyzed the effect of progesterone receptor (PGR) gene variants on the development of preterm birth and the condition of newborns [5-7]. It is known that progesterone receptors mediate the main physiological effects of progesterone. It has been determined that high variability of the PGR gene is widespread among European populations, which is historically due to migration processes and natural selection [8]. The PROGINs variant is one of the most common variants of the PGR gene – according to the 1000 Genomes project, its frequency among Europeans is 18% [9]. The PROGINs variant of the PGR gene is formed due to the insertion of Alu in 306 bp in intron 7 and leads to a decrease in transcript stability and does not create splice variants [10, 11]. This, in turn, can lead to inferior forms of progesterone receptors with altered properties, in

particular, with reduced sensitivity to progesterone [10]. It should be noted that the PROGINs variant (due to the presence of the Alu insertion) is in a strong nonequilibrium linkage with rs1042838 (Val660Leu) in exon 4 and rs1042839 (His770His) in exon 5 of the PGR gene, forming the haplotype of the same name [10, 12]. Due to genetic heterogeneity, the presence of inferior forms of progesterone receptors in women can be a clinical problem. In addition to fertility problems, such women may theoretically respond differently to progesterone replacement therapy.

**Aim of the study** to determine the effect of the PROGINs variant of the PGR gene on the hormonal status and results of progesterone deficiency treatment in pregnant women at risk of preterm labor.

**Materials and methods.***Study groups*

The main group included 30 pregnant women with progesterone deficiency and the threat of preterm labor, and the comparison group included 30 randomly selected pregnant women with a normal (physiological) course of pregnancy. Pregnant women in the main group received standard therapy for progesterone deficiency, including progesterone preparations. Criteria for inclusion and exclusion of study participants are depicted in Figure 1.

Baseline clinical characteristics and the condition of their children were analyzed in pregnant women of both groups. Table 1 presents the baseline clinical characteristics of pregnant women, as well as the gestational age of newborns, their weight and height.

When comparing clinical parameters, significant differences were found in the age of the examined women.

Table 1

**Baseline characteristics of study groups**

Characteristic	Main group (n=30)	Comparison group (n=30)	Statistical differences
Average age, years	31.8±6.7	25.9±4.7	p=0.001
BMI before pregnancy, kg/m <sup>2</sup>	22.1±2.0	23.7±2.0	p=0.065
Gestational age of the newborn, weeks	36.8±2.3	39.4±0.9	p=0.0001
Conditions/diseases during pregnancy	Yes	14 (46.7%)	p=0.19
	No	16 (53.3%)	
The total number of pregnancies in the anamnesis	1 [0-2]	1 [0-1]	p=0.11
Number of live births	1 [0-2]	1 [0-1]	p=0.36
Extragenital pathology (before pregnancy)	Yes	23 (76.7%)	p=0.00001
	No	7 (23.3%)	
Weight of the newborn, g	2953.0±932.2	3405.5±413.9	p=0.027
Height of the newborn, cm	50.0±5.7	53.2±2.3	p=0.023

In the main group, women exhibited a notably higher average age and a significantly higher incidence of extragenital pathology. Women in the study group gave birth to newborns at an average gestational age of  $36.8 \pm 2.3$  weeks, with significantly lower weight and height than women in the comparison group.

This study conducted in accordance with the principles set forth in the Helsinki Declaration 2008. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of Bukovinian State Medical University (minutes No. 1 as of 09/15/2022) and all participants signed informed consent.

#### *Assessment of the hormonal status of pregnant women*

To assess the functional state of the hormonal function of the mother-placenta-fetus system in pregnant women, the concentrations of progesterone, estradiol, and placental lactogen were measured.

The quantitative assessment of the concentration of hormones in blood plasma was determined by the method of calorimetric enzyme-linked immunosorbent assay in the educational and scientific laboratory of Bukovinian State Medical University.

Hormone levels were determined using a competitive enzyme-linked immunosorbent colorimetric method. The following reagent kits were used: "Human PL (Placental Lactogen) ELISA Kit", "Progesterone ELISA", and "Estradiol ELISA". Hormone levels were assessed during both the early (25-28 weeks of pregnancy) and late (30-40 weeks of pregnancy) fetal periods, and in the comparison group, post-treatment measurements were taken accordingly.

#### *Molecular genetic studies*

Genomic DNA for molecular genetic studies was isolated from the peripheral blood of the subjects using the "Quick-DNA Miniprep Plus Kit" (Zymo Research, USA) according to the instructions.

The PROGINS variant of the PGR gene was identified using the allele-specific polymerase chain reaction method. The "DreamTaq Green PCR Master Mix" (Thermo Scientific) and specific oligonucleotide primers (Metabion, Germany) were used for PCR: 5'-TAT GAG CTA TTT GAG TAA AGC CT-3' and 5'-TTC TTG CTA AAT GTC TGT TTT AA-3' [13].

The amplification products were separated by electrophoresis in a 2% agarose gel (agarose from Cleaver Scientific, UK) with ethidium bromide as a dye. To estimate the size of the fragments, the molecular weight marker O'GeneRuler Low Range (Thermo Scientific, USA) was added, and the distribution of fragments in the gel was visualized using a transilluminator (Figure 2).

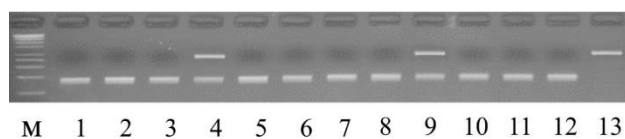


Fig. 2. Electrophoregram of amplified fragments of the PROGINS variant of the PGR gene. M – molecular weight marker; 1-3, 5-8, 10-12 – TIT1 genotype; 4, 9 – TIT2 genotype; 13 – T2T2 genotype

#### *Statistical analysis*

Descriptive, parametric, and nonparametric statistical methods were employed for data analysis using SPSS v.26. Quantitative parameters were expressed as mean  $\pm$  standard deviation, while pregnancy characteristics such as the number of pregnancies and live births were presented as median within the 25th and 75th percentiles. Categorical variables were represented as percentages. Differences in the distribution of categorical variables among study groups and subgroups were evaluated using  $\chi^2$  (or  $\chi^2$  with Yates' correction). Normal distribution of quantitative characteristics among pregnant women was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test, followed by ANOVA or Kruskal-Wallis test to determine the significance of differences. A significance level of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

#### **Results.** *Genetic risk of progesterone deficiency and preterm labor depending on the PROGINS variants of the PGR gene*

In the analysis of genotype frequencies concerning the PROGINS variant of the PGR gene among the groups of examined women (Table 2), a higher prevalence of T2T2 genotypes was observed among pregnant women in the main group, while T1T2 genotypes were more common in the comparison group. However, these differences were assessed as unreliable in the statistical analysis.

No genetic risk models for progesterone deficiency and preterm birth associated with the studied genetic factor were identified. Additionally, correlation analysis between the PGR gene variant and age or extragenital pathology revealed no significant associations. Consequently, the study continued within the comparison groups without excluding pregnant women from the main group based on factors such as overweight or obesity, extragenital pathology, or age exceeding 25 years.

#### *Hormonal status of pregnant women, including the assessment of indicators before and after treatment of progesterone deficiency in the main group*

In the main group of pregnant women, we determined the average levels of hormones before and after treatment and compared them with the average levels obtained for pregnant women in the comparison group (Table 3).

The average levels of hormones in the comparison group were within the range of reference values and corresponded to the gestational age.

A significant increase in the levels of progesterone, estradiol, and placental lactogen was observed in the examined pregnant women of the main group after treatment. It should be noted that in pregnant women after treatment, the levels of estradiol and placental lactogen were within the reference range and did not differ significantly from those of the comparison group. Despite the increase in the average progesterone level after treatment, the average progesterone level in the main group was low.

The hormone therapy used in pregnant women with threatened preterm labor and progesterone deficiency (in the main group) had a clinical effect – it prevented preterm labor in 76.6% of cases.

#### *The effect of the PROGINS variant of the PGR gene on*



Оригінальні дослідження

*hormone levels in the examined pregnant women, including the dynamics of indicators in the main group*

Taking into account the main objective of the study and the low average progesterone level in the main group after treatment, we analyzed the effect of the PROGINS variant of the PGR gene on hormone levels in the examined pregnant women (Table 4).

As can be seen from the data presented in the table, in the comparison group and the main group (before treatment), there was no significant effect of the PROGINS variant of the PGR gene on hormone levels.

At the same time, it is noteworthy that pregnant patients in the main group with the T2T2 genotype after progesterone treatment had significantly lower progesterone levels compared to patients with the T1T1 and T1T2 genotypes, indicating reduced effectiveness of progesterone deficiency treatment in pregnant women with

threatened miscarriage and risk of preterm birth in the presence of the T2T2 genotype.

*Association of the PROGINS variant of the PGR gene with gestational age of newborns*

It is well known that the hormonal status of a pregnant woman and the results of treatment of progesterone deficiency at risk of preterm birth determine the outcome of delivery and the condition of the newborn, including weight and growth parameters. Our study revealed a notable impact of the PROGINS variant of the PGR gene on delivery outcomes, particularly on the height and weight of newborns (see Table 5). Interestingly, among pregnant women in the main group, despite receiving standard treatment for progesterone deficiency and the risk of preterm labor, those with the T2T2 genotype delivered at a shorter gestational age.

Table 2

**Distribution of genotype frequencies by the PGR gene in the study groups**

Variant, genotype		Main group (n=30)	Comparison group (n=30)	Statistical differences
PROGINS	T1T1	21 (70.0%)	18 (60.0%)	p=0.48
	T1T2	7 (23.3%)	11 (36.7%)	
	T2T2	2 (6.7%)	1 (3.3%)	

Table 3

**Hormonal status of pregnant women**

Hormone	Main group (n=30)		Comparison group (n=30)	Statistical differences
	Before treatment	After treatment		
Progesterone, nmol/L	108.3±28.9	174.7±14.1	301.9±84.7	p<0.0001
Estradiol, nmol/L	27.1±7.2	65.1±17.0	66.7±16.4	p=0.89
Placental lactogen, mg/L	1.4±0.4	8.1±2.1	7.7±2.2	p=0.38

Table 4

**Hormonal status of pregnant women depending on PGR gene genotypes**

Study group	Hormone	T1T1 genotype	T1T2 genotype	T2T2 genotype	Statistical differences
Comparison group (n=30)	Progesterone, nmol/L	290.3±91.6	321.9±76.5	288.6	p=0.65
	Estradiol, nmol/L	63.0±16.7	72.7±15.5	66.6	p=0.39
	Placental lactogen, mg/L	7.4±2.4	8.3±2.0	7.4	p=0.65
Main group (n=30) (before treatment)	Progesterone, nmol/L	108.9±28.4	105.3±36.2	112.4±5.1	p=0.85
	Estradiol, nmol/L	27.2±7.1	26.3±9.1	28.1±1.3	p=0.85
	Placental lactogen, mg/L	1.4±0.4	1.3±0.5	1.4±0.1	p=0.85
Main group (n=30) (after treatment)	Progesterone, nmol/L	174.4±13.6	180.8±13.9	156.6±0.1	p=0.043
	Estradiol, nmol/L	65.3±17.0	63.6±20.6	67.4±3.1	p=0.85
	Placental lactogen, mg/L	8.2±2.1	8.0±2.6	8.4±0.4	p=0.85

Table 5

**Gestational age and weight-growth characteristics in newborns depending on maternal genotypes by PGR gene**

Study group	Characteristic	T1T1 genotype	T1T2 genotype	T2T2 genotype	Statistical differences
Comparison group (n=30)	Weight of the newborn, g	3445.8±349.7	3358.2±528.6	3200.0	p=0.82
	Height of the newborn, cm	53.4±1.9	52.9±2.9	52.0	p=0.56
	Gestational age, weeks	39.2±0.9	39.6±0.5	41.0	p=0.08
Main group (n=30)	Weight of the newborn, g	2977.1±986.3	3027.1±654.6	2410.0±1412.2	p=0.87
	Height of the newborn, cm	50.0±6.0	50.7±6.35	47.5±12.0	p=0.97
	Gestational age, weeks	36.8±2.1	37.4±1.3	32.8±4.1	p=0.048

Our findings indicate an association between the T2T2 genotype and a decrease in the gestational age of newborns during the treatment of progesterone deficiency in pregnant women following the standard regimen. Additionally, pregnant women in the main group with the T2T2 genotype showed a tendency to deliver infants with lower weight and height, although this difference was not significant.

Thus, the association of the T2T2 genotype with decreased effectiveness of progesterone deficiency treatment in pregnant women, leading to shortened gestation (preterm birth), was identified. Therefore, the presence of the T2T2 genotype in pregnant women with progesterone deficiency and the risk of preterm labor is a promising indicator of the ineffectiveness of standard treatment.

**Discussion.** In our study, we observed that pregnant women in the main group experiencing hormone level issues were generally older compared to those in the control group. This finding aligns with existing scientific literature, which highlights a woman's age as a contributing factor influencing hormone production during pregnancy [14,15]. However, upon conducting correlation analysis, we did not reveal any significant relationship between the studied gene variant and women's age, along with other clinical characteristics such as the presence of extragenital pathology. Consequently, these features of pregnant women in the main group did not exert any influence on the outcomes of genetic risk assessment.

The results of our study have shown that the T2T2 genotype is associated with ineffective treatment of progesterone deficiency and a corresponding reduction in the gestational age of newborns (preterm birth) among treated pregnant women.

Insufficiency of the hormonal response in pregnant women at risk of preterm labor is characterized by a decrease in the concentration of all hormones produced by the placenta. This presentation indicates the presence of severe long-term disorders within the fetoplacental system,

often culminating in placental insufficiency. To address such pathological conditions, progesterone drugs are commonly prescribed to pregnant women as a primary intervention. However, the efficacy of progesterone treatment in prolonging pregnancy remains uncertain, and the results of large-scale studies on the effectiveness of this type of drug in pregnant women with threatened premature birth/miscarriage are still controversial for unknown reasons [16]. Consequently, questions persist regarding the optimal dosage and administration routes of progesterone drugs [17]. Our findings directly highlight the necessity for such optimization in pregnant women with progesterone deficiency and a predisposition to preterm birth, accounting for genetic factors like the presence of the T2T2 genotype. It is worth noting that this study is preliminary and constrained by the limited number of patients included in genotyping and subsequent statistical analysis. Therefore, further large-scale research is required to explore the associations of the PROGINs variant of the PGR gene with the efficacy of progesterone treatment in reducing the risk of preterm birth.

Studies of the effect of the PROGINs variant of the PGR gene on hormone levels in pregnant women with progesterone deficiency are few, especially in the context of treatment. For example, the study by Mir et al. identified a significant association between the PROGINs haplotype and lower serum progesterone levels [18]. Meanwhile, our study demonstrated for the first time that the presence of the PROGINs variant of the PGR gene is associated with lower efficacy of progesterone-based medical correction in pregnant women at risk of preterm labor. The obtained results confirm the findings of the study by Romano et al. where they determined the functional characteristics of the PROGINs variant using various *in vitro* approaches [10]. It should be noted that this result has an extraordinary potential for use in medical practice, which will allow us to identify a group of patients resistant to standard corrective drug therapy among pregnant women with threatened

## Оригінальні дослідження

preterm labor at the diagnostic stage.

In our study, we identified the association of the PROGINS variant of the PGR gene with a shortened gestation period in newborns. Similar results were obtained by other research groups. For example, Ehn et al. proved that the presence of variants of the PGR gene (including PROGINS) in the mother can provoke preterm birth [19]. A study by Tiwari et al. indicated that the presence of the PROGINS variant is a genetic risk factor associated with a tendency to preterm birth, negative pregnancy outcome, and low birth weight [7]. It should be noted that some studies have refuted this claim, finding no significant relationship between the presence of the PROGINS variant in the mother and the risk of preterm birth [20,21,22], which may be due to population genetic differences, and this should be taken into account when planning further large-scale work in this area.

Further exploration into the significant correlations identified in this study will serve as the foundation for the implementation of personalized approaches to address and overcome this medical problem.

**Conclusions.** The results of our study showed the associations between the PROGINS variant of the PGR gene and the inefficacy of progesterone deficiency treatment in pregnant women at risk of preterm birth and shortened gestation.

**Prospects for further research.** Further research into the significant patterns we have identified—specifically, the association of the PROGINS variant of the PGR gene with treatment inefficacy in cases of progesterone deficiency in pregnant women at risk of preterm labor and shortened gestational duration—will form the basis for implementing personalized approaches to address this prevailing medical issue.

## References

1. Heazell AE, Hayes DJ, Whitworth M, Takwoingi Y, Bayliss SE, Davenport C. Biochemical tests of placental function versus ultrasound assessment of fetal size for stillbirth and small-for-gestational-age infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5(5):CD012245. doi: 10.1002/14651858.CD012245.pub2.
2. Wan J, Hu Z, Zeng K, Yin Y, Zhao M, Chen M, et al. The reduction in circulating levels of estrogen and progesterone in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018;11:18-25. doi: 10.1016/j.preghy.2017.12.003.
3. Li M, Song Y, Rawal S, Hinkle SN, Zhu Y, Tekola-Ayele F, et al. Plasma Prolactin and Progesterone Levels and the Risk of Gestational Diabetes: A Prospective and Longitudinal Study in a Multiracial Cohort. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:83. doi: 10.3389/fendo.2020.00083.
4. De Sousa SM, Hardy TS, Scott HS, Torpy DJ. Genetic Testing in Endocrinology. *Clin Biochem Rev.* 2018;39(1):17-28.
5. Ehn NL, Cooper ME, Orr K, Shi M, Johnson MK, Caprau D, et al. Evaluation of fetal and maternal genetic variation in the progesterone receptor gene for contributions to preterm birth. *Pediatr Res.* 2007;62(5):630-5. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181567bfc.
6. Kadivnik M, Kralik K, Muller-Vranješ A, Vučemišević-Jurić V, Šijanović S, Wagner J. Progesterone receptor genetic variants in pregnant women and fetuses as possible predictors of spontaneous premature birth: A preliminary case-control study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(5):1099-109. doi: 10.1111/jog.15194.
7. Tiwari D, Bose PD, Das S, Das CR, Datta R, Bose S. MTHFR (C677T) polymorphism and PR (PROGINS) mutation as genetic factors for preterm delivery, fetal death and low birth weight: A Northeast Indian population based study. *Meta Gene.* 2015;3:31-42. doi: 10.1016/j.mgene.2014.12.002.
8. Li J, Hong X, Mesiano S, Muglia LJ, Wang X, Snyder M, et al. Natural Selection Has Differentiated the Progesterone Receptor among Human Populations. *Am J Hum Genet.* 2018;103(1):45-57. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.05.009.
9. 1000 Genomes Project datam [Internet] [cited 2024 Apr 1]. Available from: [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=11:101062181-101063181;v=rs1042838;vdb=variation;vf=165261854](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=11:101062181-101063181;v=rs1042838;vdb=variation;vf=165261854).
10. Romano A, Delvoux B, Fischer DC, Groothuis P. The PROGINS polymorphism of the human progesterone receptor diminishes the response to progesterone. *J Mol Endocrinol.* 2007;38(1-2):331-50. doi: 10.1677/jme.1.02170.
11. Rowe SM, Coughlan SJ, McKenna NJ, Garrett E, Kieback DG, Carney DN, et al. Ovarian carcinoma-associated TaqI restriction fragment length polymorphism in intron G of the progesterone receptor gene is due to an Alu sequence insertion. *Cancer Res.* 1995;55(13):2743-45.
12. Vang A, Salem K, Fowler AM. Progesterone Receptor Gene Polymorphisms and Breast Cancer Risk. *Endocrinology.* 2023;164(4):bqad020. doi: 10.1210/endo/bqad020.
13. Toprak M, Ates O, Ozsoy AZ, Bozkurt N, Sezer Sondas S, Cakmak B, et al. Analysis of estrogen and progesterone receptor gene polymorphisms in leiomyoma. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(3):e22704. doi: 10.1002/jcla.22704.
14. Ku CW, Zhang X, Zhang VR, Allen JC, Tan NS, Østbye T, et al. Gestational age-specific normative values and determinants of serum progesterone through the first trimester of pregnancy. *Sci Rep.* 2021;11(1):4161. doi: 10.1038/s41598-021-83805-w.
15. Lee B, Park TC, Lee HJ. Maternal age and serum concentration of human chorionic gonadotropin in early pregnancy: influence of gonadotropin-releasing hormone. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(4):443-44. doi: 10.1111/aogs.12573.
16. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Aug;223(2):167-76. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
17. Shehata H, Elfituri A, Doumouchsis SK, Zini ME, Ali A, Jan H, et al. FIGO Good Practice Recommendations on the use of progesterone in the management of recurrent first-trimester miscarriage. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;161(Suppl.1):3-16. doi: 10.1002/ijgo.14717.
18. Mir R, Altayar MA, Hamadi A, Tayeb FJ, Saeedi NH, Jalal MM, et al. Molecular determination of progesterone receptor's PROGINS allele (Alu insertion) and its association with the predisposition and susceptibility to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Mamm Genome.* 2022;33(3):508-16. doi: 10.1007/s00335-021-09941-w.
19. Ehn NL, Cooper ME, Orr K, Shi M, Johnson MK, Caprau D, et al. Evaluation of fetal and maternal genetic variation in the progesterone receptor gene for contributions to preterm birth. *Pediatr Res.* 2007;62(5):630-35. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181567bfc.
20. Oliveira TA, da Cunha DR, Policastro A, Traina E, Gomes MT, Cordioli E. The progesterone receptor gene polymorphism as factor of risk for the preterm delivery. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33(6):271-75. Portuguese.
21. Diaz-Cueto L, Dominguez-Lopez P, Cantillo-Cabarcas J, Perez-Figueroa G, Arechavaleta-Velasco M, Arechavaleta-Velasco F. Progesterone receptor gene polymorphisms are not associated with preterm birth in a Hispanic population. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;103(2):153-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2008.06.008.

---

---

**Original research**

22. Boron DG, Kurzawinska G, Szpera-Gozdziewicz A, Drews K, Malewski Z, Kozłowska-Wytyk M, et al. Genetic variants of progesterone receptor in etiology of preterm delivery. *Ginekol Pol.* 2022;93(11):930-36. doi: 10.5603/GP.a2022.0032.

**Відомості про авторів**

**Токар Петро Юрійович** – аспірант, асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5862-4532>.

**Information about the author**

**Tokar Petro Yuriyovych** – postgraduate student, Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

*Надійшла до редакції 12.07.24*  
*Рецензент – проф. Давиденко І.С.*  
*© П.Ю. Токар, 2024*

## **ІМУННІ ПОРУШЕННЯ ПРИ АУТОІМУННОМУ ГЕПАТИТІ: РОЛЬ АУТОАНТИТІД, T-REG КЛІТИН ТА НОВІТНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ**

**Ф.В. Гладких**

Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділ променевої патології та паліативної медицини, м. Харків, Україна;  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, м. Харків, Україна

**Ключові слова:** аутоіммунні захворювання, аутоіммунний гепатит, клітини Купфера, аутоантитіла до печінкових мікросомальних антитіл, мезенхімальні стовбурові клітини.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 76-82.

**DOI:** 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.13

**E-mail:**  
fedir.hladkykh@gmail.com

**Резюме. Вступ.** Печінка є важливим імунологічним толерогенним органом з унікальною здатністю створювати ефективні імунні відповіді проти гепатотропних патогенів, з одного боку, і підтримувати місцеву та системну імунну толерантність до власних і чужорідних антигенів, з іншого. Аутоіммунний гепатит (АІГ) – це імуноопосередковане запальне захворювання печінки, спричинене втратою толерантності до власних антигенів гепатоцитів, що призводить до аутоіммунного ураження печінки.

**Мета** – узагальнити сучасні відомості про імунопатогенез АІГ за даними відкритих джерел інформації.

**Матеріал і методи.** Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar, у яких висвітлювались відомості про імунопатогенез АІГ. Пошук джерел літератури проводили за ключовими словами: аутоіммунні захворювання, аутоіммунний гепатит, клітини Купфера, аутоантитіла до печінкових мікросомальних антитіл, мезенхімальні стовбурові клітини.

**Результати.** Імунна регуляція печінки здійснюється за допомогою унікальних популяцій клітин, таких як T-reg, клітини Купфера та NK-клітини, які взаємодіють для підтримання імунної толерантності та регуляції запалення. Дефіцит або дисфункція T-reg, а також активація Th17-клітин, сприяють розвитку запальних процесів та аутоіммунного пошкодження печінки. Кількісний і якісний склад імунних клітин у печінці помітно відрізняється від вторинних лімфоїдних органів, таких як лімфатичні вузли, селезінка або периферична кров. Співвідношення CD8<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> (3,5:1) печінкових T-клітин є протилежним порівняно зі співвідношенням 1:2 для CD8<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> клітин, виявлених у периферичній крові, лімфатичних вузлах та селезінці.

**Висновки.** Аутоіммунний гепатит є складним захворюванням з багатогранним імунопатогенезом. Терапія на основі T-reg та МСК, показує обнадійливі результати в клінічних дослідженнях, проте для стабільного покращення лікування необхідні подальші дослідження, які дозволять оптимізувати ці методи та забезпечити їх безпечно та ефективно використання.

---

## **IMMUNE DYSREGULATION IN AUTOIMMUNE HEPATITIS: THE ROLE OF AUTOANTIBODIES, T-REG CELLS, AND NOVEL THERAPEUTIC APPROACHES**

**F.V. Hladkykh**

**Key words:** autoimmune diseases, autoimmune hepatitis, Kupffer cells, autoantibodies to liver microsomal antibodies, mesenchymal stem cells.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 3 (111). P. 76-82.

**Resume. Introduction.** The liver is a crucial immunological tolerogenic organ with a unique ability to generate effective immune responses against hepatotropic pathogens while maintaining both local and systemic immune tolerance to self and foreign antigens. Autoimmune hepatitis (AIH) is an immune-mediated inflammatory liver disease caused by the loss of tolerance to liver-specific antigens, leading to autoimmune liver damage.

**Aim** – to summarize current knowledge on the immunopathogenesis of AIH based on information from open sources.

**Material and methods.** The selection of publications was conducted using databases such as PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar, which covered information on the immunopathogenesis of AIH. Literature search was performed using keywords:

*autoimmune diseases, autoimmune hepatitis, Kupffer cells, autoantibodies to liver microsomal antibodies, and mesenchymal stem cells.*

**Research results.** *Liver immune regulation is mediated by unique cell populations, including T-reg cells, Kupffer cells, and NK cells, which interact to maintain immune tolerance and regulate inflammation. Deficiency or dysfunction of T-reg cells, along with the activation of Th17 cells, contribute to the development of inflammatory processes and autoimmune liver damage. The quantitative and qualitative composition of immune cells in the liver differs significantly from that in secondary lymphoid organs, such as lymph nodes, spleen, or peripheral blood. The CD8+/CD4+ ratio (3.5:1) of liver T cells contrasts with the 1:2 ratio observed in peripheral blood, lymph nodes, and spleen.*

**Conclusions.** *AIH is a complex disease with a multifaceted immunopathogenesis. T-reg and MSC-based therapies show promising results in clinical trials; however, further research is needed to optimize these methods and ensure their safe and effective application.*

**Вступ.** Печінка є важливим імунологічним толерогенним органом з унікальною здатністю створювати ефективні імунні відповіді проти гепатотропних патогенів, з одного боку, і підтримувати місцеву та системну імунну толерантність до власних і чужорідних антигенів, з іншого. Незважаючи на сильні периферичні та центральні толерогенні механізми, втрата толерантності може виникнути при аутоімунних захворюваннях печінки [1]. Аутоімунні захворювання печінки, такі як аутоімунний гепатит (АІГ), первинний біліарний холангіт, первинний склерозивний холангіт та пов'язаний з IgG4 холангіт, є хронічними запальними захворюваннями печінки з аутоімунним фоном [2].

АІГ – це імуноопосередковане запальне захворювання печінки, спричинене втратою толерантності до власних антигенів гепатоцитів, що призводить до аутоімунного ураження печінки. АІГ характеризується гіпергаммаглобулінемією, наявністю циркулюючих аутоантитіл, ознаками гепатиту при гістологічному дослідженні печінки та демонструє ефективність імуносупресивної терапії. Передбачуваним механізмом розвитку АІГ вважається взаємодія між генетичною схильністю, пусковими факторами навколишнього середовища та недостатністю нативної імунної системи [2, 5].

Захворюваність на АІГ зростає у всьому світі [6]. Показники захворюваності та поширеності АІГ у світі становлять 1,37 (95% довірчий інтервал (ДІ): 0,95–1,80) та 17,4 (95% ДІ: 12,0–22,9) на 100 тис. осіб відповідно. Сукупна річна захворюваність на АІГ для населення Азії, Європи та Америки становить 1,3 (95% ДІ: 0,4–2,2), 1,4 (95% ДІ: 1,1–1,6) та 1,0 (95% ДІ: 0,4–1,6) на 100 тис. осіб відповідно. Сукупна поширеність для азіатського, європейського та американського населення становить 13,0 (95% ДІ: 2,1–23,9), 19,4 (95% ДІ: 15,6–23,2) та 22,8 (95% ДІ: 13,5–59,1) на 100 тис. осіб відповідно. Вищі показники захворюваності та поширеності спостерігалися у жінок, ніж у чоловіків, і вищий рівень поширеності спостерігався у літніх людей, ніж у молодих осіб [6].

На жаль, характерної клінічної картини цього захворювання немає, що ускладнює його

розпізнавання [7]. Перше спостереження АІГ датується 1940 р., коли було відзначено хронічний гепатит з високим вмістом білків у сироватці крові у жінок [8]. У 1956 р. Mackay I.R. та співав. описали захворювання печінки, яке було визначено як «люпоїдний гепатит» [9]. Пізніше від цієї назви відмовилися та замінили на АІГ, оскільки стало зрозуміло, що червоний вовчак є окремою клінічною формою, яка рідко співіснує з АІГ у одного пацієнта [10].

**Обґрунтування дослідження.** Механізми, що лежать в основі патогенезу АІГ, до кінця не з'ясовані, хоча з'являється все більше доказів того, що молекулярна мімікрія та посилена презентація аутоантигену залучені до індукції аутоімунної відповіді, що призводить до активації аутореактивних лімфоцитів [1].

На імунну функцію печінки сильно впливає її ексклюзивна анатомія та її клітинний склад [1]. Печінка містить як звичайні, такі як дендритні клітини (ДК), В-клітини та макрофаги (клітини Купфера), так і нетрадиційні антигенпрезентуючі клітини (АПК), включаючи клітини синусоїдного ендотелію печінки, зірчасті клітини печінки та гепатоцити, які поглинають антигени, обробляють і представляють їх CD4+ та CD8+ Т-клітинам за допомогою канонічних та неканонічних механізмів, що призводить до ініціації та посилення імунних відповідей або індукції імунної толерантності [11]. Крім того, міжклітинний перенос основних пептидних комплексів гістосумісності (*major histocompatibility complex* – МНС) через трогоцитоз і позаклітинні везикули може надати будь-якій клітині особливості АПК, хоча і з різними результатами. При аутоімунному ураженні печінки після презентації власного антигену АПК печінки активуються різні типи імунних клітин, таких як Th0, Th1 та Th2 CD4+ Т-клітини, Th17-клітини, цитотоксичні CD8+ Т-клітини, регуляторні Т-клітини (T-reg), натуральні кілери (НК-клітини) та В-клітини разом із вивільненням цитокінів, включаючи інтерферон (IFN)- $\gamma$ , трансформуючий фактор росту- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), інтерлейкін (ІЛ)-10, ІЛ-21, ІЛ-2 та аутоантитіла [1, 11].

Відповідно до аутоантитіл, виявлених під час

## Наукові огляди

діагностики, можна ідентифікувати дві підгрупи АІГ: АІГ I типу (АІГ-1), що визначається наявністю антинуклеарних антитіл (ANA) та/або антитіл до гладких м'язів (SMA) та АІГ II типу (АІГ-2), пов'язаний з позитивною реакцією на аутоантигена до печінкових/ниркових мікросомальних антитіл типу 1 (анти-LKM-1) або антитіл до цитозолу печінки типу 1 (анти-LC1) [1, 4].

**Мета роботи** - узагальнити сучасні відомості про імунопатогенез аутоімунного гепатиту за даними відкритих джерел інформації.

**Матеріал і методи.** Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), Clinical Key Elsevier (https://www.clinicalkey.com), Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/), eBook Business Collection (https://www.ebsco.com/) та Google Scholar (https://scholar.google.com/), у яких висвітлювались відомості про імунопатогенез аутоімунного гепатиту. На першому етапі проводили пошук джерел літератури за ключовими словами: аутоімунні захворювання, аутоімунний гепатит, клітини Купфера, аутоантигена до печінкових мікросомальних антитіл, мезенхімальні стовбурові клітини. На другому етапі вивчалися резюме статей та виключалися публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень. Критеріями включення публікацій до вибірки, яка підлягала контент-аналізу, були наступні: 1) висвітлення сучасних відомостей щодо імунопатогенезу аутоімунного гепатиту; 2) відповідність досліджень ключовим засадам доказової медицини; 3) відкритий доступ до повнотекстової статті.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Імунна регуляція в печінці значною мірою контролюється унікальними популяціями класичних, а також нетипових АПК, які можуть реагувати просторово-часово регульованим способом, що дозволяє точно налаштувати модуляцію місцевої та системної толерантності та імунітету [11]. До числа нетипових АПК відносять клітини Купфера, синусоїдальних ендотеліальних клітин печінки, зірчастих клітин печінки та навіть гепатоцити, які експресують лише низькі рівні МНС-II та коstimулюючі молекули в стабільному стані печінкового середовища [12].

Кількісний і якісний склад імунних клітин у печінці помітно відрізняється від вторинних лімфоїдних органів, таких як лімфатичні вузли, селезінка або периферична кров [13]. Співвідношення CD8+/CD4+ (3,5:1) печінкових Т-клітин є протилежним порівняно зі співвідношенням 1:2 для CD8+/CD4+ клітин, виявлених у периферичній крові, лімфатичних вузлах та селезінці. Існує підвищена частка CD3+ CD4+ CD8+ і CD3+ CD4- CD8- Т-клітин у печінці, 15% Т-клітин експресують  $\gamma\delta$ -TCR (рецептор Т-клітин, порівняно з 2,7% у селезінці). До 50% лімфоцитів, що знаходяться в печінці, представлені NK [14].

У печінці більшість ДК демонструють незрілий фенотип, який, на відміну від ДК у вторинних лімфоїдних органах, індукує толерогенне відхилення, а не імунітет, що супроводжується високою секрецією ІЛ-10 і низькою ІЛ-12. ІЛ-10, який також виробляється клітинами Купфера та T-reg, відіграє ключову роль у контролі запалення печінки: дефіцит або виснаження ІЛ-10 посилює імуноопосередковане пошкодження печінки та скасовує індукцію толерантності [13].

Вважається, що імунна відповідь при АІГ ініціюється презентацією аутоантигенних пептидів Т-клітинному рецептору (TCR) некомпітованих Т-хелперних (Th0) лімфоцитів у межах молекули антигену тканинної сумісності (*human leucocyte antigens* – HLA) II класу (HLA-II) АПК або в регіонарних лімфатичних вузлах, або в самій печінці (рис. 1).

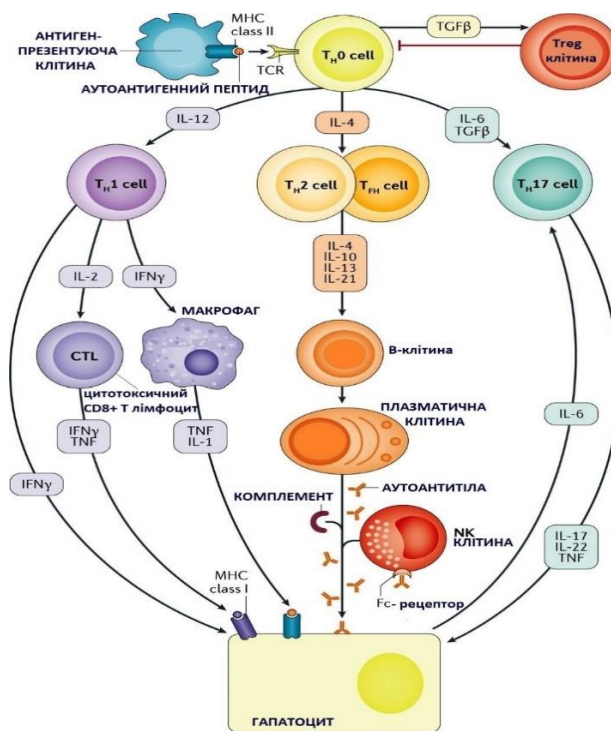


Рис. 1 Шляхи аутоімунної атаки гепатоцитів при АІГ (адаптовано за [12])

Активовані Th0-клітини диференціюються в клітини Th1 або Th2 за наявності ІЛ-12 або ІЛ-4 відповідно до природи антигену. Це запускає каскад імунних реакцій, що визначаються цитокінами, які вони виробляють. Клітини Th1 секретують ІЛ-2 та ІФН- $\gamma$ , цитокіни, які стимулюють цитотоксичні Т-лімфоцити (CTL), посилюють експресію молекул HLA I класу, індукують експресію молекул HLA II класу на клітинах печінки та активують макрофаги. Макрофаг вивільняє ІЛ-1 та фактор некрозу пухлини (TNF) [12, 14, 15].

Клітини Th2 секретують переважно ІЛ-4, ІЛ-13 та ІЛ-21 і стимулюють вироблення аутоантитіл В-лімфоцитами, які дозрівають у плазматичні клітини (табл. 1).



Таблиця 1

## Антитіла при АІГ (адаптовано за [1])

Аутоантитіла	Цільовий антиген	Тип АІГ	Частота
Антинуклеарні антитіла (ANA)	Хроматин, гістони, центріомери, двоємірна ДНК (double-stranded DNA), одноємірна ДНК (single-stranded DNA), циклін А, рибонуклеопротеїн	АІГ-1	50–70%
Антитіла до гладких м'язів (SMA)	Філаментний актин (F-actin), актин, тубулін, проміжні філаменти	АІГ-1	50%
Антитіла до печінково-ниркових мікросом типу 1 (Anti-LKM-1)	Цитохром P450D6	АІГ-2	85%
Антитіла до печінково-ниркових мікросом типу 3 (Anti-LKM-3)	Уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза	АІГ-2	рідко
Антитіла до розчинного печінкового антигену/печінково-підшлункової залози (Anti-SLA/LP)	О-фосфосеринний тРНК: селенокістеїновий тРНК синтаза (SepSecS)	АІГ-1, АІГ-2	10–20%
Перинуклеарні антитіла до цитоплазми нейтрофілів (p-ANCA)	Різні цитоплазматичні антигени	АІГ-1	36–50%
Антитіла до цитозолу печінки типу 1 (Anti-LC-1)	Формілотрансферазна циклодеаміназа	АІГ-2	30%
Антитіла до рецептора асіалоглікопротеїну (Anti-ASGP-R)	Asialoglycoprotein receptor	АІГ-1, АІГ-2	24–82%

T-reg клітини походять від Th0 за наявності TGF- $\beta$ . Якщо T-reg є дефектними за кількістю та/або функціями, руйнування гепатоцитів є наслідком залучення пошкоджуючих ефекторних механізмів, включаючи CTL, цитокіни, що вивільняються Th1 та активованим макрофагом. Активація комплементу або адгезія NK-клітин до вкритих аутоантитілами гепатоцитів відбувається через їх Fc-рецептори [4, 14].

Клітини Th17 продукують запальні цитокіни IL-17, IL-22 та TNF і походять від клітин Th0 за наявності TGF- $\beta$  та IL-6. Гепатоцит вивільняє IL-6, який додатково стимулює Th17 [4, 14].

**Участь Th 17**, який секретує прозапальні цитокіни IL-17, IL-22 та TNF $\alpha$  і сприяє секреції IL-6 гепатоцитами, була досліджена зовсім нещодавно. У дослідженні Zhao L. та співав. [16] встановлено, що кількість IL-17-позитивних клітин, ідентифікованих за допомогою імуногістохімії, була вищою в запальному інфільтраті печінки при АІГ порівняно з пацієнтами з хронічним гепатитом В при зіставній легкій біохімічній та гістологічній активності захворювання.

Втрата толерантності до власних антигенів, пов'язана з дисфункцією T-reg та є центральною в патогенезі АІГ [16]. T-reg становлять 5–10% циркулюючих T-клітин CD4+ і конститутивно експресують поверхневий маркер CD25, який є субодніцею рецептора IL-2- $\alpha$ , і не мають експресії CD127, ланцюга  $\alpha$  рецептора IL-7. T-reg відіграють центральну роль у підтримці імунної толерантності та були широко вивчені при АІГ, надаючи переконливі докази функціональних та чисельних порушень у

цьому стані [14, 18].

У пацієнтів з АІГ як I, так і II типів кількість T-reg є зниженою, і це зменшення є більш очевидним при діагностиці та під час рецидивів, ніж під час медикаментозної ремісії [18]. Відсоток T-reg обернено корелює з маркерами активності захворювання, тобто титрами аутоантитіл проти розчинного печінкового антигену (SLA – *soluble liver antigen*) та печінково-ниркового мікросомального антитіла типу 1 (LKM1 – *liver kidney microsomal antibody type 1*), що свідчить про те, що знижені числа T-reg сприяють аутоімунітету, зосередженому на печінці [19].

Крім того, T-reg від пацієнтів з АІГ на момент встановлення діагнозу менш здатні контролювати проліферацію ефекторних клітин CD4 і CD8 порівняно з T-reg, виділеними від пацієнтів з АІГ під час ремісії захворювання або від здорових добровольців [20]. Через зв'язування галектину-9, що експресується T-reg, індукуються загибель ефекторних клітин [21].

Таким чином CD8+ T-клітини, Th17-клітини, Th22-клітини і Th1-клітини сприяють запальному ураженню печінки при АІГ (рис. 2: пунктирні лінії). Перераховані клітини пригнічуються T-reg клітинами. Синусоїдальні ендотеліальні клітини печінки та NK-клітини сприяють активності T-reg, тоді як гемопоетичні стовбурові клітини можуть стимулювати супресивну дію T-reg при АІГ (див. рис. 2).

При АІГ CD39+ T-reg (CD39 є маркером високоактивних і супресивних T-reg) зменшується в кількості, вони не гідролізують належним чином прозапальні нуклеотиди та не контролюють ефективно

## Наукові огляди

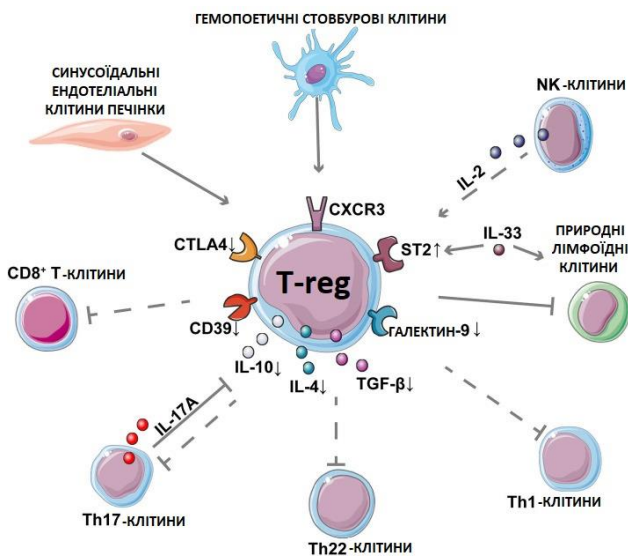


Рис. 2 Взаємодія між T-reg та іншими клітинами при АІГ (адаптовано за [22])

Примітка.

1. Пунктирними лініями позначено інгібуючий вплив. Типе закінчення лінії вказують на прямий вплив або взаємодію між T-reg та іншими клітинами або молекулами.
2. CXCR3 – chemokine receptor type 3 / хемокіновий рецептор типу 3; ST2 – suppressor of tumorigenicity 2 / супресор пухлиногенності 2 (рецептор); CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 / цитотоксичний T-лімфоцитарний антиген 4 (рецептор).

продукцію ІЛ-17 ефекторними T-клітинами. CD39+ T-reg виявляють пластичність і стають нестабільними в запальному середовищі, що свідчить про те, що порушення імунорегуляції при АІГ є результатом не тільки порушення кількості та функції T-reg, але й переходу T-reg в ефекторні клітини (див. рис. 2) [14, 23].

Крім того, повідомляється, що T-reg у пацієнтів з АІГ не здатні регулювати проліферацію CD8+ T-клітин і вироблення цитокінів, що може сприяти ініціації пошкодження апи АІГ [22].

Залучення петлі диференціювання Th2-клітин до АІГ підтверджується наявністю плазматичних клітин у пошкодженій печінці та циркулюючих аутоантитіл, що є ключовою ознакою АІГ, де вони діють як діагностичні та класифікаційні маркери. Примітно, що аутоантитіла можуть завдати шкоди самі по собі через опосередковану антитілами цитотоксичність і активацію комплементу [24].

Печінкові NK-клітини залишаються резидентними в печінці та, як і NKT-клітини, активуються ІЛ-12/ІЛ-18, стаючи цитотоксичними та виробляючи IFN- $\gamma$ . NK-клітини прямо чи опосередковано взаємодіють з печінковими АПК, такими як клітини Купфера та ДК, для контролю імунної регуляції печінки [11, 25]. Клітини Купфера мають вирішальне значення для підтримки NK-опосередкованої толерантності в печінці, оскільки вони є основними продуцентами ІЛ-10 і TLR-індукованого вивільнення ІЛ-18. З одного

боку, ІЛ-10 пригнічує активацію NK-клітин і підтримує їх гіпореактивний стан, тоді як ІЛ-18 потенційно стимулює активність NK-клітин, особливо коли рівні ІЛ-10 низькі [26].

На сьогоднішній день більшість пацієнтів з АІГ, які лікуються класичними методами лікування, демонструють довгострокову повну відповідь на лікування, але залишаються на довічній імуносупресивній терапії. Близько 10–20% пацієнтів не відповідають на терапію та демонструють прогресування захворювання до цирозу та термінальної стадії захворювання печінки [14].

Терапевтичне застосування поліклональних T-reg наразі є варіантом лікування АІГ-1. Триваюче відкрите клінічне дослідження NCT01988506 вивчає застосування низькодозової терапії ІЛ-2 для посилення функцій T-reg при аутоімунних і запальних захворюваннях, включаючи АІГ. Попередні результати продемонстрували, що розмноження та активація T-reg без ефекторної активації T-клітин має хорошу переносимість [27]. Експерименти *in vitro* показали можливість генерувати антиген-специфічні T-reg у пацієнтів з АІГ-2, які здатні пригнічувати цитотоксичну активність CD8+ T-клітин [28]. Тим не менш, необхідні подальші дослідження для підтримки стабільного та функціонального фенотипу T-reg у запальному мікрооточенні печінки [1].

Багатообіцяючим підходом до лікування захворювань печінки в останні роки стає терапія на основі мезенхімальних стовбурових/стромальних клітин (МСК) через низку переваг імунomodulaції, антифіброзних ефектів і диференціації МСК до гепатоцитів [29]. Так, Lu F.B. та співав. (2019 р.) [30] встановили, що отримані з МСК екзосоми можуть ефективно доставляти мікроРНК-223-3р для регулювання запальних і протизапальних цитокінів та підвищення співвідношення T-reg/Th17 шляхом пригнічення активації STAT3 при експериментальному АІГ. Ці дані вказують на те, що терапія екзосомами, що секретуються МСК, ефективна при лікуванні АІГ [29].

**Висновки.** Аутоімунний гепатит є складним захворюванням з багатогранним імунопатогенезом, який залучає численні імунні механізми та клітини. Імунна регуляція печінки здійснюється за допомогою унікальних популяцій клітин, таких як T-reg, клітини Купфера та NK-клітини, які взаємодіють для підтримання імунної толерантності та регуляції запалення. Дефіцит або дисфункція T-reg, а також активація Th17-клітин, сприяють розвитку запальних процесів та аутоімунного пошкодження печінки.

Ефективне лікування АІГ є викликом, оскільки у значної частини пацієнтів спостерігається стійкість до традиційної терапії. Нові підходи, такі як терапія на основі T-reg та МСК, показують обнадійливі результати в клінічних дослідженнях. Однак для стабільного покращення лікування необхідні подальші дослідження, які дозволять оптимізувати ці методи та забезпечити їх безпечно та ефективно використання.

**References**

1. Fasano R, Malerba E, Prete M, Solimando AG, Buonavoglia A, Silvestri N, et al. Impact of antigen presentation mechanisms on immune response in autoimmune hepatitis. *Front Immunol.* 2022;12:814155. doi: 10.3389/fimmu.2021.814155.
2. Christen U, Hintermann E. Animal models for autoimmune hepatitis: are current models good enough? *Front Immunol.* 2022;13:898615. doi: 10.3389/fimmu.2022.898615.
3. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol.* 2021;27(1):58-69. doi: 10.3350/cmh.2020.0189.
4. Poddighe D, Maulenkul T, Zhubanova G, Akhmaltdinova L, Dossybayeva K. Natural Killer T (NKT) Cells in autoimmune hepatitis: current evidence from basic and clinical research. *Cells.* 2023;12(24):2854. doi: 10.3390/cells12242854.
5. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18017. doi: 10.1038/nrdp.2018.17.
6. Mroskowiak A, Suleja A, Stec M, Kuczmik W, Migacz M, Holecki M. Autoimmune hepatitis-challenging diagnosis. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(7):896. doi: 10.3390/medicina58070896.
7. Lv T, Li M, Zeng N, Zhang J, Li S, Chen S, et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(10):1676-84. doi: 10.1111/jgh.14746.
8. Mackay IR. Historical reflections on autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(21):3292-300. doi: 10.3748/wjg.14.3292.
9. Mackay IR, Cowling DC, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet.* 1956;271(6957):1323-6. doi: 10.1016/s0140-6736(56)91483-0.
10. Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1965;124(2):767-80. doi: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb19000.x.
11. Horst AK, Neumann K, Diehl L, Tiegs G. Modulation of liver tolerance by conventional and nonconventional antigen-presenting cells and regulatory immune cells. *Cellular & Molecular Immunology.* 2016;13(3):277-92. doi: 10.1038/cmi.2015.112.
12. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18017. doi: 10.1038/nrdp.2018.17.
13. Thomson AW, Knolle PA. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(11):753-66. doi: 10.1038/nri2858.
14. Parker GA, Picut CA. Immune functioning in non lymphoid organs: the liver. *Toxicologic Pathology.* 2012;40(2):237-47. doi: 10.1177/0192623311428475.
15. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Cellular & Molecular Immunology.* 2022;19(2):158-76. doi: 10.1038/s41423-021-00768-8.
16. Zhao L, Tang Y, You Z, Wang Q, Liang S, Han X, et al. Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression. *PLoS One.* 2011;6(4):e18909. doi: 10.1371/journal.pone.0018909.
17. Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Regulatory T cells in autoimmune hepatitis: an updated overview. *J Autoimmun.* 2021;119:102619. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102619.
18. Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, Tanaka A, Ichiyama K, Ohkura N. Regulatory T Cells and Human Disease. *Annual Review of Immunology.* 2020;38:541-66. doi: 10.1146/annurev-immunol-042718-041717.
19. Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *J Hepatol.* 2004;41(1):31-7. doi: 10.1016/j.jhep.2004.03.008.
20. Liberal R, Grant CR, Holder BS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. The impaired immune regulation of autoimmune hepatitis is linked to a defective galectin-9/tim-3 pathway. *Hepatology.* 2012;56(2):677-86. doi: 10.1002/hep.25682.
21. Liberal R, Grant CR, Holder BS, Cardone J, Martinez-Llordella M, Ma Y, et al. In autoimmune hepatitis type 1 or the autoimmune hepatitis-sclerosing cholangitis variant defective regulatory T-cell responsiveness to IL-2 results in low IL-10 production and impaired suppression. *Hepatology.* 2015;62(3):863-75. doi: 10.1002/hep.27884.
22. Wang H, Feng X, Yan W, Tian D. Regulatory T Cells in autoimmune hepatitis: unveiling their roles in mouse models and patients. *Front Immunol.* 2020;11:575572. doi: 10.3389/fimmu.2020.575572.
23. Grant CR, Liberal R, Holder BS, Cardone J, Ma Y, Robson SC, et al. Dysfunctional CD39(POS) regulatory T cells and aberrant control of T-helper type 17 cells in autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2014;59(3):1007-15. doi: 10.1002/hep.26583.
24. Liberal R, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(6):653-64. doi: 10.1016/j.bpg.2011.09.009.
25. Krueger PD, Lassen MG, Qiao H, Hahn YS. Regulation of NK cell repertoire and function in the liver. *Crit Rev Immunol.* 2011;31(1):43-52. doi: 10.1615/critrevimmunol.v31.i1.40.
26. Notas G, Kisseleva T, Brenner D. NK and NKT cells in liver injury and fibrosis. *Clin Immunol.* 2009;130(1):16-26. doi: 10.1016/j.clim.2008.08.008.
27. Rosenzwajg M, Lorenzon R, Cacoub P, Pham HP, Pitoiset F, El Soufi K, et al. Immunological and clinical effects of low-dose interleukin-2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):209-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214229.
28. Longhi MS, Hussain MJ, Kwok WW, Mieli-Vergani G, Ma Y, Vergani D. Autoantigen-specific regulatory T cells, a potential tool for immune-tolerance reconstitution in type-2 autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2011;53(2):536-47. doi: 10.1002/hep.24039.
29. He C, Yang Y, Zheng K, Chen Y, Liu S, Li Y, et al. Mesenchymal stem cell-based treatment in autoimmune liver diseases: underlying roles, advantages and challenges. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:2040622321993442. doi: 10.1177/2040622321993442.
30. Lu FB, Chen DZ, Chen L, Hu ED, Wu JL, Li H, et al. Attenuation of experimental autoimmune hepatitis in mice with bone mesenchymal stem cell-derived exosomes carrying microRNA-223-3p. *Mol Cells.* 2019;42(12):906-18. doi: 10.14348/molcells.2019.2283.

**Відомості про авторів**

**Гладких Федір Володимирович** – д-р філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, Scopus: [www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226085532](http://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226085532),

Оригінальні дослідження

---

---

Web of Science: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/1507258>

**Information about the authors**

**Нладкыkh Fedir Volodymyrovych** – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty "Medicine", Doctoral student (Doctor of Sciences) of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Senior Research Fellow at the Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine, State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, Scopus: [www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226085532](http://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226085532),

Web of Science: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/1507258>

*Надійшла до редакції 15.07.24*

*Рецензент – проф. Федів О.І.*

*© Ф.В. Гладких, 2024*

**ІСТОРИЯ ТА ЗДОБУТКИ КАФЕДРИ ОРТОПЕДИЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ (ДО 80 – РІЧЧЯ БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ)****О.Б. Беліков, О.І. Рошчук, Н.І. Белікова, В.П. Гавалешко, Я.Р. Караван, М.М. Сорохан***Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна*

**Ключові слова:** кафедра ортопедичної стоматології, навчально-методична робота, наукова робота, лікувальна робота.

**Резюме.** У статті описано становлення та особливості організації роботи кафедри ортопедичної стоматології як самостійного структурного підрозділу Буковинського державного медичного університету. Проведено детальний аналіз кадрового потенціалу, особливостей проведення навчального та лікувального процесів, наукових здобутків. Стаття присвячується 80-річчю БДМУ.

*Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 83-87.*

**DOI:** 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.14

**E-mail:** belikov@bsmu.edu.ua

**HISTORY AND ACHIEVEMENTS OF THE DEPARTMENT OF PROSTHETIC DENTISTRY (TO THE 80th ANNIVERSARY OF BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY)****O.B. Belikov, O.I. Roshchuk, N.I. Belikova, V.P. Havaleshko, Ya.R. Karavan, M.M. Sorokhan**

**Key words:** Department of Prosthetic Dentistry, educational and methodical work, scientific work, medical work.

**Resume.** The article describes the formation and peculiarities of the organization of the Department of Prosthetic Dentistry as an independent structural unit of the Bukovinian State Medical University. A detailed analysis of personnel potential, features of educational and medical processes, and scientific achievements was carried out. The article is dedicated to the 80th Anniversary of BSMU.

*Bukovinian Medical Herald.*

2024. V. 28, № 3 (111). P. 83-87.

**Вступ.** Новим поштовхом для розвитку різних напрямків стоматології на Буковині, зокрема ортопедичної, став 2006 рік, коли на базі медичного факультету № 1 Буковинського державного медичного університету розпочали підготовку студентів за напрямком «Стоматологія». А вже 26 серпня 2008 року наказом по БДМУ № 03-О створено стоматологічний факультет [1].

Кафедра ортопедичної стоматології Буковинського державного медичного університету є правонаступницею кафедри терапевтичної та ортопедичної стоматології, що була організована і почала працювати з вересня 2008 року, фактично розпочавши роботу новоствореного стоматологічного факультету. Очільником кафедри став лікар-стоматолог-ортопед, відомий в Україні спеціаліст зі щелепно-лицевої ортопедії, доктор медичних наук, доцент Беліков Олександр Борисович. У 2008-2009 н.р.

проводилось викладання двох дисциплін з ортопедичного напрямку: пропедевтики ортопедичної стоматології на другому курсі, а також ортопедичної стоматології на третьому курсі стоматологічного факультету. Вагомий педагогічний досвід дозволив професору Белікову О.Б. за короткий час організувати навчальну, наукову та лікувальну роботу.

Основною навчальною базою кафедри терапевтичної та ортопедичної стоматології слугували відремонтовані навчальні приміщення за адресою: вул. Суворова, 2 у поліклініці Чернівецького військового госпіталю. Крім того, базою кафедри був фантомний клас у госпіталі ветеранів війни (вул. Фастівська, 20). Кафедра потребувала розширення, тож за ініціативи ректорату та керівництва краю почався ремонт будівлі, що знаходиться на вул. Марка Вовчка, 2. Новий навчально-лікувальний стоматологічний корпус БДМУ було урочисто відкрито 22 серпня 2011 року.

Також у 2011 році там створено сучасний лікувально-консультативний стоматологічний центр, що став основою для майбутньої Університетської клініки [2].

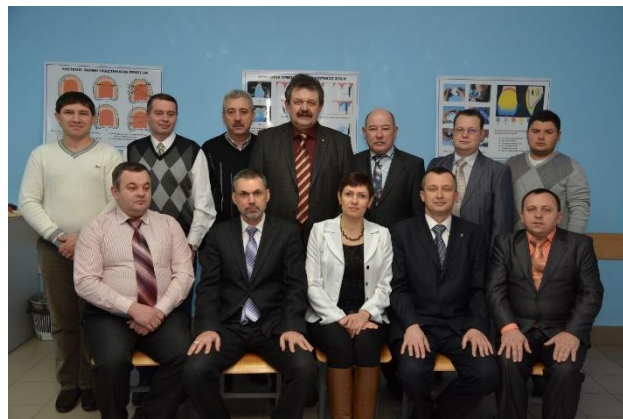
За період роботи кафедри терапевтичної та ортопедичної стоматології захищено три кандидатських дисертації (Касянюк М.В., Струк В.І, Дорубець А.Д.), заплановані до виконання три кандидатські дисертації (Ватаманюк М.М., Ішков М.О., Караван Я.Р.) та докторська дисертація доцента Левандовського Р.А. Видано одну монографію, три навчальні та навчально-методичні посібники, опубліковано 22 статті в провідних журналах, ліцензованих ВАК України, 1 – за кордоном, 30 тез, одержано 3 деклараційні патенти України на винахід, 1 нововведення внесене до Галузевого реєстру нововведень, та виконано 15 доповідей на науково-практичних конференціях, симпозиумах, з'їздах, у тому числі за кордоном.



*Рис. 1. Колектив кафедри терапевтичної та ортопедичної стоматології (2008 – 2012 рр.).*

У різні періоди роботи кафедри терапевтичної та ортопедичної стоматології у колективі працювали чудові фахівці та педагоги: головний лікар КМП «Міська стоматологічна поліклініка» канд.мед.наук Струк Володимир Іванович, головний лікар КП «Обласна консультативна стоматологічна поліклініка» Сандуляк В'ячеслав Назарович, лікарі-стоматологи: канд.мед.наук Мойсеєнко Ірина Миколаївна, Цибульський Сергій Вікторович, Кукунов Костянтин Олександрович, Никоряк Галина Іванівна, а також нині покійні Шановський Анатолій Миколайович та Косенко Ольга Львівна.

Наказ ректора № 07-О від 30 серпня 2012 року «Про реорганізацію кафедри терапевтичної та ортопедичної стоматології» почав процес розділення кафедри терапевтичної та ортопедичної стоматології відповідно у кафедру терапевтичної та кафедру ортопедичної стоматології [3]. У вересні 2012 року кафедра ортопедичної стоматології розпочала новий навчальний рік під керівництвом проф. Белікова О.Б. Першим вагомим здобутком кафедри ортопедичної



*Рис. 2. Колектив кафедри ортопедичної стоматології (2012 – 2015 рр.).*

стоматології стала науково-практична конференція з міжнародною участю «Злоякісні пухлини голови та шиї. Сучасні методи реабілітації», яку кафедра провела 1-2 листопада 2012 року у палаці «Академічний» разом із кафедрою онкології та медичної радіології БДМУ. З вітальним словом виступили проректор з наукової роботи та міжнародних зв'язків БДМУ, завідувач кафедри онкології та медичної радіології професор Івашук О.І., головний лікар Чернівецького обласного клінічного онкологічного центру Гонца А.О. [4].

Першому для представлення доповіді надали слово угорському професору Gyorgy Szabo (кафедра щелепно-лицевої хірургії, Університет Земмельвейса, м. Будапешт, Угорщина). У рамках запланованих заходів конференції він також прочитав лекцію для лікарів-стоматологів та студентів стоматологічного факультету 2 листопада.

У конференції взяли участь понад сто провідних науковців та практичних лікарів з 15 медичних закладів онкологічного профілю, а також два закордонних представники з Угорщини та Литви. Обговорювалися актуальні питання онкологічних захворювань голови та шиї, новітні методи оперативного втручання та питання післяопераційної реабілітації пацієнтів. Інноваційною стала онлайн-трансляція наукового форуму, завдяки чому до конференції змогли доєднатися понад 400 учасників з усіх куточків України, а також із-за кордону [4].

Професор Беліков О.Б. заснував наукову школу з ортопедичної стоматології, періопатології та імплантології. У 2011-2015 рр. успішно виконана планова науково-дослідна робота кафедри на тему «Нові підходи до діагностики, лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань різного генезу у мешканців Карпатського регіону України» (науковий керівник: д-р мед.наук, професор Беліков О.Б.). За період виконання НДР кафедри захищено докторську дисертацію (Левандовський Р.А.), дві кандидатські дисертації (Гавалешко В.П., Караван Я.Р.) та 4 магістерських науково-кваліфікаційні роботи. Опубліковано 222 наукових праці, із них 1 монографія, 102 статті в наукових



## Сторінки історії



*Рис. 3. Професор Георг Сабо під час пленарної доповіді 01.11.2012*

фахових виданнях, 104 тези у матеріалах науково-практичних конференцій, отримано 14 патентів на корисну модель, 5 інформаційних листів, 10 нововведень, видано 3 методичні рекомендації.

Основні наукові положення відображені в матеріалах конференцій, конгресів, з'їздів, доповідалися та обговорювалися на 11 науково-практичних конференціях (у т.ч. 2 – за кордоном) [5].

У 2012 році на базі стоматологічного навчального корпусу БДМУ за адресою вул. М. Вовчка, 2 створено навчально-лікувальний центр «Університетська клініка», який очолив асистент кафедри ортопедичної стоматології Максимів О.О. Усі викладачі кафедри беруть активну участь у лікувально-консультативній роботі центру. 11 квітня 2019 року відбулося урочисте відкриття Центру симуляційної медицини та інноваційних технологій БДМУ за адресою вул. Руська, 87, де НЛЦ «Університетська клініка» отримала нову базу [6].

Протягом 2016 – 2020 рр. виконана друга науково-дослідна робота кафедри ортопедичної стоматології «Мультидисциплінарний підхід до діагностики, лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань зі збереженням регенеративних властивостей тканин і відновлення протетичних властивостей анатомічних структур у мешканців

Північної Буковини» (науковий керівник: д-р мед.наук, професор Беліков О.Б.). За період виконання НДР кафедри захищено дві кандидатські дисертації (Максимів О.О., Рощук О.І.). Опубліковано 145 праць: 8 монографій; 96 статей, з яких 40 за кордоном (з них 14 – у журналах, які входять до БД Scopus, WoS), 54 тези (з них – 14 за кордоном); 1 нововведення в Реєстрі галузевих нововведень МОЗ України; 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я України. Виконано 33 доповіді на наукових форумах різних рівнів, у тому числі 15 за кордоном [7].



*Рис. 4. Колектив кафедри ортопедичної стоматології (2016 – 2019 рр.)*

З 2021 року по теперішній час виконується третя планова науково-дослідна робота кафедри на тему «Етіопатогенетичні аспекти реабілітації основних стоматологічних захворювань щелепно-лицевої ділянки» (номер державної реєстрації 0121U109997; термін виконання: лютий 2021 р. – грудень 2025 р.). У рамках виконання цієї роботи захищено дві науково-кваліфікаційні роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії (Ясінський М.М., Сорохан М.М.). Видано 5 монографій, опубліковано 27 статей, у тому числі 8 у наукометричних виданнях Scopus та Web of Science, 43 тези, виконано 33 доповіді на наукових форумах різних рівнів, отримано 4 патенти на корисну модель. Виконується 1 докторська дисертація доцента Касянюка М.В.

14-15 березня 2024 року кафедра провела унікальну в Україні фахову школу на тему «Проблемні питання складного щелепно-лицевого протезування. Шляхи їх вирішення. Сучасні погляди», що об'єднала лекторів та слухачів з усієї України.

У різні роки на кафедрі ортопедичної стоматології працювали: канд. мед. наук Дорубець Андрій Дмитрович, Ватаманюк Микола Михайлович, Манюх Христіна Юріївна, Науменко Катерина Євгенівна, Алай Яна Станіславівна, д-р філософії Ясінський Микола Миколайович, д-р. мед. н., доцент Левандовський Роман Адамович [2].

На сьогоднішній день усі викладачі кафедри відповідають Ліцензійним умовам провадження освітньої діяльності закладів освіти, виконуючи 5 і більше пунктів. 87,5 % викладачів мають вищу



лікарську категорію. 50% викладачів кафедри склали іспит з англійської мови (FCE чи Aptis) і отримали сертифікат, який підтверджує достатньо високий рівень володіння іноземною мовою (B2 чи C). Викладачі постійно працюють над підвищенням своєї професійної лікарської та педагогічної майстерності.

Кафедра здійснює підготовку магістрів та докторів філософії за спеціальністю «Стоматологія», а також післядипломну підготовку лікарів-інтернів за спеціальністю «Стоматологія» та лікарів-стоматологів за спеціальністю «Ортопедична стоматологія». На кафедрі викладаються такі навчальні дисципліни: «Пропедевтика ортопедичної стоматології», «Ортопедична стоматологія», «Навчальна практика з ортопедичної стоматології з основами сучасного повного знімного протезування», курс за вибором «Матеріалознавство в ортопедичній стоматології».

Ще з 2010 року кафедра використовує можливості сервера дистанційного навчання «Moodle», створивши якісні електронні навчальні курси для здобувачів. Саме вони допомогли підтримувати рівень якості освітнього процесу, коли БДМУ був змушений перейти на дистанційне навчання у 2020 році через пандемію COVID-19, а також у 2022 році після оголошення воєнного стану в Україні. Кафедра постійно впроваджує інноваційні технології в навчальний процес (метод мозкового штурму, професійну рольову гру, метод PRES, кейс-метод, дискусію тощо), сприяє створенню студентоцентрованого освітнього середовища, відпрацювання зі студентами симуляційних сценаріїв та практичних навичок з використанням усіх можливостей нашої матеріально-технічної бази [8]. За час існування кафедри видано 7 навчальних посібників, 6 навчально-методичних посібників та 1 словник.

У 2012 році на кафедрі створено студентський науковий гурток для студентів, які бажають поглиблено вивчати сучасні напрямки розвитку ортопедичної стоматології та долучатися до наукової роботи кафедри.

Куратори кафедри ортопедичної стоматології дотримуються плану виховної роботи кафедри, сприяючи національно-патріотичному, морально-етичному, художньо-естетичному, правовому, економічному та екологічному вихованню студентів. Усі викладачі кафедри під час проведення занять прищеплюють здобувачам почуття гідності, поняття академічної доброчесності, інтернаціоналізму,



*Рис. 5. Практичне завдання на засіданні студентського наукового гуртка*

патріотизму, етики та деонтології, сприяють формуванню соціальних навичок, вкрай важливих для майбутнього лікаря-стоматолога.

Щорічно викладачі кафедри організують благодійну акцію, приурочену святу Святого Миколая, відвідуючи разом із студентами нужденних дітей Буковини. Також активно долучаються до благодій, зініційованих БДМУ, наприклад, «Єднаємося в допомозі ЗСУ» у лютому 2023 р., «Захистимо тих, хто захищає нас» у квітні 2024 р. з плетіння маскувальних сіток та костюмів для ЗСУ у палаці Академічний.

Отже, за 16 років існування кафедри здійснювалася якісна підготовка лікарів-стоматологів на до- та післядипломному рівнях. Захищено 1 докторську дисертацію, 10 кандидатських дисертацій та 4 магістерські науково-кваліфікаційні роботи, зrealізовано багато планів. Дякуємо БДМУ, його керівництву за можливість працювати та розвиватися у стінах рідного закладу освіти. Вітаємо з 80-річчям, бажаємо розвитку та процвітання!

#### Список літератури

1. Бойчук ТМ, Годованець ОІ. Розвиток стоматології дитячого віку в стінах Буковинського державного медичного університету. Буковинський медичний вісник. 2020;24(2):196-200. DOI: 10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.63.
2. Історія кафедри ортопедичної стоматології [Інтернет]. [цитовано 2024 Сер 26]. Доступно: <http://surl.li/poefcf>.
3. Мазур ІП, Павленко ОВ, Скрипник ІЛ, редактори. Українська наукова стоматологічна школа: історичні нариси. Кропивницький: Поліум; 2020. 122 с.
4. У БДМУ розпочала роботу науково-практична конференція присвячена проблемам злоякісних пухлин голови та шиї та сучасним методам реабілітації [Інтернет]. 2012 [цитовано 2024 Сер 26]. Доступно: <https://www.bsmu.edu.ua/news/381-u-bdmu-rozpochala-robotu-naukovo-praktichna-konferentsiya-prisvyachena-problemam-zloyakisnih-puhlin-golovi-ta-shii-ta-suchasnim-metodam-reabilitatsii/>.
5. Беліков ОБ, керівник роботи. Нові підходи до діагностики, лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань різного генезу у мешканців Карпатського регіону України: звіт про НДР (заклоч.). Чернівці; 2015. 254 с.

## Сторінки історії

6. НЛЦ «Університетська клініка» [Інтернет]. [цитовано 2024 Сер 28]. Доступно: <https://www.bsmu.edu.ua/meditsina/nlts-universitetska-klinika/>

7. Беліков ОБ, керівник роботи. Мультидисциплінарний підхід до діагностики, лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань зі збереженням регенеративних властивостей тканин і відновлення протетичних властивостей анатомічних структур у мешканців Північної Буковини: звіт про НДР (заключ.). Чернівці; 2020. 335 с.

8. Гавалешко ВП, Рошук ОІ. Підвищення якості викладання ортопедичної стоматології з використанням інноваційних технологій. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(1):138-43. DOI: 10.24061/1727-0847.23.1.2024.19.

### References

1. Boichuk TM, Hodovanets' OI. Rozvytok stomatolohii dytiachoho viku v stinakh Bukovyns'koho derzhavnoho medychnoho universytetu [Development of pediatric dentistry within the walls of the Bukovyna State Medical University]. Bukovyns'kyi medychnyi visnyk. 2020;24(2):196-200. DOI: 10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.63. (in Ukrainian).

2. Istoriiia kafedry ortopedychnoi stomatolohii [History of the Department of Orthopedic Dentistry] [Internet] [cited 2024 Aug 26]. Available from: <http://surl.li/poefcf>. (in Ukrainian).

3. Mazur IP, Pavlenko OV, Skrypnyk IL, editors. Ukrains'ka naukova stomatolohichna shkola: istorychni narysy [Ukrainian scientific dental school: historical essays]. Kropyvnytskyi: Polium; 2020. 122 p. (in Ukrainian).

4. U BDMU rozpochala robotu naukovo-praktychna konferentsiia prysviachena problemam zloiakysnykh pukhlyn holovy ta shyi ta suchasnym metodam reabilitatsii [A scientific and practical conference devoted to the problems of malignant tumors of the head and neck and modern methods of rehabilitation has started at BSMU] [Internet]. 2012 [cited 2024 Aug 26]. Available from: <https://www.bsmu.edu.ua/news/381-u-bdmu-rozpochala-robotu-naukovo-praktychna-konferentsiya-prisvyachena-problemam-zloyakisnih-pukhlyn-golovi-ta-shii-ta-suchasnim-metodam-reabilitatsii>. (in Ukrainian).

5. Bielikov OB, supervisor. Novi pidkhody do diahnozyky, likuvannia ta profilaktyky osnovnykh stomatolohichnykh zakhvoriuvan' riznoho genezu u meshkantsiv Karpats'koho rehionu Ukrainy: zvit pro NDR (zakliuch.) [New approaches to diagnosis, treatment and prevention of major dental diseases of various genesis in residents of the Carpathian region of Ukraine: a report on the NDR (conclusion)]. Chernivtsi; 2015. 254 p. (in Ukrainian).

6. NLTs «Universytets'ka klinika» [NLC "University Clinic"] [Internet]. [cited 2024 Aug 28]. Available from: <https://www.bsmu.edu.ua/meditsina/nlts-universitetska-klinika/> (in Ukrainian).

7. Bielikov OB, supervisor. Mul'tydystryplinaryi pidkhid do diahnozyky, likuvannia ta profilaktyky osnovnykh stomatolohichnykh zakhvoriuvan' zi zberezheniam reheneratyvnykh vlastyvostei tkanyn i vidnovlennia protetychnykh vlastyvostei anatomichnykh struktur u meshkantsiv Pivnichnoi Bukovyny: zvit pro NDR (zakliuch.) [A multidisciplinary approach to the diagnosis, treatment and prevention of major dental diseases with preservation of regenerative properties of tissues and restoration of prosthetic properties of anatomical structures in residents of Northern Bukovyna: report on NDR (conclusion)]. Chernivtsi; 2020. 335 p. (in Ukrainian).

8. Havaleshko VP, Roschuk OI. Pidvyschennia yakosti vykladannia ortopedychnoi stomatolohii z vykorystanniam innovatsiinykh tekhnolohii [Improving the quality of teaching orthopedic dentistry using innovative technologies]. Klinichna anatomiiia ta operatyvna khirurgiia. 2024;23(1):138-43. DOI: 10.24061/1727-0847.23.1.2024.19. (in Ukrainian).

### Відомості про авторів

**Беліков О.Б.** – д-р мед. наук, завідувач кафедри ортопедичної стоматології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

**Рошук О.І.** – канд. мед. наук, доцент закладу вищої освіти кафедри ортопедичної стоматології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

**Белікова Н.І.** – канд. мед. наук, доцент закладу вищої освіти кафедри ортопедичної стоматології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

**Гавалешко В.П.** – канд. мед. наук, доцент закладу вищої освіти кафедри ортопедичної стоматології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

**Караван Я.Р.** – канд. мед. наук, асистент кафедри ортопедичної стоматології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

**Сорохан М.М.** – д-р філософії, асистент кафедри ортопедичної стоматології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

### Information about authors

**Belikov O.B.** - Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Prosthetic Dentistry of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

**Roshchuk O.I.** - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the institution of higher education of the Department of Prosthetic Dentistry of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

**Belikova N.I.** - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the institution of higher education of the Department of Prosthetic Dentistry of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

**Havaleshko V.P.** - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the institution of higher education of the Department of Prosthetic Dentistry of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

**Karavan Ya.R.** - Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Prosthetic Dentistry of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

**Sorokhan M.M.** - PhD, Assistant of the Department of Prosthetic Dentistry of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

## ДО 130-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ПРОФЕСОРА, ДОКТОРА МЕДИЧНИХ НАУК, ФУНДАТОРА НАУКОВОЇ ШКОЛИ ЕМБРІОТОПОГРАФІЇ МИКОЛИ ГЕРВАСІЙОВИЧА ТУРКЕВИЧА

В.В. Кривецький, Д.В. Проняєв, І.І. Кривецька

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

DOI: 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.15



У 2024 році, в ювілейний рік для Буковинського державного медичного університету, кафедра анатомії людини буде святкувати разом із 80-річчям університету 130-річчя видатного вченого-морфолога Туркевича Миколу Гервасійовича – фундатора ембріологічної школи Буковини. Його ім'я носить кафедра анатомії людини Буковинського державного медичного університету.

Туркевич Микола Гервасійович народився 8 жовтня 1894 року (рис. 1.) за старим стилем в селі Лотеніка, Холмської губернії. Зараз це територія сучасної Польщі. Про це свідчить запис у метричній книзі св. Успенської церкви, підписаний вельми поважними особами: управляючим державним майном Родомської, Келецької, Люблінської і Сходлецької губерній Василевським М.І. і бабусею новонародженого Іваненко Є.С.

Батько Миколу Гервасійовича, Гервасій Павлович, походив з багатодітної сім'ї. Дітей було десятеро. Микола Гервасійович згадував, що коли він з братами приїжджав гостювати до дідуся, то дітей збиралася така купа, що тільки бабуся Камілія Тимофіївна знала кого як звать і хто чий, а Павло Миколайович тільки запитував: “Ти чий?”. Стіл завжди був накритий і весь час хтось їв, одні закінчували - інші тільки починали.

Гервасій Павлович отримав вищу освіту, про що свідчить документ, датований 20 жовтня 1889 року. У ньому зазначено, що селянин Туркевич Г.П. закінчив повний курс Петрівської землеробської академії за спеціальністю лісне господарство. Це був красивий, мовчазний чоловік. На всіх фотографіях, що збереглися в сімейному архіві, він стриманий і лише на одній, на березі моря, посміхається. Помер у 1934 році у м. Самарканді.

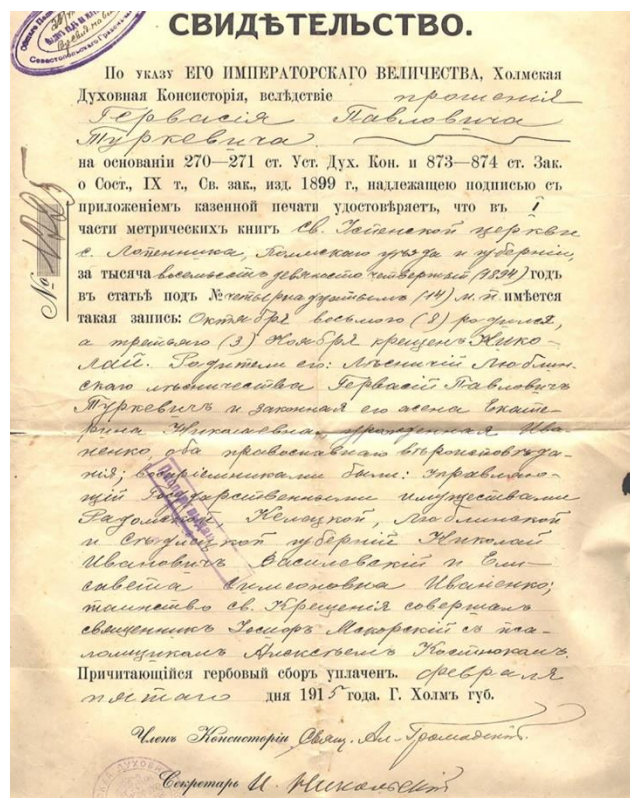


Рис. 1. Свідоцтво про народження

Мати Миколу Гервасійовича (рис.2.), Катерина Миколаївна, походила з родовитої, освіченої сім'ї. У її батька, Миколу Захаровича Іваненка, була велика садиба і чимало землі. Він і його дружина, Єлизавета Семенівна Синакевич, багато коштів витрачали на те, щоб всі їх діти здобули добру, за тим часом, освіту. Вона закінчила вищі жіночі курси. Катерина Миколаївна грала на фортепіано, малювала олією, вишивала, шила, писала кулінарні книжки, знала французьку і польську мови.



## Сторінки історії



*Рис. 2. Микола Гервасійович з мамою*

І батько і мама Миколи Гервасійовича були зовні дуже привабливими особами. Вони одружилися в 1890 році і тільки смерть розлучила їх у 1936 році. У них народилося шестеро дітей: Борис, Микола, Анатолій, Юрій, Олександр і Ніна. Борис Гервасійович став видатним вченим-анатомом, Анатолій, Юрій і Олександр загинули під час громадянської війни, а Ніна померла від іспанки, коли їй виповнилося 15 років.

Ріс Микола Гервасійович серед мальовничої природи. Через все життя проніс він любов до тварин, риболовлі і природи. Вчитися почав у Холмській гімназії, де захоплювався біологією, фізикою, старанно вивчав мови. Вже тоді, у гімназії, він проявив здібності до малювання. Спочатку олівцем робив замальовки своїх викладачів. Мало хто з нас може похвалитися, що пам'ятає своїх учителів, а тут є зображення всіх, хто викладав у Миколи Гервасійовича. Потім він став писати олією і аквареллю. Його картини збереглися дотепер. Виготовляв також дерев'яні скульптури. Одночасно він почав займатися спеціальною фізкультурою за популярною на той час методикою. Збереглися його записи про обміри тіла, як дані контролю впливу фізичних вправ. Останній запис зроблено в листопаді 1915 року: зріст 175 см, вага 165 фунтів, об'єм грудної клітки 90 см.

У 1916 році, йдучи стопами старшого брата Бориса, він вступає до медичного факультету Донського університету. З першого курсу прийшло до Миколи Гервасійовича захоплення анатомією. Під керівництвом завідувача кафедри анатомії професора Яцури К.З., який був автором двох підручників з анатомії людини, Микола Гервасійович досяг великих

успіхів у оволодінні цією наукою. Починаючи з IV курсу, студент М.Г. Туркевич залучався до викладання нормальної анатомії, аж до закінчення університету. Тут він познайомився зі своєю майбутньою дружиною Розою Рувимівною Соркіною (рис. 3). Вона була дуже вродливою жінкою. Донька багатого єврея-міщанина, народилася і виросла в м. Бобруйську, закінчила гімназію в м. Тарту, проходила жіночі медичні курси у Відні. Її родичі, зі старовинними родинними устоями, не дозволяли вийти заміж за православного. Роза Рувимівна зробила свій вибір і одружилася з Миколою Гервасійовичем 13 жовтня 1920 року. Батько, Рувим Нохімович, так і не вибачив її, не запросив додому, ніколи не бачив свого зятя. Тільки мати, Мера Соломонівна, потай листувалася з донькою на ідиш.



*Рис. 3 дружиною Розою Рувимівною Соркіною*

Молода сім'я часто голодувала, часи були важкі. Заробляли кошти чергуваннями біля ліжка тяжкохворих. Надавали допомогу населенню навколишніх сіл, де виникали епідемії тифу і поліомієліту. Але здоров'я похитнулося і після закінчення університету Микола Гервасійович відхиляє запропоноване працевлаштування на кафедрі і веде дружину на південь, в Азербайджан. Тут у високогірних селах Тауз, Куці, Халдан вони були єдиними лікарями. Микола Гервасійович виконує хірургічні втручання (видалення катаракти, ампутації кінцівок), займається терапією і неврологією. З теплотою згадував він ті роки, простоту пацієнтів і повагу до нього, як до лікаря. Тут, у Куцах, 24 квітня 1923 року народилася їх донька, Людмила Миколаївна, а через рік, у 1925 році, сім'я перебирається в м. Житомир, де Туркевич М.Г. створює й очолює електроводолікарню. Вона існує і сьогодні і носить ім'я свого засновника.

Старший брат Борис Гервасійович, також анатом, працював у Мінську і коли вирішив переїхати до Самарканда, то порекомендував Миколу Гервасійовича на посаду асистента кафедри анатомії людини. З 1931 року починається стрімкий науковий ріст Миколи Гервасійовича. Його науковим керівником стає Сергій Іванович Лебодкін. Тут він

знайомиться і починає працювати з такими відомими вченими, як академік Д.М. Голуб і академік Латвійської академії наук П.Я. Герке. Всього впродовж двох років працювали вони разом, але розум, працьовитість, чарівність, гумор, інтелігентність цих людей здружили їх на все життя. Микола Гервасійович викладає, друкує наукові статті. “С.І. Лебьодкін, Д.М. Голуб, П.Я. Герке, Н.Г. Туркевич, Н.А. Журавицька склали ядро школи ембріологів. На ембріональному матеріалі ссавців і людини ними розроблялась проблема рекапітуляції” – згадує у своїй праці “Загальна ембріологія людини” П.Я. Герке.

За цей період була фактично закінчена робота над кандидатською дисертацією. Її матеріали викладені в низці статей, які опубліковані в німецьких наукових журналах. Про цей період роботи під керівництвом С.І. Лебьодкіна написав П.Я. Герке у своїй статті “Наукова спадщина С.І.Лебьодкіна”. Микола Гервасійович виконав низку цінних наукових досліджень, присвячених розвитку мозку, які неодноразово друкувалися в морфологічній літературі. За сукупністю наукових праць Туркевичу М.Г. присуджено науковий ступінь кандидата медичних наук.

Його брат, Борис Гервасійович Туркевич на той час очолював кафедру нормальної анатомії в Узбецькому державному університеті в м. Самарканді і коли звільнилася посада доцента, він запросив Миколу Гервасійовича переїхати до м. Самарканда, що він і зробив. Спочатку працював на кафедрі нормальної, а потім топографічної анатомії, паралельно продовжуючи займатися розробкою питань еволюційної ембріології. Виходить ціла низка фундаментальних статей в Німеччині і в працях УзДУ. Особливу увагу було приділено вивченню структурно-функціональної організації субкомісурального органа стінки IV шлуночка, який, припускалося, брав участь у нейроендокринній регуляції. Вивчаючи “епіфізарну ділянку покрівлі проміжного мозку людини”, Туркевич М.Г. у 1933 році вперше зробив опис нової анатомічної структури – прекомісурального органа.

У 1934 році С.І. Лебьодкін очолює відділ морфології людини Інституту ім. П.Ф. Лесгафта, Це вчений, анатом, перу якого належить витончена формула анатомії: “Ріжете ножом – розсікайте думкою”. Він запрошує в 1935 році Туркевича М.Г. на посаду старшого наукового співробітника цього інституту. З вересня 1936 року М.Г. Туркевича переводять на посаду доцента кафедри анатомії 3-го Ленінградського медичного інституту, де він починає займатися викладацькою діяльністю. За досить короткий відрізок часу з’являються фундаментальні статті з морфології циркумвентрикулярної системи мозку ссавців і людини. Серед них “Розвиток водопроводу мозку у людини” (1935), “Ядра водопроводу мозку у людини” (1936), “Розвиток водопроводу мозку у зародків бика” (1936), “Анатомічна будова водопроводу мозку (Сільвія) у людини” (1936), “Особливості будови епендимы водопроводу мозку у дикобраза” (1937).

Наприкінці 1936 року, після переходу С.І.

Лебьодкіна на роботу в педагогічний інститут відділ морфології очолює Микола Гервасійович. 27 жовтня 1937 року він блискуче захистив докторську дисертацію “Розвиток епіфізарної ділянки покрівлі проміжного мозку у людини і деяких ссавців”.

У 1938–1940 роках був призваний до лав армії, тому на деякий час перериває наукову діяльність. Після комісування з армії його перевели на посаду доцента кафедри анатомії людини Військово-морської медичної академії, яку очолював видатний анатом Б.О. Долго-Сабуров. Ось як він пише про Туркевича М.Г.: “я повинен характеризувати М.Г. Туркевича, як висококваліфікованого спеціаліста в анатомії, який має низку цікавих оригінальних наукових праць по ембріології головного мозку. Маючи дар педагога, він добре вів практичні заняття і цікаво читав лекції, які завжди викликали жвавий інтерес у студентів. Потрібно відмітити його талант у виготовленні різноманітних анатомічних і ембріологічних моделей та муляжів для музею, а також із навчальною ціллю, з метою полегшення засвоєння студентами тяжких розділів анатомії людини”.

Все закінчилося 5 жовтня 1943 року... Арешт, безпідставне звинувачення у шпигунстві, відоме “Ленінградське діло”. Його засудили до 10 років ув’язнення з наступним безтерміновим засланням. Він мало розповідав про знущання і негаразди. Згадував тільки людей, світочів інтелігенції, з якими він познайомився в таборі і потім зберіг цю дружбу на все життя.

На півночі, в м. Каргополі, у загоні загального режиму, він продовжує працювати за спеціальністю. Врятував життя дружини начальника табору, діагностувавши вчасно позаматкову вагітність і користувався правом вільного пересування в межах табору. Через кілька років його перевели в Інту (рис. 4), у табір посиленого режиму для політичних в’язнів. Микола Гервасійович був призначений завідувачем психіатричного відділення лікарні і єдиним у таборі лікарем. У відділення категорично заборонялося заходити охоронцям і це давало можливість йому рятувати вмираючих від голоду людей. Багатьом це врятувало життя.

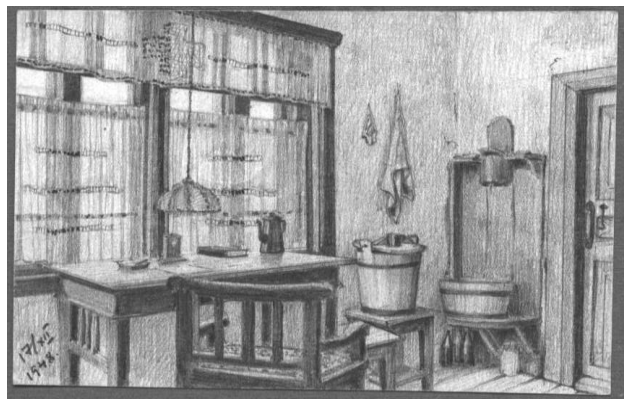


Рис. 4. Малюнок, олівець, Інта, 1949 рік, кабінет у лікарні

## Сторінки історії

Збереглися малюнки того часу (фотографувати було категорично заборонено). Багато займається вивченням англійської мови, перекладає, складає словник повсякденних висловів англійською мовою. Спілкується з видатними людьми того часу, які теж були політв'язнями.

У січні 1953 року Микола Гервасійович переводиться в заслання у село Возвишенка, Булаєвського району, Петропавлівської області, з обов'язковою реєстрацією в міліції і з обмеженням у пересуванні. Дружина і мати Миколи Гервасійовича залишають квартиру в Ленінграді і переселяються в Возвишенку, де вони працювали лікарями.

Після смерті Сталіна брат Розі Рувимівни, Семен Рувимович Соркін, починає клопотати про перегляд справи, і 21 вересня 1954 року Туркевича М.Г. було реабілітовано.

З 18 серпня 1956 року Микола Гервасійович був обраний за конкурсом на посаду завідувача кафедри анатомії людини Чернівецького медичного інституту (яку очолював до 1970 року) (рис.8). У 1957 році йому було присвоєно вчене звання професора.

Свої відгуки про Миколу Гервасійовича прислали академік Латвійської Академії наук П.Я. Герке, доктор мед.наук професор А. Смірнов, член-кореспондент Академії наук, професор Д.М. Голуб, член-кореспондент АМН СРСР, професор Б.А. Долго-Сабуров: "... наукові дослідження М.Г. Туркевича по розвитку мозку неодноразово цитувалися в морфологічній літературі, як новий вклад у науку морфології... Слід відмітити виключну відданість М.Г. Туркевича інтересам науки, якій він присвятив увесь свій час" – писав П.Я. Герке;

«... М.Г.Туркевич є представником оригінальної школи анатомів-ембріологів. Він відомий своїми прекрасними працями по ембріології і анатомії центральної нервової системи і є одним із видатних спеціалістів в ембріології головного мозку. М.Г. Туркевич відомий як висококваліфікований лектор, його педагогічний талант дав можливість здобути авторитет серед студентів і повагу серед колег, які працювали з ним» – Г.Г. Фішер (рис. 5.);



Рис. 5. М.Г. Туркевич з доц. Г.Г. Фішером  
"... наукові праці М.Г. Туркевича по вивченню

розвитку головного мозку є оригінальними дослідженнями і чудово документовані, внесли багато нового в мало вивчену ділянку" – В.А. Малишевська (рис. 6).



Рис. 6. М.Г. Туркевич на іспиті з анатомії людини з проф. В.А. Малишевською

Тут, у Чернівцях, він багато працював. Вивчення ембріогенезу заднього мозку людини закінчилися новим відкриттям у ІV шлуночку, у місці відходження епітеліальної пластинки – судинного сплетення. У 1957 році в роботі "Ще про ембріональний орган головного мозку людини" описав анатомічний утвір під назвою "Орган ІV шлуночка мозку".

Своє захоплення ембріологічними дослідженнями Микола Гервасійович передає своїм учням і співробітникам, створює першу на Буковині школу анатомів-ембріологів. Тут, на вулиці Українській у м. Чернівцях у 1958 році зібралася вся родина Миколи Гервасійовича: мати – Катерина Миколаївна Туркевич, донька – Людмила Миколаївна, зять – Яценко Георгій Іванович, онуки Наталія Георгіївна і Тетяна Георгіївна Яценки.

Професор М.Г. Туркевич багато працює, читає лекції (рис. 7), на які окрім студентів ходять і асистенти кафедри, продовжує також наукову діяльність. Згадує його учень, доктор мед. наук, професор В.М. Круцяк: "... колеги поважали його і цінували не тільки як морфолога (рис. 8, 9), а й за глибоку ерудицію в питаннях мистецтва, музики, літератури. Наукові праці професора Туркевича М.Г. відрізнялися не тільки глибиною і оригінальністю думки, а власноручно виконаними ілюстраціями. Багато нового вніс Микола Гервасійович у медичну і порівняльну ембріологію. Так, вивчаючи "судинні сплетення шлуночків мозку людини" він відкрив і описав новий орган, а при вивченні "іклової борозни у свині" зробив відкриття, яке назвав "територіальним компромісом..."

Професор В.І. Проняев: "... великий вклад у вивчення структурної організації ряду органів, особливо в процесі їх пренатального розвитку, вніс професор М.Г. Туркевич і утворена ним школа".

У 1963 році виходить фундаментальна праця "Ембріональний розвиток судинних сплетень ІV



шлуночка мозку і губчастого органа у людини”, а в 1964 році – “Ізолінійна конструкція на похилій площині”, тоді ж вийшла велика стаття В.Н. Тонкова “Підручник нормальної анатомії людини”, де дуже ретельно були проаналізовані всі неточності і приведені всі необхідні доповнення до цього популярного підручника з анатомії людини.



*Рис. 7. Микола Гервасійович читає лекцію студентам Чернівецького медичного інституту*



*Рис. 8. Микола Гервасійович спілкується з проф. Я.Д. Кіршенблатом*



*Рис. 9. Микола Гервасійович демонструє студентам анатомічний препарат*

У 1967 році побачила світ монографія Миколи

Гервасійовича “Реконструкція мікроскопічних об’єктів по гістологічних зрізах”, в якій були систематизовані всі відомі методи реконструкції з корективами і приведена низка нових способів. Ця книга відразу ж стала настільною для кожного наукового працівника при виконанні морфологічних досліджень. Присвячена вона світлій пам’яті друга і вчителя С.І. Лебьодкіна, а перший екземпляр підписаний: “Моїй внучці Наталочці, автор”. До описаних у літературі методів Микола Гервасійович додав ще 26 методів, які раніше не були опубліковані і носять його ім’я “Реконструкції за Туркевичем”.

Академік АМН СРСР В.М. Терновський, з яким Микола Гервасійович був у багаторічній дружбі та науковим листуванням, так відгукнувся про монографію: “Реконструкція мікроскопічних об’єктів за гістологічними зрізами” дуже змістовна та методично дуже важлива і потрібна. У неї єдиний недолік - тираж маленький. Гарно Вам дякую за все...”. У виданнях “Питання морфології нервової системи” за редакцією В.М. Терновського друкуються статті “Ембріональний розвиток судинних сплетень мозку” – 1966 р., а в ювілейному випуску 1973 року, з нагоди 85-річчя від дня народження В.Н.Терновського, вийшла робота “Ембріогенез судинних сплетень шлуночків мозку”. Дане видання було надіслано Миколі Гервасійовичу з дарчим написом Терновського.

У 1971 році Микола Гервасійович вийшов на пенсію. Залишились роботи, які так і не побачили світ: “Деякі думки про норму в анатомії”, “До питання про територіальні компроміси в процесі органогенезу”, “Ізолінійна стереоскопічна реконструкція на вертикальну площину”, “Деякі думки старого професора анатомії Медінституту з приводу викладання предмета”, незакінчений лист зі спогадами про С.І. Лебьодкіна.

У своєму листі від 2.09.1973 року В.М. Терновський пише: “... ми з Вами, дорогий Миколо Гервасійовичу, належимо до старого покоління вітчизняних анатомів, які підтримують культурні традиції, що дісталися нам від достойніших наших попередників. Хороше завжди запалює бажання кращого! – вчили нас наші попередники і ми старались виконувати їх настанови. Страшно сказати, як швидко пробіг час життя і скільки ще цікавого в півкулях мозку...”.

Микола Гервасійович завжди багато уваги приділяв культурі і чистоті мовлення. Не лінувався зайвий раз подивитися в словник, як ставити наголос, або правильно перекласти. Випишував цікаві факти з фізики, географії, природних явищ, статистичні закономірності. Любив музику, більше легку, а класичну слухав по декілька разів, щоб зрозуміти і запам’ятати. Балет не любив дивитися, а слухав із задоволенням. Його захоплення були постійними все життя. У його домі постійно були тварини: рибки, собаки, птахи. Почавши фотографувати і друкувати фотографії в 13 років, він проніс це захоплення через все життя. Любив жарти, гарну літературу, розиграші і сміх, але це тільки в родинному колі. На людях



## Сторінки історії

малознайомих він був стриманим і небагатомовним.

23 квітня 1975 року Туркевича Миколи Гервасійовича не стало. За його бажанням похований поруч з могилою матері Катерини Миколаївни на руському цвинтарі м. Чернівці.

Не стало вчителя, але залишились його роботи, його учні, музей його імені, іменна студентська стипендія, а його портрет висить на стіні його робочого кабінету на кафедрі. За той час, що Микола Гервасійович завідував кафедрою анатомії людини в Чернівецькому медінституті, під його керівництвом захистилися 2 доктори і 9 кандидатів наук, опубліковано більш ніж 100 наукових праць.

Дисертації, виконані під керівництвом М.Г. Туркевича:

Малішевська В.А. Порівняльна ембріологія легень людини та деяких ссавців – 1966 р.

Круцяк В.М. Пренатальний онтогенез позапечіткових шляхів людини та деяких ссавців – 1971 р.

Кандидатські:

Князева Т.В. Органогенез щитовидної залози в порівняльно-ембріологічному аспекті – 1961 р.

Шевчук М.І. Вікові особливості кістково-мозкового каналу стегнової кістки людини – 1962р.

Круцяк В.М. Внутрішньоутробний розвиток жовчного міхура людини — 1964 р.

Козуб М.М. Ембріональний розвиток передміхурової залози, сім'яних міхурців та деяких

суміжних з ним утворень людини – 1964 р.

Власов В.А. Романюк С.М. Ембріональний розвиток привушної слинної залози людини – 1971 р.; Ембріогенез зв'язкового апарату матки людини – 1968 р.

Кращою пам'яткою про видатного вченого, про яскраву особистість була наукова конференція, присвячена 100-річчю від дня народження М.Г.Туркевича і збірник статей “Актуальні питання морфогенезу”. Вийшла велика стаття в обласній газеті “Буковина”.

Людина залишає себе в людях. Це секрет людського безсмертя...

І сьогодні 49 років з дня його смерті, у його день народження, 21 жовтня, на могилі лежать живі квіти.

Ми живі, доки нас пам'ятають...

### Список використаної літератури

1. Лютик МД, Пішак ВП, Луканьова СМ. Кафедра анатомії людини Буковинського державного медичного університету: Історичний нарис. Чернівці: Букрек; 2009. С. 212.

2. Макар БГ, Козуб ММ, Кривецький ВВ. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. Том. 2. №4.2003. С.72-75.

3. Пішак ВП, Лютик МД, Макар БГ, Кривецький ВВ. Туркевич Микола Гервасійович – видатний вчений, педагог, гуманіст. Чернівці: Медакадемія; 2004. 144с.

Надійшла до редакції 12.09.24

© В.В. Кривецький, Д.В. Проняєв, І.І. Кривецька, 2024

## НАУКОВІ ШКОЛИ КАФЕДРИ ГОСПІТАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ЗА 80 РОКІВ НАПОЛЕГЛИВОЇ ПРАЦІ

О.С. Хухліна, Т.В. Дудка, О.С. Восвідка, С.В. Кашул

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

DOI: 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.16

Кафедра госпітальної терапії є однією із провідних та найстаріших в університеті, званою далеко за межами України. Вона заснована в серпні 1945 року, через 10 місяців після заснування в жовтні 1944 р. Чернівецького медичного інституту (ЧМІ). У цей час проводилось викладання дисципліни на п'ятому курсі, на якому навчалися 96 студентів, майже третина з яких брала участь у Другій світовій війні і отримала бойові нагороди. Клінічною базою кафедри була Чернівецька міська лікарня, яка тоді розміщувалася в побудованих на початку XIX ст. корпусах на території колишнього єврейського гетто на початку сучасної вулиці Вокзальної. У 1981 р. після введення в експлуатацію багатопрофільної лікарні по вул. Фастівській 2, кафедра була переведена в нове приміщення й одержала 4 терапевтичних відділення (2 загальнотерапевтичних, гематологічне і гастроентерологічне відділення) на 240 ліжок, а також відділення відновлювального лікування. З 1993 р. базу кафедри доповнили терапевтичне і кардіологічне відділення Чернівецького обласного госпіталю для ветеранів війни.

Кафедра госпітальної терапії була організована і розпочала роботу із серпня 1945 року під керівництвом професора Володимира Олександровича Ельберга (9.11.1890-22.06.1964).

**Завідувач кафедри факультетської терапії (1945-1948), за сумісництвом завідувач кафедри госпітальної терапії ЧМІ (1945-1948), доктор медичних наук, професор Ельберг Володимир Олександрович**

Народився в 1890 р. у м. Єкатеринослав (Дніпро). Закінчив Військово-медичну академію в Санкт-Петербурзі (1914). У 1914-1918рр. працював військовим лікарем, упродовж 1918-1920рр. - головним лікарем військового госпіталю у м. Києві. Упродовж 25 років працював у Київському медичному інституті (нині – Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця) – ординатором, асистентом, приват-доцентом, а з 1930 року – завідувачем кафедри факультетської терапії. У 1929 р. захистив докторську дисертацію «Матеріали до питання обміну холестерину». У 1939 р. йому присвоєно вчене звання професора. Протягом 1941-1944 рр. очолював кафедру пропедевтичної



Проф. Ельберг В.О.

терапії Киргизького медичного інституту, в 1944-1945 рр. - завідувач кафедри терапії Київського інституту вдосконалення лікарів. У 1945 р. призначений завідувачем кафедри факультетської терапії ЧМІ і завідувачем кафедри госпітальної терапії (за сумісництвом). Палітра наукових інтересів професора В.О. Ельберга включала дослідження функціонального стану печінки при кардіологічній патології, клінічного перебігу гіпертонічної хвороби, розвитку рефлекторної стенокардії, вивчення проблеми ранньої діагностики ревматизму, закономірностей формування вад серця, зокрема, стенозу лівого атріовентрикулярного отвору, розвитку тромбоемболій різних судинних басейнів. Професор В.О. Ельберг провів значну роботу з організації навчальної та науково-лікувальної роботи кафедри на стадії становлення навчального закладу. Автор 37 наукових праць, які присвячені актуальним проблемам кардіології.

**У 1948-1949 навчальному році завідувачем кафедри був доктор медичних наук Овсій Борисович Макаревич.**

Макаревич Овсій Борисович народився 11.01.1901р. у м. Прилуки Чернігівської області. Закінчив навчання на медичному факультеті Московського державного університету в 1925 р., а в 1933 р. – аспірантуру в цьому ж навчальному закладі. Згодом працював старшим науковим співробітником Інституту терапії АМН СРСР (Москва). У 1946 р. захистив докторську дисертацію на тему «Перніціозна анемія», а в 1947 р. - отримав звання професора. У 1948-49 рр. – завідувач кафедри госпітальної терапії ЧДМІ. Вивчав питання гастроентерології і гематології.

З 1949 р. виконувачем обов'язків завідувача кафедри було призначено Олександра Олександровича Колачова (08.12.1891-14.02.1971).

**Завідувач кафедри госпітальної терапії ЧМІ (1948-1950, 1951-1952 рр.), доцент Колачов Олександр Олександрович**

Народився 8 грудня 1891 р. у м. Краснодар. У 1912 р. вступив до Варшавського університету. Із 1915 р. був мобілізований до армії, де служив на посадах фельдшера, лікаря санітарних підрозділів, військових госпіталів. Учасник Першої та Другої світових воєн, воєнних дій у 1918-1920 рр. У 1923 р. закінчив медичний факультет Донського (Ростовського) університету, де й працював до 1941 р., спочатку ординатором (1923-1930), а згодом – асистентом кафедри пропедевтичної терапії. У 1930 р. працював лікарем у м. Шахти. Упродовж 1941-1944 рр. – армійський терапевт, головний

## Сторінки історії



Доц. Колачов О.О.

терапевт 4-го Українського фронту, а з 1945 р. – головний терапевт Прикарпатського військового округу, полковник медслужби. З 1946 р. О.О. Колачов працював у ЧМІ на посадах асистента, доцента курсу військово-польової терапії. У 1952 р. захистив кандидатську дисертацію на тему «Кримська геморагічна лихоманка». У 1953 р. отримав звання доцента. Колачов О.О. очолював кафедру госпітальної терапії в період 1949-1952 рр. Із 1953-1958 рр. - завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб. У 1958-1968 рр. - головний терапевт Чернівецького обласного відділу охорони здоров'я. Науковий керівник кандидатської дисертації асистента - Я.Д. Кричина. Разом із асистентом кафедри інфекційних хвороб Ю.Ю.Косовським уперше діагностував і описав Буковинську геморагічну лихоманку, яка виникла в 1945 р. серед лісорубів Глибоцького, Садгирського та Чернівецького районів і прогресувала у 1947-1948 рр. Автор 22 наукових праць, які присвячені питанням внутрішньої патології, у т.ч. військово-польової терапії, професійним захворюванням, проблемам ревматизму та серцево-судинної патології.

У 1952 р. на посаду завідувача обрано професора Володимира Адольфовича Трігера (1898-1984).

**Завідувач кафедри госпітальної терапії ЧМІ (1950-1951 та 1952-1971 рр.), доктор медичних наук, професор Трігер Володимир Адольфович.**



Проф. Трігер В.А.

Народився 27 лютого 1898 р. в Одесі. У 1920 р. закінчив Одеську державну медичну академію і був призначений асистентом кафедри факультетської терапії. У роки війни (1941-1944) був начальником евакогоспіталю, а згодом – головним терапевтом всіх евакогоспіталів, що дислокувалися на території Кемеровської області РРФСР. Професор В.А. Трігер. був глибоко переконаний у тому, що стати хорошим лікарем можна лише працюючи з важкими хворими. Так і було під час війни, коли він зі своїми колегами по декілька діб не виходили з госпіталю, надаючи допомогу вкрай тяжким пацієнтам та тяжко пораненим. По суті, вони жили в госпіталях, де працювали. Після війни з 1944 по 1950 рр. Володимир Адольфович завідував кафедрою факультетської терапії Одеського медінституту. У 1944 р. захистив докторську дисертацію «Про зміни печінки та жовчовивідних шляхів при гастродуоденітах». У 1946 р. йому присво-

єно вчене звання професора. У 1950 р. наказом Міністра охорони здоров'я УРСР призначений завідувачем кафедри госпітальної терапії ЧМІ. Через рік повернувся в Одесу. Проте з 1952 р. очолював кафедру госпітальної терапії ЧМІ до 1971 р. Автор 50 наукових праць. Підготував 3 докторів та 18 кандидатів наук. Нагороджений медалями «За доблесну працю», «За перемогу над Німеччиною у Великій Вітчизняній війні

єно вчене звання професора. У 1950 р. наказом Міністра охорони здоров'я УРСР призначений завідувачем кафедри госпітальної терапії ЧМІ. Через рік повернувся в Одесу. Проте з 1952 р. очолював кафедру госпітальної терапії ЧМІ до 1971 р. Автор 50 наукових праць. Підготував 3 докторів та 18 кандидатів наук. Нагороджений медалями «За доблесну працю», «За перемогу над Німеччиною у Великій Вітчизняній війні



Доц. Федорук С.Г. на практичному занятті зі студентами

1941-1945 рр.» та знаком «Відмінник охорони здоров'я». Професор В.А. Трігер вніс значний вклад у розвиток медичної науки і практики нашої країни. Тисячі людей вдячні йому за врятовані життя під час війни 1941-1945 рр. та в мирний час. Був засновником терапевтичного товариства Буковини спільно з професором Н.Б. Шупаком та гастроентерологічної наукової школи в ЧМІ.

З 1970 по 1981 рр. кафедру очолював професор Октавіан Олександрович Волощук (1924-1981).

**Завідувач кафедри госпітальної терапії ЧМІ (1970-1981 рр.), професор Волощук Октавіан Олександрович**



Проф. Волощук О.О.

Народився 27 серпня 1924 року в с. Іванківці Кіцманського району Чернівецької області. У 1944 р. вступив до ЧМІ. У 1950 р. закінчив інститут і був зарахований до клінічної ординатури. Після її закінчення (1952) працював у ЧМІ, пройшовши шлях від асистента (1952-1965), доцента (1965-1970) кафедри факультетської терапії до завідувача кафедри госпітальної терапії, яку очолював 11 років (1970-1981). У 1959 р. захистив кандидатську дисертацію на тему «Екскреторна функція шлунка у хворих з хворобою Боткіна», а в 1970 р. – докторську дисертацію на тему «Клінічна, функціональна та морфологічна характеристика хронічного гепатиту». Вчене звання доцента отримав у 1966 р., звання професора

присвоєно в 1971 році. Наукова діяльність була присвячена гепатології, вивченню питань діагностики, порушенню обміну речовин і лікуванню хронічних захворювань печінки і жовчовивідних шляхів. Приділяв велику увагу вдосконаленню навчально-методичної роботи на кафедрі, впровадженню нових технологій та методів навчання.

Волощук Октавіан Олександрович – перший буковинець, кому присвоєно звання професора в медичній



*Проф. Волощук О.О. проводить практичне заняття*

галузі в повоєнний час. Автор 50 наукових праць, 3 раціоналізаторських пропозицій. Під його керівництвом виконали і захистили кандидатські дисертації С.В. Білецький і Ф.А. Звершхановський. Нагороджений знаком «Відмінник охорони здоров'я» в 1970 році.

В осінньому семестрі 1981-1982 н. р. обов'язки завідувача кафедри тимчасово виконував проректор інституту з навчальної роботи доцент Степан Григорович Федорук (28.10.1923 – 06.08.2010).

**Проректор з навчальної роботи (1964–1985), завідувач кафедри госпітальної терапії (1981-1982), кандидат медичних наук, доцент Федорук Степан Григорович**



*Доц. Федорук С.Г.*

с.Буйволівці Хмельницької області, де пропрацював до березня 1944 року.

Після звільнення території від німецько-фашистських загарбників мобілізований до лав армії. З квітня

1944 по травень 1945 рр. знаходився на фронті на посадах старшого фельдшера окремої автотранспортної роти, командира санітарного взводу стрілецького батальйону 250-ї стрілецької дивізії в складі I Українського фронту. Брав участь у бойових діях на території Польщі, Німеччини. У зв'язку із пораненням і хворобою після тривалого лікування був демобілізований із армії у травні 1946 року. Повернувшись до рідного села, почав працювати завідувачем фельдшерсько-акушерського пункту (до вересня 1952 р.). За цей час Степан Григорович організував колгоспну «хату-родильню», приділяв багато сил на боротьбу із малярією. Неодноразово відзначався подяками районного та обласного відділів охорони здоров'я, а очолюваний ним ФАП визнавався кращим у області. У 1952 р. вступив до ЧМІ, який закінчив із відзнакою у 1958 році. За час навчання був старостою академічної групи, старостою потоку, головою ради студентського наукового товариства. Після закінчення інституту продовжив наукову роботу на посаді асистента кафедри госпітальної терапії. У 1965 р. захистив кандидатську дисертацію і з 1966 р. працював на посаді доцента кафедри. У період з 1968 по 1986 рр. працював проректором з навчальної роботи ЧДМІ. З 1987 по 2005 рр. працював доцентом кафедри госпітальної терапії, згодом - кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб.

За авторства Степана Григоровича опубліковано 82 наукові і навчально-методичні праці.

За багатолітню плідну працю (Степан Григорович більше 45 років присвятив благородній справі підготовки та виховання висококваліфікованих медичних кадрів і мав 63 роки загального стажу) відзначений знаками «Відмінник охорони здоров'я», «Відмінник вищої школи», занесений до книги Пошани Буковинської державної медичної академії, відзначений почесним званням лауреата премій ім. В. Залозецького та ім. професора Б. Радзіховського.

З 1982 по 1992 рр. кафедрою завідував професор Олександр Миколайович Синчук (11.04.1928 – 24.10.2006).

**Завідувач кафедри госпітальної терапії ЧМІ (1982-1992 рр.), професор Синчук Олександр Миколайович.**

Народився 11 квітня 1928 р. у с. Удрівці Дунаєвського району Хмельницької області. Навчався у ЧМІ 1948-1954рр., після закінчення навчався в інтернатурі за фахом „Терапія” (1954–1956) та в клінічній ординатурі на кафедрі госпітальної терапії ЧМІ (1956–1958). З 1958 по 1960 рр. працював асистентом, з 1961 по 1970 рр. – доцентом кафедри госпітальної терапії ЧМІ.

У 1959 р. захистив кандидатську дисертацію на тему «Функціональний стан печінки у хворих з порушенням вільного кровообігу» (наук. керівник – проф. В.А. Трігер). У 1970 р. захистив докторську дисертацію на тему «Функціональний стан серцево-судинної системи при різних формах коронарної недостатності» (наук. консультанти – проф. В.А. Трігер, проф. Н.М. Шинкерман). З 1970 по 1973 рр. – професор медичного



## Сторінки історії



Проф. Синчук О.М.

факультету Замбійського університету (м. Лусака). З 1973 по 1982 рр. – професор кафедри госпітальної терапії №2 Чернівецького державного медичного інституту, а з вересня 1982 по серпень 1992 рр. – завідувач цієї кафедри. З 1992 по 1996 рр. – професор кафедри госпітальної терапії. Професор Олександр Миколайович Синчук продовжував кардіологічний напрямок досліджень, визначений

професором В.А. Тригером, з оцінкою стану центральної гемодинаміки, впливу периферичних вазодилататорів та волюморегулювальної й екскреторної функції нирок при хронічній серцевій недостатності. Проф. О.М. Синчук став ініціатором проведення III з'їзду кардіологів УРСР у м. Чернівцях (1988). Під керівництвом професора О.М. Синчука виконані та захищені 2 кандидатські дисертаційні роботи. О.М. Синчук є автором та співавтором 104 друкованих праць. Нагороджений знаком „Відмінник охорони здоров'я” та пам'ятною медаллю імені С.П. Боткіна (1989).

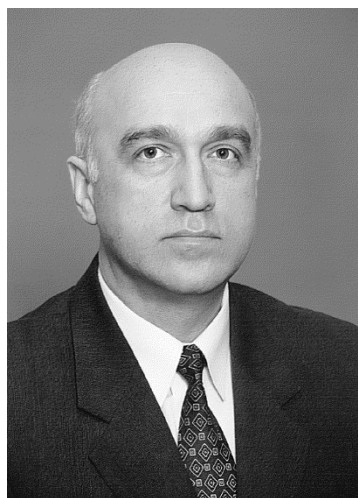


*Кафедра госпітальної терапії на чолі з проф. В.А.Тригером, який був науковим керівником кандидатської дисертації Синчука О.М., 1964 р.*

З 1992 по 2009 рр. кафедру очолював професор Михайло Юрійович Коломоєць (з 2000 по 2009 рр.- Перший проректор БДМА, потім БДМУ).

**Завідувач кафедри госпітальної терапії (внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб) (1992–2009 рр.), д-р мед.наук, професор Коломоєць Михайло Юрійович**

Народився 11 січня 1950 року у м. Запоріжжі. Після закінчення у 1973 р. з відзнакою ЧМІ навчався у клінічній ординатурі при кафедрі факультетської терапії. Із 1975 по 1989 рр. працював асистентом, доцентом цієї ж кафедри. Із грудня 1989 по 1992 рр. - докторант Київського інституту удосконалення лікарів. Із вересня



Проф. Коломоєць М.Ю.

1992 по червень 2009 рр.– завідувач кафедри госпітальної терапії (внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб) ЧДМІ (з 1997р. - Буковинської державної медичної академії (БДМА), а з 2005 р. – Буковинського державного медичного університету (БДМУ)).

Із січня 2000 по червень 2009 рр. – перший проректор цього вищого меди-



Колектив кафедри, 1993 р.

чного навчального закладу. Із липня 2009 по січень 2010 рр. працював заступником директора з наукової роботи Українського центру наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи Міністерства охорони здоров'я України. Із січня 2010 р. - заступник директора з наукової роботи Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами.

У 1978 р. захистив кандидатську дисертацію, а в 1992 р. став доктором медичних наук. Учене звання доцента отримав у 1984 р., а в 1993 р. - вчене звання «професор». Упродовж багатьох років був членом експертної ради з медицини та фармації ДАК України, членом комісії з медицини Науково-методичної ради Міністерства освіти і науки України, членом Наукової методичної ради з післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України. Член президії правління Українського товариства терапевтів. Тривалий час очолював Чернівецьку обласну організацію «Асоціація терапевтів імені академіка В.Х. Василенка». Член редакційних колегій (редакційних рад) декількох профіль-

них наукових і науково-практичних журналів. За багато років роботи у БДМУ створив власну науково-педагогічну школу, підготувавши трьох д-рів мед. наук та 24 канд. мед. наук.

Основним напрямом наукових досліджень проф. М.Ю. Коломойця і його учнів було вивчення клінічних і патогенетичних особливостей та удосконалення лікування поєднаної патології внутрішніх органів у хворих різного віку. Професор є автором та співавтором багатьох наукових та навчальних праць (у т.ч. 5 монографій, 20 патентів на винаходи і корисні моделі, 3 підручники, 35 навчальних посібників). Професор М.Ю. Коломоєць, працюючи першим проректором, багато творчих сил і енергії віддав розвитку БДМУ. За його безпосередньою участю ліцензувалися та акредитувалися нові спеціальності, створювалися нові кафедри і факультети, впроваджувалися в навчальний процес сучасні технології, відбувалося становлення в університеті різних форм післядипломної освіти.

Значний внесок у подальший розвиток кафедри належить відомій науковиці й викладачу вищої школи професору Оксані Святославівні Хухліній, яка очолює кафедру з 2009 року.

**Завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Оксана Святославівна Хухліна**

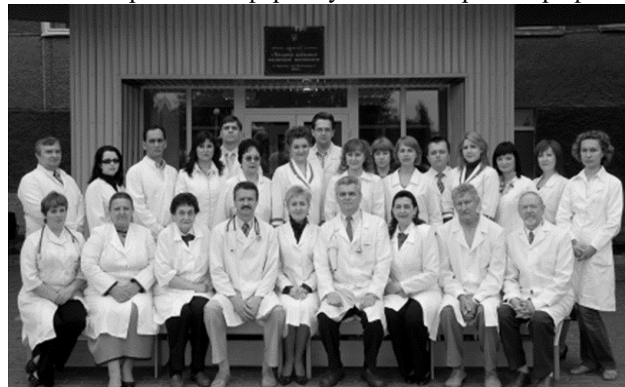


*Проф. Хухліна О.С.*

Народилася в м. Чернівці 16.11.1967 року. Після закінчення з відзнакою ЧМІ в 1990 р. розпочала трудову діяльність. Інтернатуру зі спеціальності «Внутрішні хвороби» пройшла на базі Чернівецької міської лікарні №1 у 1990–1991 рр. Працювала в практичній медицині – 1991 - 1994 рр. на посаді дільничного терапевта поліклініки Чернівецької міської лікарні №1. Із 1994 по 1996 рр. навчалася в клінічній ординатурі на кафедрі госпітальної терапії ЧМІ. Із 1996 по 2001 рр. працювала асистентом кафедри госпітальної терапії та клінічної фармакології ЧМІ, БДМА. Із 2001 по 2006 рр. - доцентом кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб БДМА, БДМУ, із 2006 по 2009 рр. – професором цієї ж кафедри. Із 2009 р. дотепер – завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ.

Кандидатську дисертацію захистила в 1999 році, дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук – у 2006 році. Учене звання доцента отримала у 2001 році, учене звання професора кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ – у 2008 році. Має вищу лікар-

ську кваліфікаційну категорію зі спеціальностей «Гастроентерологія», «Терапія», «Професійна патологія», сертифікат спеціаліста з «Кардіології» та «Інфекційних хвороб». Загальний стаж роботи 34 роки, педагогічний стаж – 28 років. У сфері наукових інтересів професо-



*Колектив кафедри, 2010 р.*

рки О.С. Хухліної – клініко-патогенетичні аспекти хронічних дифузних захворювань печінки різної етіології, хронічних вірусних гепатитів В та С, метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки, хронічного панкреатиту, некалькульозного холециститу, ГЕРХ за коморбідності з пульмонологічною, нефрологічною, кардіологічною, ревматологічною та ендокринною патологією, а також наукове обґрунтування та розробка медикаментозних і немедикаментозних лікувальних програм для підвищення ефективності ведення пацієнтів у клініці внутрішньої медицини. Оксана Святославівна є автором 1475 друкованих наукових та навчально-методичних праць, у тому числі 25 монографій, 733 статей у фахових виданнях України, 78 статей у закордонних виданнях, з них 38 статей у виданнях наукометричних баз Scopus та Web of Science, 12 підручників, 83 навчальних посібників. Результати виконаних нею наукових досліджень висвітлені в 15 методичних рекомендаціях МОЗ України, 39



*Проф. Хухліна О.С.  
із дисертантами*

декларацийних патентах України на винахід та корисну модель, 45 нововведень у практику охорони здоров'я, включених до реєстру галузевих нововведень, 9 інформаційних листах про нововведення в системі охорони здоров'я.

Під керівництвом професорки О.С. Хухліної виконано та захищено 15 магістерських науково-кваліфікаційних робіт, 18 кандидатських,

## Сторінки історії

2 докторських дисертацій. Виконуються 2 дисертації на здобуття наукового ступеня «Доктор філософії» та докторська дисертація. За час роботи організувала та провела п'ять Всеукраїнських науково-практичних конференцій у 2008, 2013, 2017, 2019, 2023 роках, присвячених актуальним питанням клінічного перебігу та лікування коморбідних станів у клініці внутрішньої медицини. Брала участь із доповідями у понад 400 конференціях, з них – у понад 80 з міжнародною участю та за кордоном.

Професор О.С. Хухліна глибоко володіє науково-практичними питаннями щодо надання лікувально-консультативної допомоги хворим на гастроентерологічну, кардіологічну, пульмонологічну патологію, активно проводить лікувально-консультативну роботу у

базових лікувально-профілактичних закладах кафедри.

Професор О.С. Хухліна є одним із провідних фахівців у галузі «Внутрішньої медицини» та «Гастроентерології» в Українській медичній спільноті. Член EASL (Європейської асоціації з вивчення печінки), член громадської організації «Асоціація терапевтів України», член ГО «Українська гастроентерологічна асоціація», член правління Чернівецької ГО «Асоціація терапевтів Буковини», член спеціалізованої вченої ради Д 58.601.03 у Тернопільському НМУ ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України за фахом 14.01.02 – внутрішні хвороби. Почесний професор Міжнародної громадської організації «Асоціація медицини та екології» (Франція, 2024), відзначена відзнакою «Науковець року 2023».

### Список використаної літератури

1. Пішак ВП, редактор. Буковинська державна медична академія. Сторінки історії: Бібліографічний довідник завідувачів кафедр та професорів Буковинської державної медичної академії (1944-1998). Чернівці; 1999. 138 с.
2. Дзюба ІМ та ін., редкол. Енциклопедія Сучасної України [Електронний ресурс] Київ : Інститут енциклопедичних досліджень НАН України, 2017. – Режим доступу: <https://esu.com.ua/article-60589>
3. Бойчук ТМ, Мойсей АА. Перші 30 років діяльності Чернівецького державного медичного інституту (1944-1974). Чернівці: БДМУ; 2019. 528 с.

### References

1. Pishak VP, editor. Bukovyns'ka derzhavna medychna akademiia. Storinky istorii: Bibliografichnyi dovidnyk zaviduvachiv kafedr ta profesoriiv Bukovyns'koi derzhavnoi medychnoi akademii (1944-1998) [Bukovyna State Medical Academy. Pages of history: Bibliographic directory of heads of departments and professors of the Bukovyna State Medical Academy (1944-1998)]. Chernivtsi; 1999. 138 p. (in Ukrainian).
2. Dziuba IM ta in., redkol. Entsyklopediia Suchasnoi Ukrainy [Encyclopedia of Modern Ukraine ] [Elektronnyi resurs] Kyiv : Instytut entsyklopedychnykh doslidzhen NAN Ukrainy, 2017. Available at: <https://esu.com.ua/article-60589>. (in Ukrainian).
3. Boichuk TM, Moisei AA. Pershi 30 rokiv diialnosti Chernivetskoho derzhavnoho medychnoho instytutu (1944-1974) [The first 30 years of function of Chernivtsi State Medical Institute]. Chernivtsi: BDMU; 2019. 528 p. (in Ukrainian)

### Відомості про авторів

**Хухліна О.С.** - д-р мед. наук, професор, зав. кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1086-2785

**Дудка Т.В.** - канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8770-8164

**Воєвідка О.С.** - канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3459-9117

**Кашул С.В.** - аспірант кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0009-0006-7873-6466

### Information about authors:

**Khukhlina O.S.** - MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

**Dudka T.V.** - MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

**Voyevodka O.S.** - MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

**Kashul S.V.** - Postgraduate Student of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 02.09.24

© О.С. Хухліна, Т.В. Дудка, О.С. Воєвідка, С.В. Кашул, 2024



**ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОРГАНІЗАЦІЇ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ ЗАКЛАДІВ ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ ПРИ ВИВЧЕННІ ПРЕДМЕТА «АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ»***А.В. Гошовська**Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна*

**Ключові слова:** психолого-педагогічні особливості, самостійна робота, вища медична освіта, акушерство та гінекологія, мотивація студентів, інноваційні методи навчання, професійні навички, навчальний процес, критичне мислення.

*Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 100-105.*

**DOI:** 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.17

**E-mail:**  
goshovska.alisa@bsmu.edu.ua

**Резюме.** Сучасна медична освіта стикається з численними викликами, що вимагають нових підходів до навчання студентів. В умовах швидких змін у медицині та зростаючих вимог до фахівців важливо не лише передавати знання, а й формувати у студентів здатність до самостійної роботи та критичного мислення. Психолого-педагогічні аспекти організації самостійної навчальної діяльності стають ключовими для забезпечення ефективності навчання. Дослідження мотивації, психологічних бар'єрів та інноваційних методик навчання відкриває нові горизонти для розвитку професійних навичок у студентів. Справжня мета освітнього процесу полягає у вихованні не лише кваліфікованих, а й адаптивних медичних фахівців, здатних швидко реагувати на зміни та виклики сучасної практики.

**Мета роботи** - дослідити психолого-педагогічні особливості організації самостійної роботи студентів вищих медичних закладів при вивченні акушерства та гінекології, зосереджуючи увагу на мотиваційних чинниках, психологічних бар'єрах та ефективних методах навчання, що сприяють розвитку професійних навичок і готовності до практичної діяльності.

**Матеріал і методи.** Вивчено вплив психолого-педагогічних аспектів на організацію самостійної роботи студентів вищих медичних навчальних закладів при освоєнні акушерства та гінекології, а також проаналізовано наукові статті та дослідження, які висвітлюють ефективні підходи до покращення навчального процесу в цій галузі.

**Результати.** Болонська декларація підкреслює важливість активності та автономії студентів, що робить організацію їхньої самостійної роботи надзвичайно актуальною в сучасних умовах. Перехід до кредитно-модульної системи навчання забезпечує індивідуалізацію освітнього процесу, сприяючи саморозвитку й активній пізнавальній діяльності. Ця система змінює традиційні підходи до навчання, трансформуючи ролі викладачів у процесі. Студенти стають більш відповідальними за власну підготовку, що підвищує їхню мотивацію до навчання. У результаті самостійна робота стає ключовим елементом формування професійних навичок і компетентностей майбутніх медиків, відкриваючи нові можливості для їхнього розвитку.

**Висновки.** Самостійна робота студентів в умовах кредитно-модульної системи навчання в медичному університеті займає від 29% до 42% навчального часу і відкриває широкі можливості для розвитку пізнавальної самостійності студентів. Основні умови для її ефективної реалізації включають мотивацію студентів до цієї діяльності, з урахуванням психологічних особливостей молодіжного колективу, а також організацію навчання з обов'язковим контролем за результатами самостійної роботи.

**PSYCHOLOGICAL AND PEDAGOGICAL FEATURES OF ORGANIZING INDEPENDENT WORK OF STUDENTS IN HIGHER MEDICAL EDUCATION INSTITUTIONS DURING THE STUDY OF "OBSTETRICS AND GYNECOLOGY"***A. V. Goshovska*

**Key words:** psychological and pedagogical features, independent work, higher medical education, obstetrics and gynecology, student

**Resume.** Modern medical education faces numerous challenges that require new approaches to student training. In the context of rapid changes in medicine and increasing demands on professionals, it is essential not only to transmit knowledge but also to foster students' ability to work independently and think critically. Psychological and pedagogical aspects of organizing independent learning activities

## Problems of higher medical education

*motivation, innovative teaching methods, professional skills, educational process, critical thinking.*

*Bukovinian Medical Herald.*

*2024. V. 28, № 3 (111). P. 100-105.*

*become key to ensuring effective education. Research on motivation, psychological barriers, and innovative teaching methods opens new horizons for developing professional skills in students. The true goal of the educational process is to cultivate not only qualified but also adaptive medical professionals who can respond quickly to changes and challenges in contemporary practice.*

***Aim of the study.*** *To investigate the psychological and pedagogical features of organizing independent work of students in higher medical institutions when studying obstetrics and gynecology, focusing on motivational factors, psychological barriers, and effective teaching methods that promote the development of professional skills and readiness for practical activities.*

***Material and methods.*** *The impact of psychological and pedagogical aspects on organizing independent work of students in higher medical educational institutions during the study of obstetrics and gynecology has been examined, as well as the analysis of scientific articles and research that highlight effective approaches to improving the educational process in this field.*

***Results.*** *The Bologna Declaration emphasizes the importance of student activity and autonomy, making the organization of their independent work particularly relevant in modern conditions. The transition to a credit-module system of education ensures the individualization of the educational process, promoting self-development and active cognitive activity. This system changes traditional approaches to teaching, transforming the roles of instructors in the process. Students become more responsible for their own preparation, which increases their motivation to learn. As a result, independent work becomes a key element in forming professional skills and competencies of future medical practitioners, opening up new opportunities for their development.*

***Conclusions.*** *Independent work of students in the context of a credit-module system of education in a medical university occupies 29% to 42% of educational time and opens up broad opportunities for the development of students' cognitive independence. The main conditions for its effective implementation include motivating students towards this activity, taking into account the psychological characteristics of the youth collective, as well as organizing education with mandatory monitoring of the results of independent work.*

**Вступ.** У сучасних умовах глобалізації система освіти стикається з новими викликами та перспективами. Основне завдання вищих навчальних закладів сьогодні — суттєве підвищення якості підготовки спеціалістів, здатних ефективно конкурувати на ринку праці. У процесі навчання майбутніх лікарів акцент робиться на використанні інноваційних освітніх технологій, які сприяють досягненню високих навчальних результатів. Глобальна інформатизація, зберігаючи основні концепції предмета, змінює підходи до самостійної роботи та вимагає впровадження сучасних технологій. Нові методи організації навчання у вищій школі націлені на формування особистості, яка готова до самоосвіти, розвитку власних інтересів і здібностей, а також до самовдосконалення і самореалізації, що забезпечить успішну адаптацію у подальшій професійній діяльності.

**Мета роботи** - дослідити психолого-педагогічні особливості організації самостійної роботи студентів вищих медичних закладів при вивченні акушерства та гінекології, зосереджуючи увагу на мотиваційних чинниках, психологічних бар'єрах та ефективних методах навчання, що сприяють розвитку професійних навичок і готовності до практичної діяльності.

**Матеріал і методи.** Вивчено вплив психолого-педагогічних аспектів на організацію самостійної

роботи студентів вищих медичних навчальних закладів при освоєнні акушерства та гінекології, а також проаналізовано наукові статті та дослідження, які висвітлюють ефективні підходи до покращення навчального процесу в цій галузі.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Болонська декларація акцентує увагу на активності та автономії студентів, що робить питання методів, форм і засобів організації їхньої самостійної роботи надзвичайно актуальними в XXI столітті. Інтеграція освітніх систем стала поштовхом до переходу вищої освіти на нову кредитно-модульну організацію навчального процесу та оцінки знань, яка ґрунтується на індивідуально диференційованому підході, спрямованому на розвиток самоосвіти студентів.

Впровадження кредитно-модульної системи навчання вищої освіти орієнтоване на саморозвиток студентів шляхом індивідуалізації та активної пізнавальної діяльності. Ця система відрізняється від традиційної, насамперед, індивідуальним режимом навчання, що дозволяє студентам опановувати матеріал у власному темпі та акцентує увагу на самостійній пізнавальній діяльності.

Кредитно-модульна система навчання має суттєві відмінності від традиційної, насамперед у формуванні індивідуального підходу до навчання. Це передбачає можливість студентів вивчати матеріал у власному

темпі та зосереджуватися на самостійній пізнавальній діяльності. Функції викладача також змінилися: він тепер виконує роль організатора, наставника, консультанта та контролює загальний процес навчання.

Крім того, змінилася позиція студентів, які стали більш ініціативними у плануванні своєї роботи та несуть відповідальність за виконання намічених завдань. Самостійна робота, що сприяє поглибленню знань і розвитку навичок, відкриває нові можливості для їхнього застосування і є ключовим фактором у формуванні компетентностей майбутніх медиків. У сучасній освітній практиці самостійна діяльність студентів розглядається як прогресивний шлях педагогіки, що сприяє розвитку високих академічних, загальних і професійних компетенцій.

На сьогоднішній день самостійна робота є однією з найважливіших форм навчального процесу, що відповідає основним вимогам до підготовки висококваліфікованих фахівців. У процесі навчання викладач перетворює студента на активного учасника пізнавальної та дослідницької діяльності, орієнтуючи його на самостійне отримання знань.

Основна мета самостійної роботи полягає в навчанні студентів вмінню здобувати інформацію з різних джерел та формувати професійні навички і вміння. Це також сприяє підвищенню відповідальності студентів за власну професійну підготовку та, в кінцевому підсумку, розвитку особистісних і професійних якостей, необхідних у їхній діяльності.

Отже, самостійна робота виконує кілька важливих функцій, серед яких основними є освітня, розвивальна та виховна. Існують також інші функції, які можуть бути реалізовані в процесі самостійної роботи, такі як пізнавальна, самоосвітня, стимулювальна, діагностична та прогностична. Самостійна робота є складним дидактичним явищем, яке відображає специфіку взаємодії між викладачами та студентами. Вона може розглядатися як метод, прийом, форма, засіб або вид пізнавальної діяльності, а також як система організаційно-педагогічних умов навчального процесу в університеті.

Процес самостійної роботи реалізується через виконання студентами різноманітних пізнавальних завдань, що розроблені з урахуванням особливостей навчального предмета та індивідуальних характеристик студентів. Це відбувається під час індивідуальної та групової навчальної діяльності як на аудиторних заняттях, так і поза ними, за підтримки викладачів кафедри.

За останні 20 років підходи до визначення самостійної роботи майбутніх медиків зазнали значних змін. Раніше вважалося, що самостійна робота студентів — це науково-дослідна діяльність, яка виконується під наглядом викладача в різних формах. Згодом виникло нове розуміння цього виду діяльності: самостійна робота може здійснюватися віддалено від навчального процесу, без безпосередньої участі викладача, з його впливом через інформаційно-аналітичну та науково-методичну підтримку.

У цьому контексті позааудиторна взаємодія є важливим етапом, де накопичується досвід (знання, вміння, методи діяльності) і відбувається його передача (включаючи інструкції та вказівки). У сучасній парадигмі організації навчання за кредитно-модульною системою та оцінювання знань студентів, самостійна робота стає домінуючою серед інших видів навчальної діяльності та дозволяє розглядати знання як результат власної діяльності студента.

У процесі цієї спільної роботи студенти засвоюють нові навички, формують наукове світогляд та особисті переконання щодо практичного застосування отриманих знань і вмінь. Самостійна робота вважається ключовим елементом педагогічного процесу, що інтегрує різні види індивідуальної та колективної навчальної діяльності, які проводяться як на аудиторних, так і позааудиторних заняттях, з участю та під безпосереднім керівництвом викладача.

Формування навичок самостійної пізнавальної діяльності студентів можливе лише за умови ефективної організації навчального процесу. Навчання в умовах кредитно-модульної системи передбачає використання таких форм і методів, які забезпечують більші можливості для самоосвіти студентів, з акцентом на позааудиторну діяльність. В аудиторних заняттях застосовуються нетрадиційні методи навчання, такі як лекція-візуалізація, лекція-конференція, бінарна лекція та проблемна лекція.

Проблемно-модульні лекції забезпечують організовану взаємодію лектора зі студентами, під час якої відбувається спільне вирішення наукових питань і обмін знаннями, вміннями між студентами та викладачами. Це також слугує мотивацією для освітньої діяльності. Усі зазначені типи лекцій базуються на активному пошуковому спілкуванні між студентами та викладачами.

Для організації самостійної роботи співробітниками кафедри акушерства, гінекології та перинатології були розроблені методичні матеріали для кожної теми занять у всіх модулях. Самостійна робота передбачає поетапне засвоєння нового матеріалу, його закріплення, практичне застосування та повторення. Пізнавальна діяльність студентів під час виконання самостійної роботи повинна характеризуватися високим рівнем самостійності та активності, сприяючи залученню студента до творчої роботи.

Пізнавальна самостійність стимулює необхідність та вміння мислити самостійно, орієнтуватися в нових ситуаціях, формулювати питання та знаходити способи їх вирішення. Без пізнавальної самостійності, яка є готовністю та здатністю самостійно просуватися в освоєнні знань, досягнення позитивних результатів у самостійній роботі стає неможливим. Завдяки цій особливій якості особистості можна створити кінцевий творчий продукт: професійні вміння та навички.

Контроль засвоєння матеріалу як на аудиторних, так і позааудиторних заняттях здійснюється шляхом розв'язання тестових і ситуаційних завдань різного рівня складності як під час практичного заняття, так і

## Problems of higher medical education

через комп'ютерне тестування за кожною пройденою темою.

Ще одним важливим чинником успішної реалізації самостійної пізнавальної діяльності студентів є мотивація, яка визначає характер і якість виконання роботи. Правильна мотивація та налаштування на вивчення нового призводять до загального педагогічного успіху, адже сама діяльність потім стає джерелом мотивації, яка виникає з позитивних вражень, засвоєння нових знань і відкриття нових перспектив.

Мотивація активізує та укріплює у студентів стійке позитивне ставлення до навчальної діяльності, викликає інтерес до знань і надає значення навчальним діям для кожної особистості. Наявність внутрішньої мотивації до навчання сприяє розвитку відкритості мислення, оригінальності та зростання креативності, а також стимулює пошук і вирішення складних пізнавальних завдань.

Крім того, задовольняючи особисті пізнавальні потреби, студенти отримують емоційне задоволення від виконання завдань та подолання труднощів при вирішенні навчальних задач. Це сприяє позитивним емоціям і підвищує самоповагу та самооцінку молодої людини. Самостійна пізнавальна діяльність майбутніх лікарів мотивується професійними, творчими та соціальними інтересами. Значними є також мотиви особистого престижу: підвищення статусу та самореалізація.

Ця мотивація формується у студентів під час роботи в пологовій залі, операційній залі, а також під час спільних нічних чергувань з викладачем і в процесі літньої виробничої практики, під керівництвом та безпосередньою участю викладачів-лікарів.

Важливим мотиваційним чинником ефективності навчальної діяльності студентів є бажання досягти творчих результатів, яке проявляється у прагненні до успіху, покращенні вже досягнутих результатів та отримання унікальних досягнень. Творча мотивація властива лише тим студентам, які отримують задоволення від навчання, прагнуть досягти вищого рівня і застосовують творчий підхід і нестандартні методи пошуку.

Розвиток творчої мотивації відбувається під час колективної та індивідуальної роботи в студентському науковому акушерсько-гінекологічному гуртку, а також на щорічних студентських наукових конференціях. Результатом спільної творчої діяльності стають публікації спільно студентів та викладачів у наукових і науково-практичних журналах.

Згідно з психофізіологічними дослідженнями, студентський вік характеризується найсприятливішим для психологічного, біологічного та соціального розвитку: у цей період спостерігається висока швидкість пам'яті, реакції та гнучкість у формуванні

навичок. Відбувається активний розвиток моральних цінностей, визначення життєвих цілей, відкриття творчих та інтелектуальних можливостей, що сприяє максимальному використанню потенційних ресурсів у процесі визначення стратегії особистого життя та її подальшої реалізації.

У студентські роки формуються та закріплюються позитивні особистісні якості – відповідальність, почуття обов'язку, цілеспрямованість, наполегливість, самостійність, а також вміння регулювати свої емоції, бажання та схильності. Мотивація поведінки в основному має позитивний напрямок. У цей період молоді люди активно займаються самооцінкою, яка може бути як об'єктивною, так і завищеною або заниженою.

При організації самостійної роботи студентів викладачам слід враховувати психологічні особливості студентів, їх потребу в спілкуванні та оцінці. Психологи відзначають, що саме в студентському віці відбувається переосмислення духовних категорій. У цей час особливо проявляється потреба в самоствердженні, прагнення до лідерства та саморозвитку.

Організація олімпіад з предмета «Акушерство та гінекологія» на місцевому рівні та участь у міжвишівських олімпіадах і студентських наукових конференціях є необхідною, і ми активно залуцаємо студентів до цієї діяльності. Значний потенціал для розвитку самостійної пізнавальної діяльності студентів також мають інші форми організації навчання, такі як семінари та навчальні конференції. Участь студентів у подібних заходах є реальною можливістю не лише отримати нові знання, а й розширити досвід, висловити особисте бачення та переконалися у власній компетентності.

**Висновки.** Самостійна робота студентів в умовах кредитно-модульної системи навчання в медичному університеті займає від 29% до 42% навчального часу і відкриває широкі можливості для розвитку пізнавальної самостійності студентів. Основні умови для її ефективного реалізації включають мотивацію студентів до цієї діяльності, з урахуванням психологічних особливостей молодіжного колективу, а також організацію навчання з обов'язковим контролем за результатами самостійної роботи.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення впливу мотивації, психологічних бар'єрів та ефективності цифрових технологій, а також розробку нових методик навчання та програм для розвитку критичного мислення. Дослідження міжнародного досвіду та інтеграція групової роботи можуть значно підвищити якість підготовки студентів, сприяючи формуванню їхніх професійних навичок і компетентностей.

### Список літератури

1. Маланчук ЛМ, Грабчак СО, Маланчук СЛ. Інтеграція новітніх форм та методів навчання у медичних закладах вищої освіти з прикладами реального застосування. Медична освіта. 2024;1:92-8.
2. Кузьміна І. Удосконалення методики викладання клінічної патологічної фізіології майбутнім лікарям. Актуальні питання у сучасній науці. 2022;1(1):379-87.

3. Міськів ВА, Жураківська ОЯ, Кулинич-Міськів МО, Жураківський ВМ, Дутчак УМ, Антимис ОВ, та ін. Методологічний аналіз процесу вивчення анатомії людини серед іноземних студентів. *Терапевтика*. 2021;2(1):67-70.
4. Звягіна ГО, Потоцька ОІ. Дистанційна освіта у медичному університеті в умовах військового стану. Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині): зб. матеріалів V міжнар. наук.-практ. конференції, (28-29 лютого 2024 р). Запоріжжя: ЗДМФУ; 2024. с. 185-90.
5. Куса О. Формування структури та змісту дисципліни «Акушерство» для підготовки студентів спеціальності медсестринство спеціалізації «Лікувальна справа» освітнього ступеня молодший спеціаліст при вищих медичних навчальних закладах. *Буковинський медичний вісник*. 2021;25(1):108-14.
6. Міщенко ІВ, Юдіна КС, Жукова МЮ, Коковська ОВ. Дидактичні особливості дистанційного навчання в медичних ЗВО України. Реалії, проблеми та перспективи вищої медичної освіти: матеріали навч.-наук. конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 25 березня 2021 р. Полтава; 2021. с. 171-73.
7. Лісова К, Каліновська І. Застосування тренінгових систем у викладанні акушерства і гінекології. Актуальні питання суспільних наук та історії медицини. 2022;2:63-5.
8. Моцюк ЮБ, Остапійчук СО, Басюга ІО. Самостійна робота студентів під час дистанційного навчання в умовах пандемії та воєнного стану. *Art of Medicine*. 2024;1:208-11.
9. Куновський В, Лаба О, Куновська Л. Освіта в умовах війни: особливості дистанційного навчання та викладання медичних дисциплін. Матеріали конференції МЦНД (26.08.2022). Чернівці; 2022. с. 398-400.
10. Ковальчук ТЮ, Козирацька ЛМ. Освітні технології у вивченні клінічних дисциплін для студентів-медиків. *Health & Education*. 2023;4:268-72.
11. Хасхачих ДА, Демченко ТО, Гарагуля ІС. Метод горизонтальної комунікації та мотивації студентів при вивченні дисципліни акушерство та гінекологія. Освіта і наука у мінливому світі: проблеми та перспективи розвитку. Матеріали II Міжнародної наукової конференції 27-28 березня 2020. Дніпро; 2020. с. 216-19.
12. Мігенько Б, Мігенько О, Мігенько Л. Міждисциплінарна інтеграція практичного навчання у медичних навчальних закладах: сучасні реалії в умовах війни. *Перспективи та інновації науки*. 2023;9:687-99.

#### References

1. Malanchuk LM, Hrabchak SO, Malanchuk SL. Intehratsiia novitnikh form ta metodiv navchannia u medychnykh zakladakh vyschoi osvity z prykladamy real'noho zastosuvannia [Integration of the latest forms and methods of education in medical institutions of higher education with examples of real application]. *Medychna osvita*. 2024;1:92-8. (in Ukrainian).
2. Kuz'mina I. Udoskonalennia metodyky vykladannia klinichnoi patolohichnoi fiziologii maibutnim likariam [Improving the methodology of teaching clinical pathological physiology to future doctors]. *Aktual'ni pytannia u suchasni nauki*. 2022;1(1):379-87. (in Ukrainian).
3. Miskiv VA, Zhurakivska OYa, Kulynych-Miskiv MO, Zhurakivsky VM, Dutchak UM, Antimis OV, et al. Metodolohichni analiz protsesu vvychnennia anatomii liudyny sered inozemnykh studentiv [Methodological analysis of the process of studying human anatomy among foreign students]. *Terapevtyka*. 2021;2(1):67-70. (in Ukrainian).
4. Zviahina HO, Potots'ka OI. Dystantsiina osvita u medychnomu universyteti v umovakh viis'kovoho stanu. Sotsial'no-etychni ta deontolohichni problemy suchasnoi medytsyny (nemedychni problemy v medytsyni) [Distance education at a medical university under martial law. Socio-ethical and deontological problems of modern medicine (non-medical problems in medicine)]. Coll. materials of the V International science and practice conference, (February 28-29, 2024). Zaporizhzhia: ZDMFU; 2024. p. 185-190. (in Ukrainian).
5. Kusa O. Formuvannia struktury ta zmistu dystsypliny «Akusherstvo» dlia pidhotovky studentiv spetsial'nosti medsestrynstvo spetsializatsii «Likuval'na sprava» osvith'oho stupenia molodshyi spetsialist pry vyschykh medychnykh navchal'nykh zakladakh [Formation of the structure and content of the discipline "Obstetrics" for the training of students of the nursing specialty "Medicine" of the junior specialist degree at higher medical educational institutions]. *Bukovyn'skyi medychnyi visnyk*. 2021;25(1):108-14. (in Ukrainian).
6. Mischenko IV, Yudina Kie, Zhukova Miu, Kokov'ska OV. Dydaktychni osoblyvosti dystantsiinoho navchannia v medychnykh ZVO Ukrainy. Realii, problemy ta perspektyvy vyschoi medychnoi osvity [Didactic features of distance learning in medical higher education institutions of Ukraine. Realities, problems and prospects of higher medical education]. Educational and scientific materials. conf. from international with participation, Poltava, March 25, 2021. Poltava; 2021. p. 171-73. (in Ukrainian).
7. Lisova K, Kalinovska I. Zastosuvannia treninhovykh system u vykladanni akusherstva i hinekolohii [Application of training systems in teaching obstetrics and gynecology]. *Aktual'ni pytannia suspil'nykh nauk ta istorii medytsyny*. 2022;2:63-5. (in Ukrainian).
8. Motsiuk YuB, Ostapiichuk SO, Basiuha IO. Samostiina robota studentiv pid chas dystantsiinoho navchannia v umovakh pandemii ta voiennoho stanu [Independent work of students during distance learning in conditions of pandemic and martial law]. *Art of Medicine*. 2024;1:208-11. (in Ukrainian).
9. Kunov'skyi V, Laba O, Kunov'ska L. Osvita v umovakh viiny: osoblyvosti dystantsiinoho navchannia ta vykladannia medychnykh dystsyplin [Education in the conditions of war: features of distance learning and teaching of medical disciplines]. Proceedings of the ICND conferences (08.26.2022). Chernivtsi; 2022. p. 398-400. (in Ukrainian).
10. Koval'chuk TIu, Kozyrats'ka LM. Osvitni tekhnolohii u vvychnenni klinichnykh dystsyplin dlia studentiv-medykiv [Educational technologies in the study of clinical disciplines for medical students]. *Health & Education*. 2023;4:268-72. (in Ukrainian).
11. Khaskhachykh DA, Demchenko TO, Harahulia IS. Metod horizontal'noi komunikatsii ta motyvatsii studentiv pry vvychnenni dystsypliny akusherstvo ta hinekolohiia. Osvita i nauka u minlyvomu sviti: problemy ta perspektyvy rozvytku [The method of horizontal communication and motivation of students when studying the discipline of obstetrics and gynecology. Education and science in a changing world: problems and prospects for development]. Materials of the II International Scientific Conference 27-28 March 2020. Dnipro; 2020. p. 216-19. (in Ukrainian).
12. Mihen'ko B, Mihen'ko O, Mihen'ko L. Mizhdystsyplinarna intehratsiia praktychnoho navchannia u medychnykh navchal'nykh zakladakh: suchasni realii v umovakh viiny [Interdisciplinary integration of practical training in medical educational institutions: modern realities in the conditions of war]. *Perspektyvy ta innovatsii nauky*. 2023;9:687-99. (in Ukrainian).

## Problems of higher medical education

---

---

### **Відомості про авторів**

**Гошовська Аліса Володимирівна** – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7740-3962>

E-mail: [goshovska.alisa@bsmu.edu.ua](mailto:goshovska.alisa@bsmu.edu.ua)

### **Information about the author**

**Goshovska Alisa V.** – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the institution of higher education of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

*Надійшла до редакції 22.08.24*

*Рецензент проф. Бербець А.М.*

*© А.В. Гошовська, 2024*

## Вимоги

**ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ РУКОПИСІВ, ЩО НАПРАВЛЯЮТЬСЯ ДО ЖУРНАЛУ "БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК"**

1. Журнал приймає до опублікування оригінальні дослідження, критичні наукові огляди та випадки з лікарської практики з різних проблем клінічної та експериментальної медицини. Крім того, редакція приймає матеріали з розділів "Проблеми вищої школи", "Ювілей", "Рецензії", "Листи до редакції", "Історія кафедри", "Пам'ятні дати".

2. Обсяг оригінальної статті – 12 стандартних машинописних сторінок, оглядової – до 15 сторінок, коротких повідомлень – до 3 сторінок. Мова видання: українська, англійська.

3. Стаття подається в редакцію у двох роздрукованих екземплярах і на електронну пошту у вигляді текстового файлу, набраного у форматі редактора Word. Ім'я файлу (латинськими літерами) має відповідати прізвищу першого автора.

4. Текст статті повинен бути роздрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал – полуторний. Одна сторінка роздрукованого тексту повинна вміщувати 28-30 рядків, 60-65 знаків у рядку. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі. Грецькі символи ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  – тощо) необхідно наводити саме так, а не повною назвою літер (альфа, бета, гамма – тощо). Імуноглобуліни скорочують латинськими символами Ig, а не Ig чи IG; інтерлейкіни, навпаки, потрібно скорочувати кирилицею – ІЛ, а не латиною (IL, як і назви хімічних сполук (НАДФ, цАМФ, ДНК, а не NADP, cAMP, DNA тощо), за винятком тих, для яких на кирилиці поки не існує аналогів (G-білки, фактори транскрипції генів тощо). Латинські назви генів наводяться курсивом, а білків – прямим шрифтом. Особливу увагу необхідно звертати на скорочення – загальноприйняті аббревіатури (ЕКГ, ЕЕГ, ЕМГ, УЗД, ТТГ, ЛГ, ФСГ тощо) розшифрування не вимагають. Способи введення препаратів (в/в, в/м, п/ш) подаються скорочено. Для всіх решти назв і понять, після першого згадування, повинні наводитися розшифрування.

Електронний варіант статті має бути точним аналогом друкованого варіанта. Редакція переконливо просить авторів перевіряти електронні носії на наявність комп'ютерних вірусів.

5. Оригінальні статті потрібно оформляти за такою схемою:

Взірець оформлення: оригінальні дослідження  
(Original research)

## УДК

**Назва роботи мовою оригіналу статті**

Автори (П.П. Петренко...)

Назва установ, де працюють автори (мовою оригіналу статті). Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну надрядкову цифру в кінці прізвища. Е-mail авторів.

Короткий опис роботи:

• **Резюме** (структуроване, 1900 знаків без пропусків):

**Мета роботи –**

**Матеріал і методи.**

**Результати. Висновки. Ключові слова:**

Title (англійською мовою) The authors (Petrenko P.P. ...) Objective –

Material and methods. Results.

Conclusions. Key words:

• **Структура статті:**

**Вступ** (в якому відобразити актуальність, стан вивчення проблеми, дискусійні питання тощо)

**Мета роботи.**

**Матеріал і методи.**

**Результати дослідження та їх обговорення.**

**Висновки.**

**Перспективи подальших досліджень.**

**Список літератури (за Ванкуверським стилем)**

**References**

**Відомості про авторів** (українською та англійською мовами)

Прізвище та ініціали, науковий ступінь, посада, місце роботи

Information about authors:

Взірець оформлення: наукових оглядів  
(Review)

## УДК

**Назва роботи мовою оригіналу статті.**

Автори (П.П. Петренко...)

Назва установ, де працюють автори (мовою оригіналу статті). Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну надрядкову цифру в кінці прізвища.

Е-mail авторів

Короткий опис роботи:

• **Резюме:**

Назва роботи українською мовою. Автори (П.П. Петренко...)

**Короткий опис роботи. Мета роботи –** Висновки.

**Ключові слова:**

Title (англійською мовою)

**The authors** (Petrenko P.P. ...) **Objective –**

**Conclusions. Key words:**

• **Структура статті:**

**Вступ** (в якому відобразити актуальність, стан вивчення проблеми, дискусійні питання тощо)

**Мета роботи –**

**Основна частина.**

**Висновки**

**Список літератури (за Ванкуверським стилем)**

**References**

**Відомості про авторів** (українською та англійською мовами)

Прізвище та ініціали, науковий ступінь, посада, місце роботи

Information about authors:

Requirements



*Взірець оформлення: випадок із практики (case of practice)*

УДК

Заголовок роботи мовою оригіналу статті.

Автори (П.П. Петренко...)

Назва установ, де працюють автори (мовою оригіналу статті). Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну нарядкову цифру в кінці прізвища.

E-mail авторів.

• Резюме

Назва роботи українською мовою. Автори

(П.П. Петренко...) Короткий опис роботи.

Висновки. Ключові слова:

Title.

The authors (P.P. Petrenko...) Key words:

• Структура статті:

Опис клінічного випадку.

Список літератури (за Ванкуверським стилем):

References

Відомості про авторів (українською та англійською мовами).

Прізвище та ініціали, науковий ступінь, посада, місце роботи.

Information about authors:

**Авторське резюме повинно бути структуроване, містити 1900 знаків без пропусків, виконувати функцію незалежного від статті джерела інформації.**

6. У розділі "Матеріал і методи" необхідно:

- конкретно і чітко описати організацію проведення даного дослідження;

- вказати варіант дослідження: одномоментне (поперечне), поздовжнє (про- або ретроспективне), дослідження випадок — контроль;

- обов'язково описати критерії включення і виключення з дослідження (а не просто вказати діагноз);

- обов'язково вказати про наявність або відсутність рандомізації (із зазначенням методики) при розподілі пацієнтів по групах, а також на наявність або відсутність маскування ("осліплення") при використанні плацебо або лікарських препаратів у клінічних дослідженнях;

- детальний опис використаної літератури і діагностичної техніки, з наведенням її основних характеристик, фірм-виробників;

- дати назви комерційних наборів для гормональних і біохімічних досліджень, їх виробників, нормальних значень для окремих показників;

- при використанні загальноприйнятих методів дослідження потрібно вказати відповідні джерела літератури;

- обов'язково вказати точні назви всіх використаних лікарських препаратів і хімічних речовин, дози і способи їх уведення.

Якщо в статті міститься опис експериментів на людині, необхідно вказати, чи відповідала їх процедура стандартам Комітету з етики закладу, де виконувалася робота, або Гельсінкської декларації 1975 р. і її переглянутого варіанта 1983 р.

Колектив редакторів не рекомендує використовувати прізвища, ініціали хворих, номери історій хвороби, особливо на рисунках чи фотографіях. При експериментальних роботах, виконаних на тваринах, необхідно вказати вид, стать і кількість використаних тварин, методи знеболення і етаназії, строго у відповідності до етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000), що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Статистичний аналіз є невід'ємним компонентом розділу "Матеріал і методи". Обов'язково вказується: а) прийнятий у даному дослідженні критичний рівень значущості "р" (наприклад "критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05"). У кожному конкретному випадку вказується фактична величина рівня значущості "р" для використовуваного статистичного критерію (а не просто  $p < 0,05$  або  $p > 0,05$ ). Крім того, необхідно вказувати конкретні значення отриманих статистичних критеріїв (наприклад, критерію  $X^2$ ; число ступеня свободи  $df=2$ ,  $p=0,0001$ ). Середні величини не варто наводити точніше, ніж на один десятковий знак порівняно з вихідними даними, середньоквадратичне відхилення і похибку середнього — це на один знак точніше. Якщо аналіз даних проводиться з використанням статистичного пакета програм — необхідно вказати назву цього пакета і його версію.

7. Стаття може бути проілюстрована таблицями, рисунками, графіками, схемами, діаграмами, фотографіями мікропрепаратів. Рисунки не повинні повторювати дані таблиць, або навпаки (або те, або інше). Обсяг графічного матеріалу має бути мінімальним. Ілюстрації необхідно компонувати в тексті статті або подавати у двох екземплярах на окремому листі й окремому файлі на дисківі. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію і створюватися за допомогою "майстра таблиць" (опція "Таблиця — вставити таблицю" редактора Word). Таблиця повинна мати заголовок і номер (якщо їх 2 й більше). Формули повинні бути у вигляді тексту, а не зображення.

8. Текст статті і всі матеріали, які до неї належать, повинні бути ретельно відредаговані і вивірені авторами. Усі цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дози повинні бути завізовані авторами на полях.

9. Підписи до рисунків друкуються під ними. Спочатку дається загальний підпис до рисунка, а потім —

## Вимоги

---

розшифровка цифрових та літерних позначень. У підписах до мікрофотографій обов'язково вказувати збільшення, метод забарвлення (або імпрегнації). Кількість рисунків не повинна перевищувати 3, дані рисунка не повинні повторювати матеріалів таблиць.

10. Позначення на рисунках **не виконувати** засобами MS Word, бажано застосовувати Adobe Photoshop, Paint... тощо.

11. Показчик літератури (не більше 15 джерел для статті і 50 — для огляду) наводиться по мірі цитування. Не допускаються посилання на неопубліковані роботи. У тексті дається посилання на порядковий номер списку [у квадратних дужках].

### **Приклади бібліографічного опису за Ванкуверським стилем:**

**Стаття з журналу** (1-6 авторів) тільки номер журналу.

Мальований ВВ, Мальована ІВ, Бойко СМ. Лікування хронічного гнійного мезотимпаніту в стадії загострення у дорослих. Шпитальна хірургія. 2013;3:93-5.

**Стаття з журналу** (1-6 авторів) том і номер журналу (номер).

Потяженко ММ, Невоїт АВ. Неінфекційні захворювання: пошук альтернативних рішень проблеми з біофізичних позицій. Практикуючий лікар. 2019;1(37):57-62.

**Стаття з журналу** (7 і більше авторів).

Чопей ІВ, Росул ММ, Гечко ММ, Чубірко КІ, Корабельщикова МО, Іваньо НВ та ін. Серцево-судинний континуум: роль сімейного лікаря в профілактиці серцево-судинних захворювань. Wiadomosci Lekarskie. 2014;2:243-47.

### **Книга**

Мурашко НВ, Данілова ЛІІ. Синдром гіперандрогенії у жінок репродуктивного віку: клініка, диференціальний діагноз: навч.-метод. посіб. Мінськ: БелМАПО; 2011. 34 с.

Бойчук ТМ, Роговий ЮЄ, Аріичук ОІ. Патологія нирок за нефролітіазу. Чернівці: Буковина друк; 2018. 195 с.

Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. 4-те вид. Київ: Політехніка; 2002. 552 с.

### **Книга за редакцією**

Герасимов БМ, редактор. Інтелектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: МАКНС; 2005. 119 с.

### **Автореферат**

Горленко ФВ. Поєднання прямих та непрямих методів реваскуляризації при хронічній ішемії нижніх кінцівок [автореферат дисертації]. Ужгород: Ужгородський національний університет; 2020. 40 с.

### **Електронний ресурс**

Infertility in Women In-Depth Report. [Інтернет]. [Цитовано 2017 бер 27]. Доступно: <http://www.nytimes.com/health/guides/disease/infertility-in-women/print.html>

та окремо References: (наводиться латиницею — транслітерація).

**Транслітерація** — механічна передача тексту й окремих слів, які написані однією графічною системою, засобами іншої графічної системи при другорядній ролі звукової точності, тобто передача однієї писемності літерами іншої. У романському алфавіті для україномовних джерел потрібно наступна структура бібліографічного посилання: автор (транслітерація), назва статті (транслітерація) та переклад назви книги або статті на англійську мову (в квадратних дужках), назва джерела (транслітерація), вихідні дані в цифровому форматі, вказівка на мову статті в дужках (in Ukrainian). DOI (якщо є)

Джерела кирилицею в транслітерованому вигляді можна здійснити автоматично на сайті: <http://www.slovnyk.ua/services/translit.php> для української мови.

### **References**

Boichuk TM, Rohovyi YuYe, Ariichuk OI. Patofiziologia nyrrok za nefrolitiazu [Pathophysiology of the kidneys in nephrolithiasis]. Chernivtsi: Bukovyna druk; 2018. 195 p. (in Ukrainian).

Або

Dudchuk MV. Prynysy likuvannia khronichnoho zapal'noho protsesu dodatkov matky [Principles of treatment of chronic inflammatory process of the uterus applications]. Zhinochyi likar. 2007;1:8. (in Ukrainian).

Джерела літератури мають бути "не старше" 10 років.

11. При вживанні одиниць виміру необхідно користуватися міжнародною системою одиниць — СІ. Не варто використовувати абрєвіатури в назві статті, висновках і резюме. Назви ферментів, тканинних препаратів, буферів суспензованих середовищ і експериментальних методів не скорочуються. Хімічні елементи і прості неорганічні сполуки потрібно позначати хімічними формулами.

Підписавшись під статтею, автор тим самим гарантує, що стаття оригінальна і ні вона сама, ні рисунки до неї не були опубліковані в інших журналах.

12. Усі статті, направлені до редакції, проходять редагування, рецензування й експертизу доброякісності статистичного матеріалу. Редакція залишає за собою право скорочувати і корегувати статті, не торкаючись їхньої суті. Якщо в процесі підготовки до друку в статті будуть виявлені значні дефекти (технічні або за суттю), вона буде повернута автору на доопрацювання.

---

---

## Requirements

---

---

*Датою надходження статті вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.*

*13. Направлення від установи, висновки експертної комісії, довідка про антиплагіат (оригінальність тексту не менше 85 %) та контактні дані авторів (номер телефона, електронна адреса) обов'язкові.*

*14. Рукописи, листи, побажання і зауваження надсилайте за адресою:*

*Буковинський державний медичний університет  
Редакція журналу "Буковинський медичний вісник"  
Кривецький Віктор Васильович  
пл. Театральна, 2  
м. Чернівці, 58002  
E-mail: [bmh@bsmu.edu.ua](mailto:bmh@bsmu.edu.ua)  
+380500216512*

## Зміст

Оригінальні дослідження	Original research
<b>О.В. Білокий, О.Г. Ушенко, В.В. Білокий, Ю.Я. Томка, В.М. Склярчук</b> ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ МЕТОДОМ ПОЛЯРИЗАЦІЙНОГО КАРТОГРАФУВАННЯ ТА СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ МАП АЗИМУТА ПОЛЯРИЗАЦІЇ ЦИФРОВИХ МІКРОСКОПІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ ФАЦІЙ КРОВІ	<b>O. Bilookyi, O. Ushenko, V. Bilookyi, Yu. Tomka, V. Sklyarchuk</b> DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF THYROID GLAND PATHOLOGY USING POLARIZATION MAPPING AND STATISTICAL ANALYSIS OF POLARIZATION AZIMUTH MAPS OF DIGITAL MICROSCOPIC IMAGES OF BLOOD FACES
<b>А.В. Бронюк, Л.В. Распутіна</b> ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА НА ОСНОВІ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ КРЕАТИНІНУ ТА ЦИСТАТИНУ С	<b>A.V. Broniuk, L.V. Rasputina</b> EVALUATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF KIDNEYS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION BASED ON THE DETERMINATION OF CREATININE AND CYSTATIN C LEVELS
<b>О.Г. Дудко</b> ВИЗНАЧЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ МІЖ ДОТИЧНИМИ ПОВЕРХНЯМИ МЕТАЛЕВОГО ТА ПОЛІМЕРНОГО ГВИНТІВ І КОРТИКАЛЬНОЇ КІСТКИ ПРИ КОМП'ЮТЕРНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ОСТЕОСИНТЕЗУ	<b>Dudko O.G.</b> THE COMPUTER MODELING STUDY OF INTERACTIONS BETWEEN CONTACT SURFACES OF METAL OR POLIMERIC SCREWS AND CORTICAL BONE TISSUE
<b>В.В. Проняєв, К.А. Владиченко</b> МОРФОГЕНЕЗ ПРОМЕЖИНИ В ПЕРШОМУ ТА ДРУГОМУ ТРИМЕСТРАХ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ЛЮДИНИ	<b>V.V. Proniaiev, K.A. Vladychenko</b> DEVELOPMENT OF THE PERINEUM STRUCTURES IN THE EMBRYONIC AND PREFETAL PERIODS
<b>Т.К. Сагайдак, Н.О. Скороходова</b> ОСОБЛИВОСТІ ЛЕТАЛЬНИХ ВИПАДКІВ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ ЦНС В УМОВАХ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОГО СТАЦІОНАРУ ЗА 2014-2023 РОКИ	<b>T.K. Sahaidak, N.O. Skorokhodova</b> PECULIARITIES OF FATAL CASES IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM LESIONS IN TUBERCULOSIS INPATIENT SETTINGS FOR 2014-2023
<b>Л.П. Сидорчук, М.О. Соколенко, Г.Я. Лопушняк, Р.Р. Віксіч, А.В. Ткачук, Є.С. Гаврилюк, А.І. Погинайко</b> ЧАСТОТА ІНФЕКЦІЙНИХ ТА НЕІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПЕРІОД ВОЄННОГО СТАНУ, ЗА ДАНИМИ ОКРЕМИХ ПІДРОЗДІЛІВ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ У ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ	<b>L.P. Sydorochuk, M.O. Sokolenko, H.Ya. Lopushniak, R.R. Vyksych, A.V. Tkachuk, Ye.S. Gavryliuk, A.I. Pogynaiko</b> FREQUENCY OF INFECTIOUS AND NON-INFECTIOUS DISEASES DURING THE WAR IN UKRAINE BASED ON SOME PRIMARY MEDICAL CARE UNITS' DATA IN THE CHERNIVTSI REGION

<b>Н.М. Кулаєць, В.Н. Середюк</b> ВПЛИВ ЕМПАГЛІФЛОЗИНУ ТА РАНОЛАЗИНУ НА ДИНАМІКУ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЦЯ ТА РІВНІВ БИОМАРКЕРІВ NT-PROBNP І РОЗЧИННОГО sST-2 У ХВОРИХ НА ФІБРИЛЯЦІЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ	37- 42	<b>N.M. Kulaiets, V.N. Seredyuk</b> THE EFFECT OF EMPAGLIFLOZIN AND RANOLAZINE ON THE DYNAMICS OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE HEART AND LEVELS OF BIOMARKERS NT-proBNP AND SOLUBLE (s)ST-2 IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND HEART FAILURE
<b>О.Б. Ханенко, Ю.І. Попович</b> ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В СЕЛЕЗИНЦІ ЩУРІВ У РАННІ ТЕРМІНИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ	43- 46	<b>O.B. Khanenko, Y.I. Popovych</b> HISTOLOGICAL CHANGES IN THE RAT SPLEEN IN THE EARLY STAGES OF EXPERIMENTAL STREPTOZOTOCIN- INDUCED DIABETES MELLITUS
<b>С.В. Чернюк, К.С. Марченко</b> РОЛЬ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ СЕРЦЯ В КЛІНІЧНОМУ МОНІТОРИНГУ ТА ОЦІНЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ІЗ ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ МІОКАРДИТУ	47- 54	<b>S.V. Cherniuk, K.S. Marchenko</b> THE ROLE OF CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IN CLINICAL MONITORING AND ASSESSMENT OF PATHOGENETIC THERAPY EFFICIENCY IN PATIENTS WITH SEVERE COURSE OF MYOCARDITIS
<b>Х.Б. Квіт</b> TLR4 ЯК МАРКЕР ПРОГНОЗУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З ДИСБІОЗОМ КИШКІВНИКА	55- 61	<b>K.B. Kvit</b> TLR4 AS THE MARKER OF NON- ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE PROGNOSIS IN PATIENTS WITH INTESTINAL DYSBIOSIS
<b>К.І. Геруш, Н.В. Пашковська</b> REGISTRY OF TYPES, FACTORS, AND CONSEQUENCES OF MEDICAL ERRORS IN THE DIAGNOSIS OF DIABETES MELLITUS TYPES	62- 68	<b>К.І. Геруш, Н.В. Пашковська</b> РЕЄСТР ВИДІВ, ЧИННИКІВ ТА НАСЛІДКІВ ЛІКАРСЬКИХ ПОМИЛОК У ДІАГНОСТИЦІ ТИПІВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ
<b>Р.Ю. Токар</b> THE PROGINS VARIANT OF THE PGR GENE AND PLACENTAL ENDOCRINE FUNCTION AT RISK OF PRETERM LABOR: A PILOT STUDY	69- 75	<b>П.Ю. Токар</b> ВАРІАНТ PROGINS ГЕНА ПРОГЕСТЕРОНОВОГО РЕЦЕПТОРА PGR ТА ЕНДОКРИННА ФУНКЦІЯ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ЗАГРОЗІ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ: ПІЛОТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Наукові огляди****Scientific reviews**

<b>Ф.В. Гладких</b> ІМУННІ ПОРУШЕННЯ ПРИ АУТОІМУННОМУ ГЕПАТИТІ: РОЛЬ АУТОАНТИТІЛ, Т-REG КЛІТИН ТА НОВІТНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ	76- 82	<b>F.V. Hladkykh</b> IMMUNE DYSREGULATION IN AUTOIMMUNE HEPATITIS: THE ROLE OF AUTOANTIBODIES, T-REG CELLS, AND NOVEL THERAPEUTIC APPROACHES
--	-----------	--

## Зміст

<i>Сторінки історії</i>		<i>Pages of history</i>	
<b>О.Б. Беліков, О.І. Рошук, Н.І. Белікова, В.П. Гавалешко, Я.Р. Караван, М.М. Сорохан</b> ІСТОРІЯ ТА ЗДОБУТКИ КАФЕДРИ ОРТОПЕДИЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ (ДО 80 – РІЧЧЯ БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ)	83- 87	<b>O.B. Belikov, O.I. Roshchuk, N.I. Belikova, V.P. Havaleshko, Ya.R. Karavan, M.M. Sorokhan</b> HISTORY AND ACHIEVEMENTS OF THE DEPARTMENT OF PROSTHETIC DENTISTRY (TO THE 80th ANNIVERSARY OF BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY)	
<b>В.В. Кривецький, Д.В. Проняєв, І.І. Кривецька</b> ДО 130-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ПРОФЕСОРА, ДОКТОРА МЕДИЧНИХ НАУК, ФУНДАТОРА НАУКОВОЇ ШКОЛИ ЕМБРІОТОПОГРАФІЇ МИКОЛИ ГЕРВАСІЙОВИЧА ТУРКЕВИЧА	88- 93	<b>V.V. Kryvetskyi, D.V. Proniaiev, I.I. Kryvetska</b> TO THE 130TH ANNIVERSARY OF THE BIRTHDAY OF PROFESSOR, DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES, FOUNDER OF THE SCIENTIFIC SCHOOL OF EMBRYOTOPOGRAPHY MYKOLA HERVASIYOVYCHA TURKEVYCH	
<b>О.С. Хухліна, Т.В. Дудка, О.С. Воєвідка, С.В. Кашул</b> НАУКОВІ ШКОЛИ КАФЕДРИ ГОСПІТАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ЗА 80 РОКІВ НАПОЛЕГЛИВОЇ ПРАЦІ	94- 99	<b>O.S. Khukhlina, T.V. Dudka, O.S. Voyevidka, S.V. Kashul</b> SCIENTIFIC SCHOOLS OF THE DEPARTMENT OF HOSPITAL THERAPY FOR 80 YEARS OF HARD WORK	
<i>Проблеми вищої медичної освіти</i>		<i>Problems of higher medical education</i>	
<b>А.В. Гошовська</b> ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОРГАНІЗАЦІЇ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ ЗАКЛАДІВ ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ ПРИ ВИВЧЕННІ ПРЕДМЕТА «АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ»	100- 105	<b>A.V. Goshovska</b> PSYCHOLOGICAL AND PEDAGOGICAL FEATURES OF ORGANIZING INDEPENDENT WORK OF STUDENTS IN HIGHER MEDICAL EDUCATION INSTITUTIONS DURING THE STUDY OF "OBSTETRICS AND GYNECOLOGY"	
<b>Вимоги</b>	106- 109	<b>Requirements</b>	
<b>Зміст</b>	110- 112	<b>Contents</b>	



Комп'ютерний набір і верстка — І.В. Кривецький, Д.В. Проняєв  
Редактор — Н.Р. Соломатіна  
Редагування англійського тексту — Л.В. Стегніцька  
Технічне та літературне редагування — М.І. Чапара