

Міністерство охорони здоров'я України
Буковинський державний медичний університет

БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК

DOI: 10.24061/2413-0737.29.1

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 29, № 2 (114)

2025

Редакційна колегія:

Головний редактор Геруш І.В. – професор, ректор Буковинського державного медичного університету.
Заступник головного редактора Кривецький В.В. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету.
Відповідальний секретар Проняєв Д.В. – д-р мед. наук, професор, професор кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету.

Беліков О.Б. – д-р мед. наук, професор, професор кафедри ортопедичної стоматології Буковинського державного медичного університету.

Боднар О.Б. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри дитячої хірургії, отоларингології та офтальмології Буковинського державного медичного університету.

Бойчук Т.М. – д-р мед. наук, професор, професор кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету.

Ванчуляк О.Я. – д-р мед. наук, професор, професор кафедри судової медицини та медичного правознавства Буковинського державного медичного університету.

Гринчук Ф.В. – д-р мед. наук, професор, професор кафедри хірургії № 1 Буковинського державного медичного університету.

Давиденко І.С. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету.

Івашук О.І. – д-р мед. наук, професор, професор кафедри онкології та радіології Буковинського державного медичного університету.

Ілащук Т.О. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету.

Коваль Г.Д. – д-р мед. наук, професор, професор кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету.

Колоскова О.К. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського

державного медичного університету.

Максим'юк В.В. – д-р мед. наук, професор, професор кафедри хірургії № 1 Буковинського державного медичного університету.

Пашковська Н.В. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету.

Сидорчук Л.П. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету.

Сокольник С.В. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету.

Тащук В.К. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації, спортивної медицини Буковинського державного медичного університету.

Ткачук С.С. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету.

Федів О.І. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету.

Цигикало О.В. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету.

Шкварковський І.В. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри хірургії № 2 Буковинського державного медичного університету.

Чернівці: БДМУ, 2025

Редакційна рада:

Бойко В.В. – академік Національної академії медичних наук України, д-р мед. наук, професор, директор Інституту загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева АМН України (Харків, Україна).
Гоженко А.І. – д-р мед. наук, професор, заслужений діяч науки та техніки України, директор «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» МОЗ України (Одеса, Україна).
Запорожан В.М. – д-р мед. наук, професор, ректор Одеського національного медичного університету, академік Академії медичних наук України (Одеса, Україна).
Коваленко В.М. – академік Національної академії медичних наук України, д-р мед. наук, професор, директор Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. академіка М. Д. Стражеска» АМН України (Київ, Україна).
Паньків В.І. – д-р мед. наук, професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України (Київ, Україна).
Герхард Дамман – професор, директор психіатричної клініки м. Мюстерлінген (Тюргау, Швейцарія).
Збігнев Копанські – професор Вищої школи медичних наук Колегіуму Мазовієнсе (Гродзиск-Мазовецький, Польща).
Дірк Брутцерт професор Антверпенського університету (Антверпен, Бельгія).
Ботнару В.І. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб № 2 Державного університету медицини та фармації імені Н.А. Тестеміцану (Кишинів, Молдова).
Катеренюк І.М. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри анатомії та клінічної анатомії Державного медичного та фармацевтичного університету ім. Ніколає Тестеміцану (Кишинів, Молдова).
Мельник Н.О. – д-р мед. наук, професор кафедри гістології та ембріології Університету Масарика (Брно, Чехія).
Максим Погорєлов – д-р мед. наук, професор, директор лабораторії передових біоматеріалів та біофізики Латвійського університету (Рига, Латвія).

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради

Буковинського державного медичного університету

Протокол № 9 від 29.05.2025 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 ЄДРОПУ 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.

НАУКОВА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ

Редакційно-видавничий відділ

Буковинського державного медичного університету МОЗ України

Адреса: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2

Код ЄДРОПУ 02010971

Керівник відділу – Волошенюк Ірина Олексіївна

Контактний телефон: +38 (0372) 52-39-63

e-mail: bmh@bsmu.edu.ua

Адреса для листування: Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

Заступнику головного редактора журналу "Буковинський медичний вісник" професору Кривецькому Віктору Васильовичу

Контактний телефон: +38(050)0216512

e-mail: bmh@bsmu.edu.ua

Офіційний web-сайт журналу: <http://e-bmv.bsmu.edu.ua/>

(Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа "URAN", проект «Наукова періодика України, в рамках некомерційного проекту Public Knowledge Project

АНАЛІЗ ТУРБУЛЕНТНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ: ПОКАЗНИКИ HRT0/HRTS ТА ІННОВАЦІЙНІ РОЗРАХУНКИ МОДЕЛІ ПРЕЦИЗІЙНОЇ КАРДІОЛОГІЇ У ПРОГРАМНОМУ ЗАБЕЗПЕЧЕННІ АНАЛІЗУ ДАНИХ

В.К. Тащук¹, Т.М. Амеліна¹, О.В. Маліневська-Білійчук¹, М.В. Тащук¹, С.В. Мельничук²,
С.В. Первозванський²

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: холтерівський моніторинг, шлуночкова екстрасистолія, турбулентність серцевого ритму.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 3-10.

DOI: 10.24061/2413-
0737.29.2.114.2025.1

E-mail: vtashchuk@ukr.net
oleksandravmb@gmail.com
amelinatania@gmail.com



Резюме. Мета роботи – об'єктивізувати аналіз кількісних показників ЕКГ за допомогою створення формули для обрахунку показників турбулентності серцевого ритму (HRT0 та HRTS) у програмних інструментах для аналізу даних і доведення клінічних можливостей застосування запропонованої моделі.

Матеріал і методи. Обстежено 32 пацієнти з шлуночковими аритміями із застосуванням авторської методики визначення параметрів TCP (HRT0 та HRTS) холтерівського моніторингу ЕКГ, оцінки варіабельності серцевого ритму (BCP) (SDNN, RMSSD), диджиталізації ЕКГ, ехокардіографії (ЕхоКГ), дослідженням ліпідного спектра крові, шкали тривоги HADS, якості життя EQ-5D-3L, оцінкою болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) та аналізом результатів коронароангіографії (КАГ).

Результати. Розроблено формули обрахунку TCP, визначено їх взаємозв'язок із клініко-патогенетичними показниками обстежених хворих. У групі позитивного/негативного спрямування, залежно від динаміки показника HRT0 ($HRT0 < 0\%$ або $HRT0 > 0\%$), виявлена залежність переважання балів ВАШ при несприятливому розподілі HRT0 ($51,33 \pm 3,69\%$ проти $34,11 \pm 2,58\%$, $p < 0,001$, $\Delta\%_{1-2} = 50,45\%$), у той же час відбувалася зворотна розбіжність кількості шлуночкових екстрасистол (ШЕ) ($4,00 \pm 1,00\%$ проти $13,50 \pm 4,50\%$, $p < 0,05$, $\Delta\%_{1-2} = 70,37\%$). За несприятливого розподілу показника HRTS реєструвалось зниження значення SDNN ($100,43 \pm 7,23$ мс проти $129,25 \pm 9,25$ мс, $p < 0,02$, $\Delta\%_{1-2} = 22,29\%$), позитивне збільшення показника RMSSD у групі позитивної динаміки HRTS ($160,65 \pm 27,15$ мс проти $22,9 \pm 6,29$ мс, $p < 0,001$, $\Delta\%_{1-2} = 95,74\%$). Зміни фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), залежно від розподілу HRTS ($< 2,5$ мс/RR>), пов'язані зі значущим зростанням показника відношення шансів (ВШ: 3,11) при 95% довірчому інтервалі (ДІ: 0,62-15,71) ($p < 0,05$), визначено достовірний зв'язок між збільшенням ВШ та показником HRT0 ($< 0\%$) при порівнянні 1-судинного пошкодження проти 2-3-судинного ураження коронарних артерій (ВШ: 0,42, ДІ: 0,08-2,25, $p < 0,05$).

Висновки. 1. Запропонований інноваційний підхід до обрахунків показників HRT0 та HRTS у програмному забезпеченні для аналізу даних демонструє значний потенціал для покращення прогнозування стану пацієнтів і визначення кінцевих точок лікування в моделі прецизійної кардіології. 2. За несприятливого розподілу HRT0 спостерігалася більша кількість ШЕ ($p < 0,05$) та негативне спрямування SDNN при несприятливому розподілі HRTS ($p < 0,02$) при позитивній динаміці HRTS зі збільшенням RMSSD ($p < 0,001$), кореляція між HRT0 і тривалістю депресії ST у розподілі Пірсона і Спірмена є статистично значущою ($p < 0,01$), зростання показника максимальних швидкостей диференційованої ЕКГ асоціюється зі зменшенням ризику згідно зі зниженням HRT0 ($p > 0,1$), зіставлення змін 1-судинного пошкодження проти 2-3-судинного ураження коронарних артерій з HRT0 демонструє відношення шансів 0,42 ($p < 0,05$). 3. Кореляційний аналіз показав слабкий позитивний зв'язок між HRT0 та HRTS.

HEART RATE TURBULENCE: HRT0/HRTS INDICATORS AND INNOVATIVE CALCULATIONS OF THE PRECISION CARDIOLOGY MODEL IN DATA ANALYSIS SOFTWARE

V.K. Tashchuk, T.M. Amelina, O. V. Malinevska-Bilychuk, M. V. Tashchuk, S. V. Melnychuk, S. V. Pervozvansky

Key words: Holter monitoring, ventricular extrasystole, heart rate turbulence.

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 2 (114). P. 3-10.

Resume. Objective of the study – to objectify the analysis of quantitative electrocardiogram indicators by creating and utilizing an individual formula for calculating heart rate turbulence (HRT) indicators (HRT0 and HRTS) in data analysis software tools, as well as to demonstrate the clinical applicability of the proposed model of precision cardiology

Materials and methods. In the first stage of the study, the formulas for determining HRT parameters (HRT0 and HRTS) were analyzed and implemented in a spreadsheet editor like Excel. The second stage of the study involved examining 32 patients with ischemic heart disease with diagnoses of chronic coronary syndrome, acute coronary syndrome (STEMI type), and hypertension with ventricular arrhythmia. Holter monitoring of electrocardiograms was conducted, heart rate variability (SDNN, RMSSD) was assessed, ECG digitization and differentiation with the assessment of the ratio of maximum speeds (VMSH) were carried out, echocardiography with determination of left ventricular ejection fraction (LVEF) was performed, blood lipid spectrum was analyzed, and HADS anxiety scale, EQ-5D-3L quality of life assessment with determination of Visual Analogue Scale (VAS) pain scores, and results of coronary angiography were evaluated.

Results. As a result of our research, formulas for calculating HRT were created and implemented in a spreadsheet editor. Their relationships with the clinical-pathogenetic indicators of the examined patients were determined. In the group of positive/negative direction depending on the dynamics of the HRT0 indicator ($HRT0 < 0\%$ or $HRT0 > 0\%$), there was a dependence on the predominance of VAS pain scores in unfavorable HRT0 distribution ($51,33 \pm 3,69\%$ versus $34,11 \pm 2,58\%$, $p < 0,001$, $\Delta\%_{1-2} = 50,45\%$), while there was an inverse discrepancy in the number of ventricular extrasystoles ($4,00 \pm 1,00\%$ versus $13,50 \pm 4,50\%$, $p < 0,05$, $\Delta\%_{1-2} = 70,37\%$). For the unfavorable distribution of the HRTS indicator, a decrease in the SDNN value ($100,43 \pm 7,23$ ms versus $129,25 \pm 9,25$ ms, $p < 0,02$, $\Delta\%_{1-2} = 22,29\%$) was also recorded, and there was a positive increase in the RMSSD indicator in the group with positive HRTS dynamics ($160,65 \pm 27,15$ ms versus $22,9 \pm 6,29$ ms, $p < 0,001$, $\Delta\%_{1-2} = 95,74\%$). Changes in LVEF, depending on the distribution of HRTS (< 2.5 ms/RR), were associated with a significant increase in the odds ratio (OR: 3.11) with a 95% confidence interval (CI: 0,62-15,71; $p < 0,05$). A reliable correlation between the increase in OR and the HRT0 indicator ($< 0\%$) was determined when comparing single-vessel damage against 2-3-vessel coronary artery damage (OR: 0,42, CI: 0,08-2,25, $p < 0,05$). The interaction between HRT0 ($< 0\%$) and the likelihood of ventricular extrasystole ($< 240/24$ hours) during 24-hour Holter monitoring is reflected in the OR of 3,75 (CI: 0,34-40,81; $p > 0,1$), but not for HRTS (OR: 0,84; CI: 0,13-5,56; $p > 0,1$).

Conclusions. 1. The proposed innovative approach to the calculation of HRT0 and HRTS metrics in data analysis software demonstrates significant potential for improving patient status prediction and determining treatment endpoints in the model of precision cardiology. 2. In the case of an unfavorable HRT0 distribution, there was a higher number of ventricular ectopic beats ($p < 0,05$) and a negative trend of SDNN with an unfavorable HRTS distribution ($p < 0,02$) with a positive HRTS dynamics with an increase in RMSSD ($p < 0,001$), the correlation between HRT0 and the duration of ST depression in the Pearson and Spearman distributions is statistically significant ($p < 0,01$), the increase in the maximum speed indicator of the differentiated ECG is associated with a risk reduction according to the HRT0 decrease ($p > 0,1$), comparing the changes in single-vessel damage against 2-3 vessel coronary artery damage with HRT0 shows an odds ratio of 0.42 ($p < 0,05$). 3. At the same time, correlation analysis showed a weak positive relationship between HRT0 and HRTS.

Вступ. Дослідження коливань тривалості циклів синусового ритму (турбулентності серцевого ритму, TCP) після передчасного серцевого скорочення, зареєстрованого на ЕКГ за методом Холтера, включає характеристику двох числових дескрипторів: початок турбулентності (“turbulence onset”, TO) та нахил турбулентності (“turbulence slope”, TS) серцевого ритму. Цей підхід запропонований у роботі Georg Schmidt et al., де зазначалося, що після ШЕ у пацієнтів з низьким ризиком спостерігалось раннє прискорення та подальше уповільнення синусового ритму, яке не було характерним для пацієнтів з високим ризиком [1].

Такий підхід продовжено в подальших дослідженнях, оскільки TCP визнано перспективним неінвазивним маркером шлуночкових тахіаритмій і серцевої смерті, особливо в пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) або серцевою недостатністю (СН) зі зниженою ФВ ЛШ [2, 3, 4].

Порушення TCP демонструє найпотужнішу прогностичну цінність для композитної точки (скоригований коефіцієнт ризику [aHR] 3,41) або окремих подій, серед яких серцева смерть (aHR 4,08), шлуночкова тахіаритмія (aHR 3,72) і HFH (aHR 4,32) [4].

У той же час, при визначенні TCP за показниками акселерації (прискорення серцевого ритму після ШЕ, HRTO) та децелерації (сповільнення серцевого ритму після попереднього прискорення, HRTS) існує розбіжність у методах їх обрахунку [5]. Проста формула використовується для обрахунку HRTO, тоді як для обчислення HRTS необхідне використання спеціалізованого програмного забезпечення, що дозволяє аналізувати цей показник лише за допомогою окремих систем Холтера, оскільки показник HRTS визначається як максимальний нахил лінійної регресії п'яти послідовних середніх R-R інтервалів після передчасного скорочення (ШЕ), що вимагає детальної обробки даних.

Отже, перспективним напрямком дослідження є подальша оптимізація кількісного аналізу ЕКГ із створенням і використанням індивідуальної формули для обрахунку HRTO та HRTS у звичному середовищі програмного забезпечення аналізу даних із подальшим визначенням ризиків і побудови прогностичної моделі.

Мета роботи - об'єктивізувати аналіз кількісних показників ЕКГ за допомогою створення формули для обрахунку показників турбулентності серцевого ритму (HRTO та HRTS) у програмних інструментах для аналізу даних і доведення клінічних можливостей застосування запропонованої моделі.

Матеріал і методи. На першому етапі дослідження проаналізовані формули визначення параметрів TCP (HRTO та HRTS), що прийняті в роботі деяких холтерівських апаратів для реєстрації ЕКГ. Проте в доступній літературі ми не знайшли опису програмного забезпечення для їх оцінки за допомогою простого аналізу двох комплексів PQRS до/після екстрасистоли та 15 комплексів після з обчисленням визначених показників на ЕКГ.

Отже, формула для обчислення Turbulence Onset

(TO) виглядає так:

$$TO = \frac{RR_{avg_post} - RR_{avg_pre}}{RR_{avg_pre}} \times 100 \%$$

де:

- RR_{avg_post} – це середня величина інтервалів RR для перших двох серцевих циклів після ШЕ;
- RR_{avg_pre} – це середня величина інтервалів RR для останніх двох серцевих циклів перед ШЕ.

Ця формула дозволяє обчислити відсоткову зміну середнього інтервалу RR, що показує реакцію серця на ШЕ.

Для обчислення HRTO у програмних інструментах для аналізу даних (Excel):

- Інтервали RR перед ШЕ повинні знаходитися в осередках A3 та B3.
- Інтервали RR після ШЕ повинні знаходитися в осередках C3 та D3.

Тоді формула HRTO виглядатиме так: $HRTO = ((AVERAGE(D3:E3) - AVERAGE(A3:B3)) / AVERAGE(A3:B3)) \times 100$

$HRTO = ((AVERAGE(D3:E3) - AVERAGE(A3:B3)) / AVERAGE(A3:B3)) \times 100$, що відображено на рисунку 1.

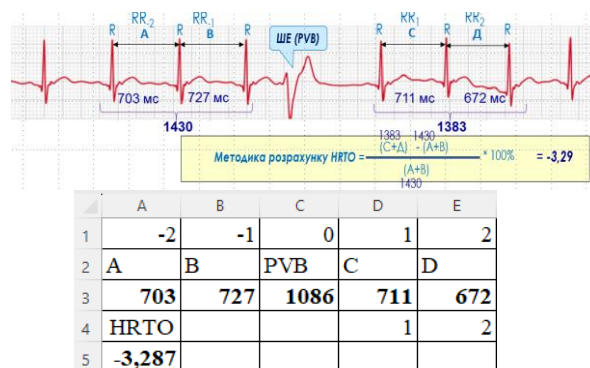


Рис. 1. Розрахунок формули для обчислення Turbulence Onset

Натомість, ситуація з формулою для обчислення Turbulence Slope (TS) виглядає складнішою, оскільки реалізована таким чином: $TS = \max_{t_0} \left(\frac{\Delta RR}{\Delta t} \right)$

де:

- $\Delta RR / \Delta t$ - зміна інтервалу RR;
- Δt - час між змінами інтервалів RR.

У контексті серцевої турбулентності TS обчислюється як нахил найкрутішої прямої, що представляє зміну інтервалів RR після ШЕ протягом перших 5-15 ударів серця. Це можна реалізувати в табличному редакторі типу Excel за допомогою функції SLOPE або LINEST. Формула виглядає так:

$$TS = \frac{SLOPE(\text{динамічні_значення_RR}, \text{часові_мітки})}{\text{динамічні_значення_RR}}$$

Якщо інтервали RR після ШЕ розташовані в

Оригінальні дослідження

осередках C2:C16, а часові мітки в осередках B2:B16, формула набуває вигляду:

$$TS = \text{SLOPE}(C2:C16, B2:B16)TS$$

$$TS = @\text{LINEST}(C2:C16, B2:B16)TS$$

 що представлено на рисунку 2.

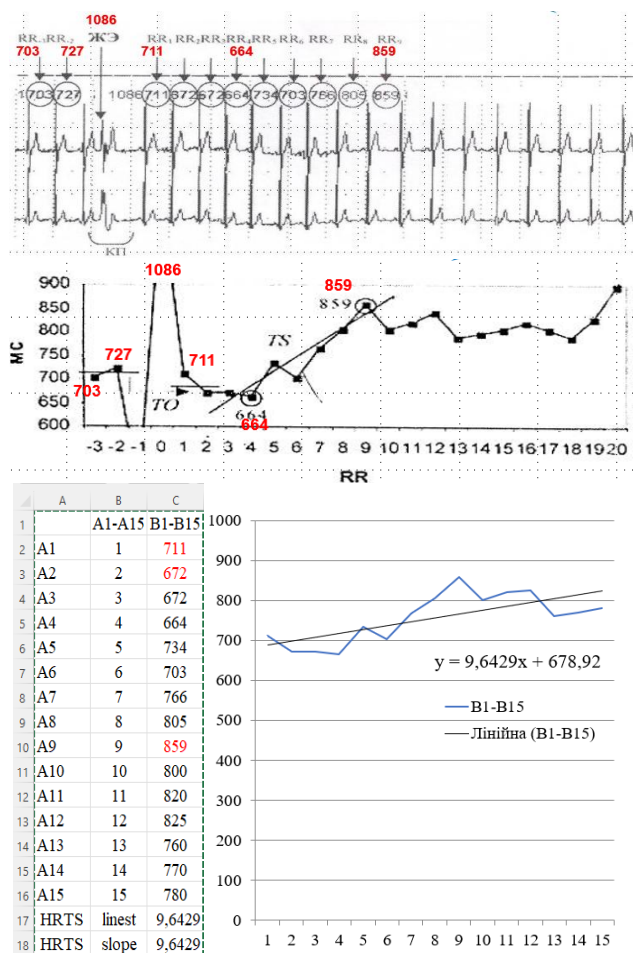


Рис. 2. Розрахунок формули для обчислення Turbulence Slope

Оцінку можливості реалізації запропонованого математичного підходу визначення показників HRTO та HRTS із використанням індивідуальної формули, яку ми рекомендуємо реалізувати в табличному редакторі, проводили під час виконання холтерівського моніторингу пацієнтів на базі кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини і ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр». Дослідження здійснювали згідно з основними положеннями Good Clinical Practice (GCP) та Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, за наявної інформованої згоди учасників дослідження. У дослідження включено 32 пацієнти з діагнозами

хронічного коронарного синдрому (ХКС), гострого коронарного синдрому (ГКС) за типом STEMI та гіпертонічною хворобою, за наявності порушень ритму за типом шлуночкової аритмії.

Всім пацієнтам проводилась комплексна оцінка, включаючи клінічний стан, показники аналізів крові, ЕКГ з оцінкою її кількісних показників та подальшою диджиталізацією і диференціацією ЕКГ, ЕхоКГ та результати КАГ.

Статистична обробка даних здійснювалася з використанням електронних таблиць, застосовуючи параметричні та непараметричні методи порівняння. За умови нормального розподілу даних, використовували метод Стьюдента (дані представлені як середнє значення (M) та похибка середнього значення (m)), тоді як за ненормального розподілу – критерій Манна-Уїтні. Для аналізу кореляційних зв'язків використовували коефіцієнти кореляції Пірсона та Спірмена. Критичний рівень статистичної значимості встановлено за $p < 0,05$, а тенденцію – за $p < 0,1$.

Результати дослідження та їх обговорення. На першому етапі дослідження всі обстежені хворі були розподілені на групи позитивного та негативного прогнозу відповідно до визначених у літературі меж для оцінки TCP. До першої групи (позитивний прогноз) увійшли хворі зі значенням HRTO $< 0\%$ або HRTS $> 2,5$ мс/RR. Друга група (негативний прогноз) включала хворих зі значенням HRTO $> 0\%$ та HRTS $< 2,5$ мс/RR, що може свідчити про підвищений ризик серцевих подій.

При оцінці такого розподілу показників TCP у групах позитивного/негативного спрямування залежно від динаміки HRTO середній рівень показника для групи становив у розподілі HRTO: $(-4,84 \pm 1,37\%$ проти $+4,44 \pm 1,32\%$, $p < 0,001$, $\Delta\%_{1-2} = 191,67\%$) (пацієнтів із позитивним розподілом HRTO, $n=17$, проти пацієнтів із негативним розподілом HRTO, $n=15$). У цій групі залежно від позитивного/негативного коливання показника HRTO розподіл HRTS реєструвався недостовірним і становив, відповідно, $(1,15 \pm 1,02$ мс/RR проти $1,42 \pm 0,51$ мс/RR, $p > 0,2$, $\Delta\%_{1-2} = 24,00\%$).

Навпаки, при визначенні HRTS, як домінуючого чинника розподілу на групи позитивного/негативного коливання, розбіжність для HRTS становила: $(4,32 \pm 1,40$ мс/RR проти $-0,10 \pm 0,26$ мс/RR, $p < 0,005$, $\Delta\%_{1-2} = -102,42\%$) (пацієнтів із позитивним розподілом HRTS, $n=10$, проти пацієнтів із негативним розподілом HRTS, $n=22$). У цій групі позитивного/негативного коливання показника HRTS відбувався наступний розподіл HRTO з незначним і недостовірним відповідним коливанням у зворотному напрямку: $(0,17 \pm 3,74\%$ проти $0,79 \pm 0,81\%$, $p > 0,5$).

У групі позитивного/негативного спрямування залежно від динаміки HRTO (HRTO $< 0\%$ або HRTO $> 0\%$) виявлена залежність переважання балів ВАШ при несприятливому розподілі HRTO ($51,33 \pm 3,69\%$ проти $34,11 \pm 2,58\%$, $p < 0,001$, $\Delta\%_{1-2} = 50,45\%$), у той же час відбувалася зворотна розбіжність кількості ШЕ ($4,00 \pm 1,00\%$ проти $13,50 \pm 4,50\%$, $p < 0,05$, $\Delta\%_{1-2}$

$z=70,37\%$).

У групі позитивного/негативного спрямування залежно від динаміки HRTS ($HRTS > 2,5$ мс/RR або $HRTS < 2,5$ мс/RR) визначено негативне спрямування стандартного відхилення інтервалів між послідовними R-зубцями (NN інтервали) на ЕКГ, що є індикатором BCP, показника SDNN (Standard Deviation of NN intervals) за несприятливого розподілу HRTS ($100,43 \pm 7,23$ мс проти $129,25 \pm 9,25$ мс, $p < 0,02$, $\Delta\%_{1-2} = 22,29\%$), оскільки зниження значення SDNN може вказувати на зменшення BCP, що може бути ознакою стресу, перевтоми або серцево-судинних захворювань, натомість високі значення SDNN свідчать про добру функцію автономної нервової системи та високу BCP, що є ознакою хорошого фізичного стану та здатності організму адаптуватися до стресу. Аналіз іншого показника BCP – RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences), який відображає короткострокові зміни між послідовними серцевими ударами і розраховується як корінь середнього квадрата різниць між послідовними NN інтервалами (інтервалами між нормальними серцевими ударами) та свідчить за низьких значень про знижену BCP, що може бути ознакою стресу, на відміну від зростання показника, яке свідчить про добру функцію автономної нервової системи та високу BCP, що є ознакою хорошого фізичного стану та здатності організму адаптуватися до стресу про позитивне збільшення RMSSD у групі позитивної динаміки HRTS ($160,65 \pm 27,15$ мс проти $22,9 \pm 6,29$ мс, $p < 0,001$, $\Delta\%_{1-2} = 95,74\%$).

Цікаво, що в групі позитивної динаміки HRTS зареєстровано більший бал шкали тривоги HADS ($8,90 \pm 0,40$ проти $7,86 \pm 0,40$, $p < 0,05$, $\Delta\%_{1-2} = 11,64\%$), загального холестерину ($5,50 \pm 0,39$ проти $4,38 \pm 0,18$, $p < 0,02$, $\Delta\%_{1-2} = 20,31\%$) та аланінамінотрансферази ($28,42 \pm 2,79$ проти $19,43 \pm 1,73$, $p < 0,02$, $\Delta\%_{1-2} = 31,64\%$), що не спостерігалось для показника HRTO. Така розбіжність для HRTO і HRTS можливо якраз і пояснює розподіл коефіцієнта кореляції Пірсона між HRTO і HRTS, який становить $-0,117$ ($p > 0,05$), що вказує на слабкий негативний зв'язок між цими двома параметрами. Це означає, що зростання HRTO супроводжується незначним зменшенням HRTS. Коефіцієнт кореляції між HRTO і SDNN становить $0,3477$ ($p < 0,05$), що свідчить про помітний позитивний зв'язок. Це означає, що зі зростанням HRTO показник SDNN має тенденцію зростати, вказуючи на певний ступінь залежності між цими параметрами. Кореляція між HRTO і тривалістю депресії ST у розподілі Пірсона є статистично значущою при $p < 0,01$, що вказує на важливий зв'язок між цими параметрами, і він заслуговує на подальший аналіз. Коефіцієнт кореляції Пірсона між HRTS і кількістю ШЕ становить $-0,276$ ($p < 0,05$), що свідчить про слабкий, але значущий негативний зв'язок між цими двома параметрами. Кореляція між HRTS і куплетами ШЕ становить $-0,192$ ($p < 0,05$), що також вказує на слабкий, але значущий негативний зв'язок. Кореляція між HRTS і показником відношення максимальних швидкостей (ВМШ)

диференційованої ЕКГ становить $0,158$ ($p < 0,05$), що свідчить про позитивний слабкий, але значущий зв'язок, який може бути корисним для подальшого дослідження.

Коефіцієнт кореляції Спірмена між HRTO і HRTS становить $0,1661$ ($p > 0,05$), що вказує на слабкий позитивний зв'язок між цими двома параметрами. Це означає, що зі зростанням HRTO показник HRTS має тенденцію зростати, проте цей зв'язок не є статистично значущим. Коефіцієнт кореляції між HRTO і SDNN становить $0,2247$ ($p < 0,05$), що свідчить про слабкий позитивний зв'язок, отже, зі зростанням HRTO показник SDNN має тенденцію зростати, вказуючи на певний ступінь залежності між цими параметрами. Кореляція між HRTO і тривалістю депресії ST і в розподілі Спірмена є статистично значущою при $p < 0,01$, що вказує на важливий зв'язок між цими параметрами. Коефіцієнт кореляції Спірмена між HRTS і кількістю ШЕ становить $0,0649$ ($p > 0,05$), що вказує на незначний зв'язок між цими двома параметрами. Кореляція між HRTS і куплетами ШЕ становить $-0,3091$ ($p < 0,05$), що вказує на слабкий, але значущий негативний зв'язок. Це означає, що зі зростанням HRTS куплети ШЕ мають тенденцію зменшуватися. Кореляція між HRTS і ВМШ становить $-0,0281$ ($p > 0,05$), свідчаючи про дуже слабкий негативний зв'язок, який і не є статистично значущим.

Результати дослідження показують, що зміни ФВ ЛШ, залежно від розподілу HRTS ($< 2,5$ мс/RR), пов'язані зі значущим зростанням показника ВШ (ВШ: $3,11$) при 95% довірчому інтервалі (ДІ: $0,62-15,71$) ($p < 0,05$). Також встановлено достовірний зв'язок між збільшенням ВШ та показником HRTO ($< 0\%$) при порівнянні 1-судинного пошкодження проти 2-3-судинного ураження коронарних артерій (ВШ: $0,42$, ДІ: $0,08-2,25$, $p < 0,05$).

Високий рівень взаємодії виявлено при аналізі показника BCP SDNN ($< 90,18$ мс) і ВШ ($9,92$ при ДІ: $1,6-61,6$, $p < 0,05$), з відносним ризиком їх впливу (відносний ризик (BP) $2,98$; ДІ: $1,38-2,88$; $p < 0,01$). Цікава тенденція взаємодії між HRTO ($< 0\%$) та ймовірністю шлуночкової екстрасистолії ($< 240/24$ -год) при добовому холтеровському моніторингу відображається у показнику ВШ $3,75$ (ДІ: $0,34-40,81$, $p > 0,1$), але не для HRTS (ВШ: $0,84$, ДІ: $0,13-5,56$, $p > 0,1$).

Також власне дослідження при аналізі ВШ для HRTO в зіставленні з показником ВМШ за диференціації ЕКГ свідчить про певні закономірності ВШ для HRTO. Зокрема, для групи зі зниженням HRTO ($< 0\%$) спостерігається зниження ризику виникнення подій зі зменшення ВШ ($0,26$; ДІ: $0,05-1,39$; $p > 0,1$). У порівнянні з групою зі зростанням HRTO ($> 0\%$), ВШ виявляється значущо вищим. Щодо показника ВМШ диференційованої ЕКГ, наш аналіз показав, що зростання цього показника впливає на ВШ. При значеннях ВМШ $> 0,6$ показник ВШ ($0,53$; ДІ: $0,25-1,13$; $p > 0,1$) демонструє відносно нижчий ризик у порівнянні з ВМШ $< 0,6$. Тобто, зростання значення ВМШ, очікуємо, асоціюється зі зменшенням ризику.

Оригінальні дослідження

Наші дослідження також показують, що високі значення HRTS ($>2,5$ мс/RR) пов'язані зі зниженим ризиком розвитку певних подій. ВШ для HRTS $>2,5$ мс/RR становить 0,26 (ДІ: 0,05-1,39, $p>0,1$), вказується на те, що високе значення HRTS є сприятливим фактором. Навпаки, низькі значення HRTS ($<2,5$ мс/RR) пов'язані з підвищеним ризиком виникнення подій. ВШ для HRTS $<2,5$ мс/RR становить 3,11 (ДІ: 0,62-15,71, $p<0,05$) свідчить про те, що низьке значення HRTS є несприятливим фактором.

Сучасний погляд на регуляцію серцевого циркадного ритму вегетативною нервовою системою (ВНС) показує, що варіабельність серцевого ритму (BCP), як зміна міжчастотного інтервалу R-R, пов'язана із взаємодією між симпатичною та парасимпатичною нервовою системою, BCP є визнаним неінвазивним методом оцінки активності ВНС, нижча BCP корелює з вищими серцево-судинними подіями та смертністю, тоді як висока BCP вказує на кращу роботу серця. Отже, сьогоденні дослідження також встановлюють зв'язок між BCP і передчасними шлуночковими комплексами [7]. Використання такого підходу викликало зацікавлення відповідно до визначення впливу інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (iNZKTT-2) з оцінкою користі дапагліфлозину пацієнтам із цукровим діабетом 2-го типу та редукованою ФВ ЛШ, зменшуючи тягар шлуночкових ектопічних скорочень за впливу на BCP та гетерогенність реполяризації шлуночків, а результати дослідження EMBODY щодо BCP та показників турбулентності симпатичної та парасимпатичної нервової діяльності серця свідчать про покращення в групі емпагліфлозину порівняно з групою плацебо [8]. Згідно з концепцією дослідження TSP, співвідношення часу до/після ШЕ в розподілі раннього прискорення з подальшим уповільненням синусового ритму, а також дослідження ЕКГ-змін фази реполяризації за першого постекстрасистолічного нормального скорочення з оцінкою змін постекстрасистолічного сегмента ST і варіації зубця Т (PEST) є сильними незалежними предикторами смертності від усіх причин у тих, хто пережив гострий ІМ, і літніх пацієнтів із загальної популяції [9].

Запропонований інноваційний підхід обрахунків показників HRTO та HRTS у програмному забезпеченні для аналізу даних дозволяє вирішити оцінку прогнозації стану хворих і кінцевої точки за використання представленої моделі обрахунків у всіх пацієнтів незалежно від наявності в програмному забезпеченні холтерівського моніторингу вказаних можливостей для цих обрахунків. Проведена оцінка використання формул обрахунків HRTO та HRTS дозволила вже в першому використанні знайти залежності щодо розподілу HRTO більше/менше 0% переважання балів ВАШ при несприятливому розподілі HRTO ($p<0,001$, $\Delta\%_{1-2}=50,45\%$) зі зворотною розбіжністю кількості ШЕ ($p<0,05$, $\Delta\%_{1-2}=70,37\%$), а за несприятливого розподілу HRTS зареєстроване негативне спрямування SDNN ($p<0,02$, $\Delta\%_{1-2}=22,29\%$)

при позитивному збільшенні RMSSD у групі позитивної динаміки HRTS ($p<0,001$, $\Delta\%_{1-2}=95,74\%$).

Кореляції між HRTS і кількістю ШЕ, куплетами ШЕ, а також показником ВМШ вказують на значущі зв'язки за кореляції Пірсона ($p<0,05$), але мають різні напрямки зв'язків за Спірменом.

Наші дослідження показали, що зміни у ФВ ЛШ пов'язані з розподілом показників HRTS та HRTO. Зокрема, зниження показника HRTS ($<2,5$ мс/RR) супроводжується значущим зростанням ВШ. Крім того, спостерігається значущий зв'язок між зниженням HRTO ($<0\%$) і зростанням ризику ураження коронарних артерій (2-3-судинні ураження порівняно з 1-судинним пошкодженням). Результати дослідження доводять, що невисокий HRTO пов'язаний зі зниженим ризиком, а високе значення ВМШ диференційованої ЕКГ пов'язане з меншим ризиком виникнення подій. Отже, обидва показники, HRTO та ВМШ диференційованої ЕКГ, мають значущий вплив на ВШ і можуть бути використані для оцінки ризиків. Результати дослідження показують, що високі значення HRTS пов'язані зі зниженим ризиком, тоді як низькі значення HRTS пов'язані з підвищеним ризиком виникнення подій. Цей показник може бути використаний для оцінки ризиків у серцево-судинних захворюваннях.

Взаємодія між показниками BCP (SDNN) та відношенням шансів (ВШ) підтверджує високий рівень ризику впливу на серцево-судинні події. Також виявлено тенденцію підвищеної ймовірності розвитку шлуночкової екстрасистолії при добовому холтерівському моніторингу в групі з низькими значеннями HRTO, хоча це потребує подальшого дослідження.

Висновки

1. Запропонований інноваційний підхід до обрахунків показників HRTO та HRTS у програмному забезпеченні для аналізу даних демонструє значний потенціал для покращення прогнозування стану пацієнтів і визначення кінцевих точок лікування в моделі прецизійної кардіології.

2. За несприятливого розподілу HRTO спостерігалася більша кількість шлуночкових екстрасистол ($p<0,05$) та негативне спрямування SDNN при несприятливому розподілі HRTS ($p<0,02$) при позитивній динаміці HRTS зі збільшенням RMSSD ($p<0,001$), кореляція між HRTO і тривалістю депресії ST у розподілі Пірсона і Спірмена є статистично значущою ($p<0,01$), зростання показника максимальних швидкостей диференційованої ЕКГ асоціюється зі зменшенням ризику згідно зі зниженням HRTO ($p>0,1$), зіставлення змін 1-судинного пошкодження проти 2-3-судинного ураження коронарних артерій з HRTO демонструє відношення шансів 0,42 ($p<0,05$).

3. У той же час кореляційний аналіз показав слабкий позитивний зв'язок між HRTO та HRTS.

Перспективи подальших досліджень

Подальші більш масштабні дослідження для підтвердження виявлених залежностей між HRTO,

HRTS та іншими кардіологічними показниками з оцінкою інноваційного підходу в різних популяційних групах (у розподілі діагнозів, віку, статі тощо), а також із визначенням довгострокових ефектів використання інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (iN3KTG-2) на ВСР і ризик серцево-судинних

подій, створення більш комплексних математичних моделей, інтеграція методів штучного інтелекту та машинного навчання для автоматизації аналізу даних та прогнозування стану пацієнтів на основі показників HRTS та HRTS.

Список літератури

1. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1999 Apr 24;353(9162):1390-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)08428-1.
2. Витриховський АІ. Варіабельність та турбулентність серцевого ритму в діагностиці, лікуванні та профілактиці ускладнень в осіб із високим та дуже високим серцево-судинним ризиком [дисертація]. Івано-Франківськ: ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"; 2019.
3. Ташук ВК, Іванчук ПР, Гуменюк АЛ. Предиктори ризику у пацієнтів із коронарними і некоронарними захворюваннями серця та шлуночковими екстрасистолами залежно від турбулентності серцевого ритму. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020;19(2):54-61.
4. Kim JY, Park YJ, Park SJ, Kim J, Park KM, On YK, et al. Noninvasive risk assessment and prediction of cardiac outcomes in patients with congestive heart failure or myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2025;22(4):1030-39. DOI: 10.1016/j.hrthm.2024.10.012.
5. Середюк НМ, Галюк НМ, Налужна ТВ, Юсипчук УВ. Особливості варіабельності серцевого ритму у хворих на нейроциркуляторну дистонію. *Архів клінічної медицини*. 2013;1:79-81.
6. Watanabe MA. Heart Rate Turbulence: a Review. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2003;3(1):10-22.
7. Liman NG, Raharjo SB, Timan IS, Suyatna FD, Harris S, Prihartono J, et al. Heart rate variability analysis to investigate autonomic nervous system activity among the three premature ventricular complex circadian types: An observational study. *Acta Med Philipp*. 2025 Jan 15;59(1):91-8. DOI: 10.47895/amp.vi0.8356.
8. Lin M, Zhang S, Zhang L, Yang C, Luo Y, Peng Y, et al. Redefining outcomes of ventricular arrhythmia for SGLT2 inhibitor medication in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Syst Rev*. 2025 Feb 1;14(1):31. DOI: 10.1186/s13643-025-02766-7.
9. Dirschinger RJ, Müller A, Barthel P, Steger A, Dommasch M, Bauer A, et al. Post-extrasystolic variation of ST segment and T wave as a mortality risk predictor after myocardial infarction. *Front Physiol*. 2025 Jan 17;15. DOI: 10.3389/fphys.2024.1505242.

References

1. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1999 Apr 24;353(9162):1390-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)08428-1.
2. Vytrykhov's'kyi AI. Variabel'nist' ta turbulentnist' sertsevoho rytmu v diahnostytsi, likuvanni ta profilaktytsi uskladnen' v osib iz vysokym ta duzhe vysokym sertsevo-sudynnym ryzykom [Heart rate variability and turbulence in the diagnosis, treatment and prevention of complications in individuals with high and very high cardiovascular risk] [dissertation abstract]. Ivano-Frankivsk: DVNZ "Ivano-Frankivsk'nyi natsional'nyi medychnyi universytet"; 2019. (in Ukrainian).
3. Taschuk VK, Ivanchuk PR, Humeniuk AL. Predyktory ryzyku u patsiientiv iz koronarnymi i nekoronarnymi zakhvoriuvanniamy sertsia ta shlunochkovymy ekstrasistolamy zalezchno vid turbulentnosti sertsevoho rytmu [Risk predictors in patients with coronary and non-coronary heart disease and ventricular extrasystoles depending on cardiac rhythm turbulence]. *Klinichna ta eksperymental'na patolohiia*. 2020;19(2):54-61. (in Ukrainian).
4. Kim JY, Park YJ, Park SJ, Kim J, Park KM, On YK, et al. Noninvasive risk assessment and prediction of cardiac outcomes in patients with congestive heart failure or myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2025;22(4):1030-39. DOI: 10.1016/j.hrthm.2024.10.012.
5. Serediuk NM, Haliuk NM, Naluzhna TV, Yusypchuk UV. Osoblyvosti variabel'nosti sertsevoho rytmu u khvorykh na neirotsyrkuliatornu dystonii [Features of heart rate variability in patients with neurocirculatory dystonia]. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*. 2013;1:79-81. (in Ukrainian).
6. Watanabe MA. Heart Rate Turbulence: a Review. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2003;3(1):10-22.
7. Liman NG, Raharjo SB, Timan IS, Suyatna FD, Harris S, Prihartono J, et al. Heart rate variability analysis to investigate autonomic nervous system activity among the three premature ventricular complex circadian types: An observational study. *Acta Med Philipp*. 2025 Jan 15;59(1):91-8. DOI: 10.47895/amp.vi0.8356.
8. Lin M, Zhang S, Zhang L, Yang C, Luo Y, Peng Y, et al. Redefining outcomes of ventricular arrhythmia for SGLT2 inhibitor medication in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Syst Rev*. 2025 Feb 1;14(1):31. DOI: 10.1186/s13643-025-02766-7.
9. Dirschinger RJ, Müller A, Barthel P, Steger A, Dommasch M, Bauer A, et al. Post-extrasystolic variation of ST segment and T wave as a mortality risk predictor after myocardial infarction. *Front Physiol*. 2025 Jan 17;15. DOI: 10.3389/fphys.2024.1505242.

Відомості про авторів

Ташук В.К. – д-р мед.наук, проф., зав. каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-7988-5256>

Амеліна Т.М. – канд.мед.наук, доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. 380509568543. <https://orcid.org/0000-0001-7629-914X>

Маліневська-Білійчук О.В. – д-р філософії, асистент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці,

Оригінальні дослідження

Україна. <https://orcid.org/0000-0001-7635-396X>

Ташук М.В. – аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Мельничук С.В. – проф., д-р фіз.-мат.наук, професор кафедри комп'ютерних систем і мереж Чернівецького національного університету ім. Юрія Федьковича, м. Чернівці, Україна.

Первозванський С.В. - комерційний директор газети «Молодий Буковинець».

Information about the authors

Tashchuk V.K. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Amelina T.M. – PhD in Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation, and Sports Medicine of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. 380509568543.

Malinevska-Biliichuk O.V. – PhD, Assistant at the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation, and Sports Medicine of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Tashchuk M.V. – Postgraduate student at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Melnychuk S.V. – Professor, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor at the Department of Computer Systems and Networks, Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine.

Pervozyvanskyi S.V. – Commercial Director of the newspaper «*Molodyi Bukovynets*».

Надійшла до редакції 18.04.25 р.

Підписано до друку 27.06.2025 р.

*© В.К. Ташук, Т.М. Амеліна, О.В. Маліневська-Білійчук,
М.В. Ташук, С.В. Мельничук, С.В. Первозванський, 2025*

ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ГРИБКОВИЙ ПЕРИТОНІТ: ЗВІТ ПРО ДВА ВИПАДКИ**Ф.В. Гринчук¹, Ф.Ф. Гринчук²**¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна² ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна

Ключові слова: перитоніт, інвазивні грибові інфекції, *Candida albicans*, діагностика, повторна операція.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 11-15.

DOI: 10.24061/2413-0737.29.2.114.2025.2

E-mail:

fedir.grynchuk@bsmu.edu.ua
fedir.grynchuk@gmail.com



Резюме. Грибовий перитоніт хоч і трапляється рідко, є значною медико-соціальною проблемою через високий рівень ускладнень і летальність, що досягає 30%. Захворюваність на грибові інфекції в абдомінальній хірургії, зокрема, на післяопераційний перитоніт, зростає, що створює діагностичні труднощі і спричиняє погані результати лікування.

Мета дослідження – вивчення клінічних особливостей післяопераційного грибового перитоніту.

Матеріал і методи. Аналіз літератури, представлення двох клінічних випадків верифікованого післяопераційного грибового перитоніту. Випадок 1: чоловік, 52 р., з лівобічним піддіафрагмальним абсцесом після спленектомії з приводу травматичного розриву селезінки. Випадок 2: чоловік, 64 р., із загальним перитонітом після операції з приводу перфораційної виразки ДПК. Ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів (лабораторні результати, візуалізаційні обстеження, описи операцій, методи і результати лікування).

Результати дослідження. У обох хворих була стабільна гемодинаміка, помірний біль у животі, відсутність напруження м'язів черевної стінки, невиразний симптом Блюмберга, субфебрильна температура тіла. Кількість лейкоцитів ($8,2 \times 10^9/\text{л}$ і $9,8 \times 10^9/\text{л}$) і нейтрофілів (паличкоядерні 8% і сегментоядерні 60%; мієлоцити 2%, паличкоядерні 9%, сегментоядерні 53%) значно не зростала. Біохімічні аналізи у випадку піддіафрагмального абсцесу були в межах норми, а у випадку загального перитоніту були незначні відхилення (загальний білок 59 г/л, сечовина 9,2 ммоль/л, креатинін 110 мкмоль/л, загальний білірубін 23 мкмоль/л), що остаточно не підтверджувало перитоніт. Візуалізація виявила вільну рідину, кількість якої збільшувалася. Чинником ризику післяопераційного грибового перитоніту в обох хворих була коморбідність. Клінічні ознаки були невиразними, а стандартні лабораторні маркери не дали остаточного результату. Візуалізація значно підвищила точність діагностики. Остаточний діагноз верифікований тільки після мікробіологічного дослідження.

Висновки. Виникненню післяопераційного грибового перитоніту сприяє коморбідність. Неспецифічні клінічні, лабораторні й візуалізаційні дані спричиняють затримку діагностики і лікування. Остаточний діагноз ґрунтується на мікробіологічному підтвердженні.

POSTOPERATIVE FUNGAL PERITONITIS: A REPORT OF TWO CASES**F.V. Grynchuk, F.F. Grynchuk**

Key words: peritonitis, invasive fungal infections, *Candida albicans*, diagnosis, reoperation.

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 2 (114). P. 11-15.

Resume. Fungal peritonitis, though rare, but presents a significant medical and social challenge due to its high complication rate and mortality, reaching 30%. The incidence of fungal infections in abdominal surgery, particularly postoperative peritonitis, is increasing, posing diagnostic difficulties and resulting in poor treatment outcomes.

The aim of the study was to investigate the clinical characteristics of postoperative fungal peritonitis.

Materials and methods. We conducted a literature review and present two clinical cases of confirmed postoperative fungal peritonitis. Case 1 involved a 52-year-old male with a left subdiaphragmatic abscess following splenectomy for traumatic splenic rupture. Case 2 involved a 64-year-old male with generalized

Оригінальні дослідження

peritonitis after surgery for a perforated duodenal ulcer. We retrospectively analyzed patient medical records, including laboratory results, imaging studies, surgical reports, treatment protocols, and outcomes.

Results. Both patients exhibited stable hemodynamics, moderate abdominal pain, absence of abdominal wall rigidity, a questionable Blumberg sign, and subfebrile temperatures. Leukocyte counts ($8.2 \times 10^9/L$ and $9.8 \times 10^9/L$) and neutrophil differentials (8% bands and 60% segmented; 2% myelocytes, 9% bands, 53% segmented) showed minimal elevation. Biochemical profiles were within normal limits for the subdiaphragmatic abscess case, while the generalized peritonitis case showed mild abnormalities (total protein 59 g/L, urea 9.2 mmol/L, creatinine 110 $\mu\text{mol/L}$, total bilirubin 23 $\mu\text{mol/L}$) that did not definitively confirm peritonitis. Imaging revealed increasing free fluid in both cases. Comorbidity was identified as a risk factor in both cases. Clinical presentation was subtle, and standard laboratory markers were inconclusive. Imaging significantly enhanced diagnostic accuracy. The final diagnosis was verified only after microbiological examination.

Conclusions. Comorbidities predispose to postoperative fungal peritonitis. The nonspecific clinical, laboratory, and imaging findings result in delayed diagnosis and treatment. Definitive diagnosis relies on microbiological confirmation.

Вступ. Гострий перитоніт є поширеною патологією з високим рівнем ускладнень, результати лікування якої залишаються незадовільними у всьому світі [1-4]. Проблеми посилюються у разі виникнення післяопераційного перитоніту, який відрізняється складністю діагностики і лікування [4,5]. Насамперед, перитоніт асоціюється з бактеріальною інфекцією [3,4]. Втім, у випадках післяопераційного третинного перитоніту збудниками є коменсальні мікроорганізми, зокрема, дріжджові гриби [4].

Загалом, грибковий перитоніт є нечастим захворюванням, водночас значна частота ускладнень і висока летальність, що сягає 30%, свідчать про медичну і соціальну значущість проблеми [6]. Найчастіше виникнення грибкового перитоніту пов'язують з перитонеальним діалізом, цирозом печінки [7,8]. Однак грибковий перитоніт виникає також за інших захворювань [9,10]. Останніми роками зростає роль грибкових інфекцій у абдомінальній хірургії, зокрема, у виникненні післяопераційного перитоніту, який відрізняється складністю діагностування і поганими наслідками лікування [4,6,11,12-14]. Здебільшого, післяопераційний грибковий перитоніт буває поширеним, але описані окремі випадки грибкових інтраабдомінальних абсцесів [15].

Грибковий перитоніт найчастіше виникає на тлі скомпрометованого стану систем захисту, що зумовлює стерті клінічні прояви, низьку інформативність лабораторних діагностичних методів, недостатню ефективність лікувальних заходів [11,12-14]. Це потребує вдосконалення методів діагностики і лікування [6,14]. Водночас, систематичні масові дослідження післяопераційного грибкового перитоніту відсутні, вочевидь, через рідкісність цієї патології. Тому, на нашу думку, актуальним є представлення випадків післяопераційного грибкового перитоніту, що дозволяє розширювати знання лікарів у цій галузі.

Мета дослідження – вивчення клінічних

особливостей післяопераційного грибкового перитоніту.

Матеріал і методи. Проведено аналіз літератури, представлені два клінічних випадки, дані з медичної документації пацієнтів (лабораторні обстеження, візуалізаційні методи діагностики, описи операцій, методи лікування, результати лікування) з верифікованим післяопераційним грибковим перитонітом, що перебували на лікуванні в хірургічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня».

Результати дослідження та їх обговорення.

Випадок 1. Чоловік 52 р., скаржився на біль у лівому верхньому квадранті живота, підвищенням температури тіла до 37.37°C . За 8 днів до надходження в районний лікарні виконана спленектомія з приводу травматичного розриву селезінки. Призначена інфузійна, трансфузійна терапія, цефазолін з профілактичною метою. Протягом 4 днів післяопераційний перебіг був звичайним. Відтак виник біль у животі, зростала температура тіла. На ультразвуковому дослідженні виявлено скупчення рідини під лівим куполом діафрагми. Посилена антибіотикотерапія (цефотаксим 1 г двічі, орнігіл 500 мг двічі), але без ефекту. З анамнезу відомо, що систематично вживає алкоголь. Фізикальним обстеженням виявлено: пульс 82 за 1 хв, АТ 120/80; язик вологий; живіт не здутий, м'який, у лівому підбер'ї помірна болючість і ригідність, невиразний симптом Блюмберга; за ходом серединного післяопераційного рубця виявлене ущільнення тканин; перистальтика звичайна. Фізіологічні відправлення не порушені. Лабораторні обстеження: лейкоцити $8.2 \times 10^9/L$, паличкоядерні 8%, сегментоядерні 60%, лімфоцити 21%, моноцити 9%, еозинофіли 2%, еритроцити $2.9 \times 10^{12}/L$, гемоглобін 102 г/л, тромбоцити $764 \times 10^9/L$; біохімічні показники в межах норми. Комп'ютерна томографія (КТ) продемонструвала підшкірну евентрацію петлі тонкої кишки, ознаки спайкового процесу в черевній

порожнині, скупчення рідини розмірами 170x89 мм під лівим куполом діафрагми, відмежоване великим сальником, стінками шлунка і ободової кишки. Встановлено діагноз: лівобічний піддіафрагмальний абсцес. Виконана релапаротомія. У підшкірній клітковині в середній частині рани фіксована петля тонкої кишки; у верхньому поверсі черевної порожнини м'який спайковий процес між петлями тонкої кишки і черевною стінкою, спайки роз'єднані; петлі тонкої кишки звичайного вигляду, не розширені; лівий піддіафрагмальний простір відмежований великим сальником, який відокремлений. Розтята порожнина абсцесу, з якої під тиском виділився смердючий каламутний сірий гній (700 мл). Нижня стінка абсцесу утворена інфільтрованою, щільною стінкою лівого згину ободової кишки, права – помірно інфільтрованою великою кривиною шлунка. Порожнина абсцесу багаторазово промита і дренована двома трубками. З огляду на наявність евентрації, утворена дубліката апроневрозу. Операційна рана зашита. Призначена інфузійна терапія, меропенем 500 мг тричі. Засів гною виявив *Candida albicans* (10^6 колонієутворювальних одиниць в 1 мл). Меропенем відмінений. Призначено флуконазол 200 мг двічі. Післяопераційний період без ускладнень. Через 1 рік пацієнт був прооперований з приводу післяопераційної вентральної грижі, виконана герніопластика проленовою сіткою sub lay. Хворий спостерігався протягом двох років після герніопластики. Порушень здоров'я, пов'язаних з операціями, не виявлено.

Випадок 2. Чоловік 64 р., скаржився на помірний поширений біль у животі, підвищення температури тіла до 37,2-37,7⁰C. За 12 днів до надходження в районний лікарні виконано зашивання перфораційної виразки цибулини ДПК, промивання і дреновання черевної порожнини. Після операції утримувалася стійка субфебрильна температура тіла, помірний біль у животі. Повторні ультразвукові дослідження виявляли рідину в бокових каналах і між петлями кишок, кількість якої збільшувалася. Проведене консервативне лікування ефекту не дало. З анамнезу відомо, що хворіє на компенсований цукровий діабет 2-го типу, ішемічну хворобу серця, що підтверджено допоміжними обстеженнями. Фізикальним обстеженням виявлено: пульс 86 за 1 хв, АТ 125/85, язик вологий, живіт незначно здутий, помірно болючий, м'який, у всіх відділах слабкопозитивний симптом Блюмберга, перистальтика ослаблена. Фізіологічні відправлення не порушені. Лабораторні обстеження: лейкоцитоз $9,8 \times 10^9$ /л, мієлоцити 2%, паличкоядерні 9%, сегментоядерні 53%, лімфоцити 26%, моноцити 10%, еозинофіли 2%, еритроцити $3,1 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін 112 г/л, тромбоцити 284×10^9 /л; загальний білок 59 г/л, сечовина 9,2 ммоль/л, креатинін 110 мкмоль/л, загальний білірубін 23 мкмоль/л, глюкоза 8,2 г/л. КТ продемонструвала помірне розширення петель тонкої і товстої кишки, вільну рідину в бокових каналах, між петлями кишок, у малому тазі. Встановлено діагноз: поширений

післяопераційний перитоніт. Виконана релапаротомія. У черевній порожнині помірний інфільтративно-спайковий процес між петлями тонкої кишки і передньою черевною стінкою. Виконаний адгезіолізис. Шлунок дещо розширений; петлі кишок незначно розширені, стінки помірно набряклі; великий сальник помірно набряклий; між петлями кишок, у бокових каналах, піддіафрагмальних просторах, малому тазі каламутна рідина з фібрином (1 л), яка відсмоктана. Шви на ДПК спроможні. Пробою з пневмопресією неспроможності швів не виявлено. Черевна порожнина багаторазово промита фізрозчином NaCl, дренована чотирма трубками. Операційна рана зашита. Діагноз після операції: загальний післяопераційний перитоніт. Призначена інфузійна терапія, меропенем 500 мг тричі, орнігіл 500 мг двічі. Засів перитонеального ексудату виявив *Candida albicans* (10^4 колонієутворювальних одиниць в 1 мл). Меропенем і орнігіл відмінено. Призначено флуконазол 200 мг двічі. Післяопераційний період без ускладнень. Хворий спостерігався протягом чотирьох років після операції. Порушень здоров'я, пов'язаних з операціями, не виявлено.

Представлені випадки поєднані низкою спільних особливостей, це, зокрема, одна вікова категорія, наявність коморбідної патології. Втім, кількість пунктів за шкалою Charlson Comorbidity Index (1 і 4, відповідно), була невеликою, що суперечить поширеним уявленням про зв'язок грибкового перитоніту з тяжкістю коморбідності [6-9,11,13].

Попри це, хворий на абсцес систематично вживав алкоголь, що сприяє імунним розладам, які могла потенціювати травма [16,17]. Хворий на загальний перитоніт страждав на цукровий діабет – визнаний чинник ризику грибкових уражень, що пов'язують з імунними розладами, проте компенсований [18]. Заразом Nyumira Y. et al. зазначають, що перфорація виразки є чинником ризику грибкового перитоніту [12]. Хворі були проконсультовані імунологом, який встановив діагноз: імунне порушення, неуточнене. Втім, перед виконанням герніопластики і в подальшому, у хворого на загальний перитоніт під час повторних оглядів, клінічних проявів порушень імунітету і відповідних значущих змін лабораторних аналізів не виявлено.

Невиразні клінічні прояви і незначні зміни загального аналізу крові не давали змогу чітко діагностувати післяопераційний перитоніт. Відсутність суттєвого збільшення кількості нейтрофілів засвідчувала тенденцію до нейтропенії, що сприяє вегетації *Candida* spp. [19]. У хворого на загальний перитоніт були виявлені мієлоцити, що засвідчує певні розлади механізмів проліферації нейтрофільних лейкоцитів. Біохімічні аналізи у хворого на абсцес були в межах норми, а в іншого – переконливо не підтверджували наявності перитоніту, оскільки виявлені незначні зміни могли бути залишковими після попередньої операції. За таких умов основне значення для діагностики мають візуалізаційні методи. Однак у разі післяопераційного

Оригінальні дослідження

перитоніту їхня інформативність знижується, оскільки певні зміни можуть бути залишковими, що зумовлює потребу в повторних обстеженнях.

Важливим складником проблеми післяопераційного грибкового перитоніту є антибактеріальна терапія, стандартами якої є антибіотикопрофілактика, або призначення з лікувальною метою антибіотиків широкого спектра дії з подальшою корекцією за результатами мікробіологічних досліджень [3,4]. Водночас така терапія сприяє вегетації грибків. Засобів для інтраопераційної верифікації мікрофлори немає, а патологічні зміни в черевній порожнині є, здебільшого, неспецифічними. Тому важливе значення має швидкість мікробіологічної діагностики, зокрема, за допомогою автоматизованих експрес-методів.

Не можна оминати увагою етичний аспект. Обидва хворих висловлювали незадоволення проведенням у районних лікарнях лікуванням, яке, на їхню думку, було причиною несприятливих наслідків. Хворим роз'яснено, що причиною післяопераційного перитоніту були імунні розлади, а не помилки хірургів, і конфлікт був вичерпаний.

У підсумку зазначимо, що доцільним є

напрацювання специфічних прогностичних і діагностичних методів для післяопераційного грибкового перитоніту. Хоча окремі дослідження в цьому напрямку й проводять, втім прийнятних результатів наразі немає [2,14]. Отож, основну роль відіграє спостереження за хворим, повторні візуалізаційні обстеження і досвід лікарів.

Висновки. Виникненню післяопераційного грибкового перитоніту сприяє коморбідність. Неспецифічні клінічні, лабораторні й візуалізаційні дані спричиняють затримку діагностики і лікування. Остаточний діагноз ґрунтується на мікробіологічному підтвердженні.

Перспективи подальших досліджень. Збір і систематизація даних для пошуку методів прогнозування і раннього діагностування післяопераційного грибкового перитоніту.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів, зокрема, фінансових, особистісних чи інших, що могли би вплинути на представлене дослідження і його результати.

Фінансування. Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

References

1. Bilyayeva OO, Kryzhevsky VV, Karol IV. Prychyny nezadovolnykh rezultativ diahnostryky perytonitu na dohospitalnomu etapi [Causes of unsatisfactory results of diagnostics of peritonitis at the prehospital stage]. *Ukrainskyi Medychnyi Chasopys*. 2021;4:93-6. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.144.214004. (in Ukrainian).
2. Shurma AI, Hrynchuk FV. Analiz prohnostychnykh faktoriv u khvorykh na hostryi perytonit [Analysis of prognostic factors in patients with acute peritonitis]. *Bukovyns'kyi medychnyi visnyk*. 2023;27(2):43-7. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.2.106.2023.7>. (in Ukrainian).
3. Bonomo RA, Tamma PD, Abrahamian FM, Bessesen M, Chow AW, Dellinger EP, et al. 2024 Clinical Practice Guideline Update by the Infectious Diseases Society of America on Complicated Intra-abdominal Infections: Diagnostic Imaging of Suspected Acute Appendicitis in Adults, Children, and Pregnant People. *Clin Infect Dis*. 2024;79(3):94-103. DOI: 10.1093/cid/ciae348.
4. Sartelli M, Barie P, Agnoletti V, Al-Hasan MN, Ansaloni L, Biffl W, et al. Intra-abdominal infections survival guide: a position statement by the Global Alliance For Infections In Surgery. *World J Emerg Surg*. 2024;19(1):22. DOI: 10.1186/s13017-024-00552-9.
5. Maksym'uk VV, Sheremet MI. Novi pidkhody shchodo likuvannia pisliaoperatsiynoho perytonitu [New approaches to postoperative treatment peritonitis]. *Klinichna anatomii ta operativna khirurhiia*. 2020;19(4):43-6. DOI: 10.24061/1727-0847.19.4.2020.50 4. (in Ukrainian).
6. Maseda E, Martín-Loeches I, Zaragoza R, Pemán J, Fortún J, Grau S, et al. Critical appraisal beyond clinical guidelines for intraabdominal candidiasis. *Crit Care*. 2023;27(1):382. DOI: 10.1186/s13054-023-04673-6.
7. Wang G, McKnight L, Vogt BA. Delayed Diagnosis and Treatment of Rare Fungal Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis. *Cureus*. 2024;16(8):e66796. DOI: 10.7759/cureus.66796.
8. Silpa C, Alomar T, Wong RJ. Temporal Trends of Fungal Infections in Cirrhotic Patients: A Retrospective Cohort Study 2016-2020. *J Clin Exp Hepatol*. 2025;15(3):102469. DOI: 10.1016/j.jceh.2024.102469.
9. Gonzalez-Cordero AF, Malavé-Sánchez M, Vergara-Gómez M, Franqui-Rivera H. Spontaneous Fungal Peritonitis: A Rare Complication of Heart Failure. *JACC Case Rep*. 2019;1(3):372-5. DOI: 10.1016/j.jaccas.2019.07.036.
10. Bichovsky Y, Koyfman L, Friger M, Kirshtein B, Borer A, Sebbag G, et al. The Clinical Outcome of Postoperative Invasive Fungal Infections Complicating Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2018;28(10):3268-75. DOI: 10.1007/s11695-018-3347-0.
11. Bassetti M, Eckmann C, Giacobbe DR, Sartelli M, Montravers P. Post-operative abdominal infections: epidemiology, operational definitions, and outcomes. *Intensive Care Med*. 2020;46(2):163-72. DOI: 10.1007/s00134-019-05841-5.
12. Nyumura Y, Tsuboi K, Suzuki T, Kajimoto T, Tanishima Y, Yano F, et al. Pathophysiology and surgical outcomes of patients with fungal peritonitis from upper gastrointestinal tract perforation: a retrospective study. *Surg Today*. 2024;54(11):1345-52. DOI: 10.1007/s00595-024-02851-9.
13. Garnacho-Montero J, Barrero-García I, León-Moya C. Fungal infections in immunocompromised critically ill patients. *J Intensive Med*. 2024;4(3):299-306. DOI: 10.1016/j.jointm.2024.01.005.
14. Bassetti M, Giacobbe DR, Agvald-Ohman C, Akova M, Alastruey-Izquierdo A, Arikan-Akdagli S, et al. Invasive Fungal Diseases in Adult Patients in Intensive Care Unit (FUNDICU): 2024 consensus definitions from ESGCIP, EFISG, ESICM, EMM, MSGERC, ISAC, and ISHAM. *Intensive Care Med*. 2024;50(4):502-15. DOI: 10.1007/s00134-024-07341-7.
15. Yokoe T, Shiraga H, Ikeura T, Kita M. Transgastric drainage for subdiaphragmatic abscess secondary to perforation of the sigmoid colon after cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *BMJ Case Rep*. 2024;17(3):e259172. DOI: 10.1136/bcr-2023-259172.
16. Molina JC, Guerrero-Morán JD, González-Espinosa C. Alcohol: Immunomodulatory Effects and Cancer. *Rev Invest Clin*. 2023;75(3):129-42. DOI: 10.24875/RIC.23000116.

17. Pape HC, Moore EE, McKinley T, Sauaia A. Pathophysiology in patients with polytrauma. *Injury*. 2022;53(7):2400-12. DOI: 10.1016/j.injury.2022.04.009.
18. Vaibhav, Saikh Shireen Nishad, Dipali Dongare, Adhrit Chandra Pati Tripathi, Tripti Tripathi, Pratima Tripathi. Deciphering the intricacies of immune system dysfunction and its impact on diabetes mellitus: Revisiting the communication strategies to manage diabetes mellitus. *Health Sciences Review*. 2024;13(5):100201. DOI: 10.1016/j.hsr.2024.100201.
19. Casadevall A. Immunity to Invasive Fungal Diseases. *Annu Rev Immunol*. 2022;40:121-41. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101220-034306.

Відомості про авторів

Гринчук Федір Васильович – д-р мед. наук, професор, професор кафедри хірургії № 1, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна, <https://orcid.org/0009-0002-2187-3997>

Гринчук Федір Федорович – лікар-хірург, хірургічне відділення, Чернівецька обласна клінічна лікарня, м. Чернівці, Україна,

Information about the authors

Grynychuk Fedir Vasyliovych – M.D., Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Surgery No 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, <https://orcid.org/0009-0002-2187-3997>

Grynychuk Fedir Fedorovych – M.D., surgeon, Department of Surgery, Chernivtsi Regional Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-7482-442X>

Надійшла до редакції 08.04.25 р.

Підписано до друку 27.06.2025 р.

© *Ф.В. Гринчук, Ф.Ф. Гринчук, 2025*

PROTECTIVE EFFECT OF CITICOLINE IN ACUTE REVERSIBLE CEREBRAL ISCHEMIA IN RATS**S.V. Konovalov, N.V. Konovalova, I.V. Gusakova**

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Key words: ischemia-reperfusion, brain, somatosensory cortex, neuroprotection, cytoprotectors.

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 2 (114). P. 16-21.

DOI: 10.24061/2413-0737.29.2.114.2025.3**E-mail:**serhii.konovalov555@gmail.com
nina.konovalova26@gmail.com
t000507@vnmu.edu.ua**Resume.** Revascularization intervention for ischemic stroke has significant time and technological limitations. Therefore, the search for neuroprotective agents remains relevant.**The aim of the research** is to evaluate the neuroprotective effect of citicoline in conditions of acute reversible cerebral ischemia in rats.**Material and methods.** The study involved 79 male Wistar rats, 65 of which underwent 20-minute subtotal reversible cerebral ischemia by simultaneous bilateral ligation of the internal carotid arteries. The animals were divided into 3 groups: 1st - sham-operated rats; 2nd – rats with ischemia-reperfusion modeling without treatment (control group); 3rd - rats which were administered intravenously once with the drug citicoline immediately after ischemia-reperfusion modeling. The dynamics of lethality and neurological status were assessed. The functional state of the central nervous system was determined using the "open field" test. Changes in biochemical parameters (glucose, lactate, succinate dehydrogenase, malondialdehyde, superoxide dismutase, total NO synthase activity) in the somatosensory cortex were analyzed.**Results.** In the group 3 mortality was significantly lower than in the control group at the 1th, 12th, and 24th hours of an observation (0%, 24% and 32%). Citicoline significantly reduced neurological deficits in the subacute and recovery periods of the acute ischemic injury (according to the McGraw Stroke-index scale). The citicoline use led to an increase in the duration of the horizontal locomotor activity episodes by an average of 70,0%. Its use also significantly reduced an increase in glucose and lactate levels in the somatosensory cortex on the day 7 by an average of 17,5% and 32,0%, on the day 14 - by 10,1% and 41,1%, when the succinate dehydrogenase level remained 2 times higher, and the malondialdehyde level was lower on average by 55,6% than in rats of the group 2 ($p < 0,05$). Also, on the experimental day 7 an increase in the total activity of NO synthase was recorded in the group 3 by an average of 11,1%, and in the group 2 by 82,4%, when on the day 14 – 10,0% and 72,0% ($p < 0,05$) respectively.**Conclusions.** Intravenous administration of citicoline in cerebral ischemia was accompanied by plus dynamics in neurological status, better survival of animals, and normalization of pathobiochemical changes in the somatosensory cortex of a brain in rats, which allows including this agent to secondary neuroprotectors.**ЗАХИСНИЙ ВПЛИВ ЦИТИКОЛІНУ ПРИ ГОСТРІЙ ОБОРОТНІЙ ЦЕРЕБРАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ У ЩУРІВ****С.В. Коновалов, Н.В. Коновалова, І.В. Гусакова****Ключові слова:** ішемія-реперфузія, головний мозок, соматосенсорна кора, нейропротекція, цитопротектори.Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 16-21.**Резюме.** Реваскуляризаційне втручання при ішемічному інсульті має значні часові та технологічні обмеження. Тому пошук нейропротекторних засобів залишається актуальним.**Мета роботи** – оцінити нейропротекторний вплив цитиколіну в умовах гострої оборотної ішемії головного мозку в щурів.**Матеріал і методи.** Для дослідження взяли 79 щурів-самців лінії Вістар, 65 з яких виконали 20-хвилинну субтотальну оборотну ішемію головного мозку шляхом одномоментного двобічного перев'язування внутрішніх сонних артерій. Тварин розподілили на три групи: 1-ша - псевдооперовані щури; 2-га – з ішемією-реперфузією без лікування (контрольна група); 3-тя – котрим одразу після ішемії-реперфузії вводили внутрішньовенно однократно препарат цитиколін. Оцінювали динаміку летальності та

неврологічного статусу. Визначали функціональний стан центральної нервової системи за тестом «відкрите поле». Аналізували зміни біохімічних показників (глюкоза, лактат, сукцинатдегідрогеназа, малоновий альдегід, супероксиддисмутаза, сумарна активність NO-синтази) у соматосенсорній корі.

Результати. У групі цитиколіну, порівняно із групою контролю, летальність була вірогідно нижчою в 1-шу, 12-ту та 24-ту год спостереження (0%, 24%, 32%). Цитиколін значно зменшував неврологічний дефіцит у підгострому та відновному періодах гострого ішемічного ураження (за шкалою Stroke-index McGraw). Застосування цитиколіну призвело до збільшення тривалості епізодів горизонтальної локомоторної активності, у середньому, на 70,0 %. Використання цитиколіну достовірно зменшувало зростання рівня глюкози та лактату в ділянці соматосенсорної кори на 7-му добу, у середньому, на 17,5 % та на 32,0 %, на 14-ту - на 10,1 % та 41,1 %, рівень ферменту сукцинатдегідрогенази залишався у 2 рази вищим, а рівень малонового альдегіду був нижчим, у середньому, на 55,6 %, ніж у щурів групи контролю ($p < 0,05$). Також на 7-му добу експерименту реєструвалось підвищення сумарної активності NO-синтази у групі цитиколіну, у середньому, на 11,1 %, а в групі контролю - на 82,4 %, на 14-ту - 10,0 % та 72,0 % ($p < 0,05$) відповідно.

Висновки. Внутрішньовенне введення цитиколіну при ішемії головного мозку супроводжувалось позитивною динамікою змін неврологічного статусу, збільшенням виживаності тварин, нормалізацією патобіохімічних змін у соматосенсорній корі головного мозку в щурів, що дозволяє включити цей засіб до вторинних нейропротекторів.

Introduction. Ischemic stroke is an episode of acute neurological dysfunction caused by focal cell death in the brain, spinal cord, or retina associated with ischemia (blockage of an artery or vein) [1, https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/06/2024_-kn-gostryj-ii.pdf]. In Ukraine, since the onset of 2023, acute cerebral stroke has been diagnosed in 87,114 patients, 87,8% of which were ischemic stroke [<https://moz.gov.ua/uk/insult-scho-robit-derzhava-dlja-pacientiv>]. The world standard in the treatment of ischemic stroke is revascularization intervention after mandatory neuroimaging. This is a high-tech procedure involving a team of highly qualified specialists and a strict time limit (4,5 hours for intravenous thrombolysis and 6 hours for endovascular thrombectomy). Recombinant human tissue-type plasminogen activator (alteplase) or its derivative (tenecteplase) are the only effective agents for pharmacological revascularization in ischemic stroke. However, these drugs have a very short half-life (4-5 min), increase the risk of hemorrhagic transformation, and provoke pro-inflammatory reactions [2]. Therefore, due to the narrow "window of therapeutic opportunity" and numerous contraindications to revascularization, the problem of neuro(cyto)protection remains relevant.

In general, neuroprotection (pharmacological or non-pharmacological) is a means of preventing brain damage in conditions of ischemia [3]. Positive results of combined use of pharmacological neuroprotectors with agents to improve reperfusion have been published [4]. For our own study, among the cytoprotectors available on the Ukrainian pharmaceutical market, we chose citicoline, which has been successfully tested in animal models of ischemia [5,

6, 7], but has shown conflicting results when gone in a clinic [8, 9].

The purpose of the research was to estimate the neuroprotective effect of citicoline in conditions of acute reversible cerebral ischemia-reperfusion in rats.

Material and methods

The investigation is an experimental study made on the basis of the educational-research laboratory for preclinical evaluation of new medications and biologically active compounds "Pharmadar" of Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University (the certificate of technical competence №031/18 until 31.10.2023) in accordance with the State Center of the Ministry of Health recommendations and the bioethics requirements. The research was carried out on 79 sexually mature male Wistar rats bred in the university vivarium at the age of 12-16 weeks, weighing 160-190 g. A 20-minute model of subtotal cerebral ischemia (by simultaneous bilateral ligation of the internal carotid arteries) was selected, because it reproduced acute ischemic type cerebral stroke in the forebrain basin.

The experimental animals were parted into 3 groups. The group 1 included 14 sham-operated rats; the group 2 coupled 40 animals with acute reversible ischemia-reperfusion (IR) without any treatment (control group); the group 3 consisted of 25 rats, which immediately after IR were administered intravenously once with the drug citicoline ("Neuroxon", Arterium Corporation, Ukraine) at a dose of 250 mg/kg.

Alterations in mortality and neurological status were appreciated on the day 7 (correspondes to the subacute ischemic period) and day 14 (correspondes to the recovery period) using the C.P. McGraw stroke-index scale in points

Оригінальні дослідження

[10]. The functional status of the central nervous system (CNS) was determined using the “open field” test through the behavioral reactions of rats. Changes in biochemical parameters (glucose, lactate, succinate dehydrogenase (SDH), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), total NO synthase (NOS) activity) in the somatosensory cortex were assessed.

The Statistica 7.0 program (StatSoft Inc. production, USA) was used to analyze the obtained data. The results were analyzed using nonparametric statistical methods (Mann-Whitney U-test). Differences in mean values of indicators between comparison groups were advised significant at $p < 0,05$.

Research results and their discussion

Analysis of the mortality in animals that were administered citicoline at a dose 250 mg/kg immediately

after acute reversible IR showed significant differences at the 1st, 12th, and 24th observation hours compared to the group 2. Thus, no died animals in the group 3 were during the 1st hour after IR. And in 12 and 24 observation hours after IR, mortality in the group 3 was significantly lower (24% and 32%, respectively), compared to the control group 2 (45% and 65%).

There were no deaths among the sham-operated animals (group 1) (Fig. 1). That is, the collected data indicate the ability of the study medication to increase animal survival.

The study of neurological deficit in sham-operated animals (group 1) showed its absence (fig. 2). In experimental animals of group 2 (control group) acute reversible IR provoked severe neurological changes (paralysis, paresis, ptosis) on the 7th and 14th

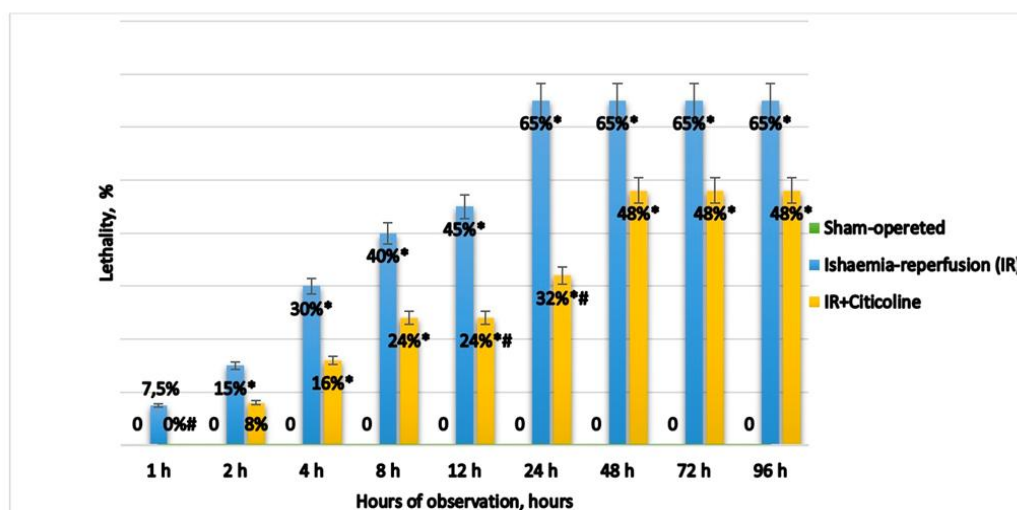


Fig. 1. Effect of intravenous citicoline administration (250 mg/kg) on mortality in rats with acute reversible cerebral ischemia

Notes: 1. * - $p < 0,05$ relative to sham-operated animals; 2. # - $p < 0,05$ relative to control pathology.

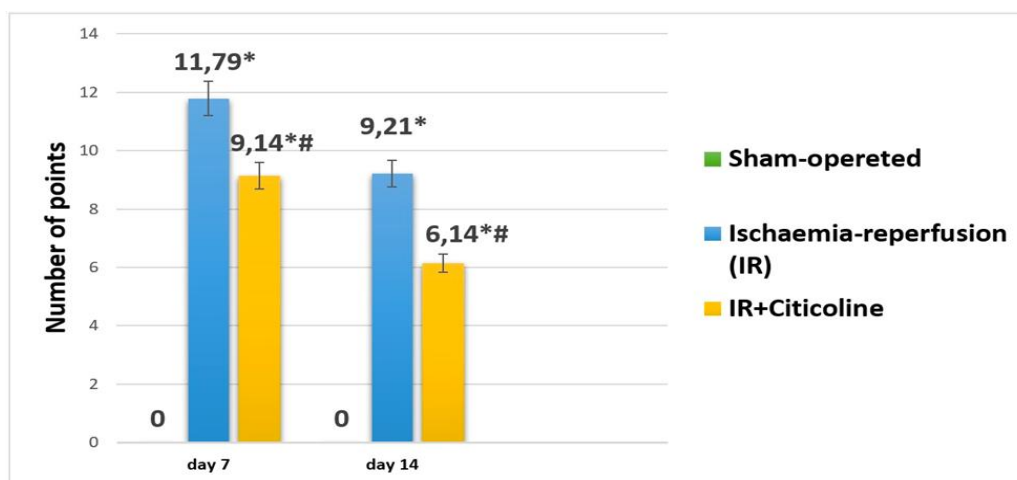


Fig. 2. Effect of intravenous citicoline administration (250 mg/kg) on the neurological deficit dynamics in obedience to the McGraw Stroke-index scale

Notes: 1. * - $p < 0,05$ in relation to the indicator of sham-operated rats; 2. # - $p < 0,05$ in relation to the indicator of control pathology.

experimental days. After a single intravenous citicoline administration, a significant regression of neurological deficit was observed. Moreover, the most significant differences were determined in the recovery period (on the 14th day after IR) and amounted to $6,14 \pm 0,15$ points versus $9,14 \pm 0,15$ points in the group 2 ($p < 0,05$). Thereof, the data obtained point out citicoline significantly reduces neurological deficits in the subacute and recovery periods of acute ischemic injury.

The citicoline influence on behavioral responses in rats after acute cerebral IR was assessed by the "open field" test (3 min. observation). This method allows analyzing animal behavior by assessing emotional-behavioral reactivity, dynamics of individual behavioral elements, and locomotor stereotypy.

The use of citicoline led to an increase in the duration of horizontal locomotor activity episodes by an average of 70,0% ($p < 0,05$), compared with the group having control pathology. On the day 14 there was detected a tendency to diminish the indicators of horizontal motor activity in the group 2 (rats with control pathology) after their testing in the "open field" in comparison with the results gotten on the day 7. If using citicoline, an increase in the duration of spontaneous horizontal motor activity episodes was observed, that confirms the neuroprotective effect of the drug on the affected IR areas of a brain.

The neuroprotective effect of the studied agent is closely related to its effect on brain metabolism [11-13]. Analysis of some biochemical parameters gave us the possibility to assess citicoline influence on glucose metabolism, oxidative and nitrosative stress indicators (Fig. 3).

On the day 7 a rise in glucose content was noted in the 2nd and 3rd groups of rats by 51.2% and 17.5% ($p < 0,05$)

relative to sham-operated animals (Fig. 3). However, in the rats treated with citicoline the elevation of the indicator was significantly lower (17,5%, $p < 0,05$). In the recovery period (day 14) the changes were similar, but less pronounced (Fig. 4). The glucose content in the group 2 and group 3 increased on average by 33,9% and 10,1%, respectively. It is known that systemic hyperglycemia in cerebral infarction promotes glucose uptake into ischemic tissue. On the other hand, there is compensatory activation of the anaerobic glucose metabolism pathway and an elevation in lactate and hydrogen ions which causes the appearance of metabolic acidosis [14].

With regard to the lactate content, on the day 7 after IR its level increased on average by 305,6% in the group 2 and by 175,8% in the group administered with citicoline (fig. 3). It should be noticed the lactate content in the group 3 was lower significantly by 32,0%. On the day 14 the high content of the indicator remained in both the groups (fig. 4). However, citicoline therapy demonstrated a positive effect on metabolic imbalance: lactate content in the group 3 was 41,1% lower in comparison to the group 2. Whereas lactate is an extra energy substrate for nervous cells, the results obtained indicate a normalizing effect of citicoline on the appearance of decompensated lactic acidosis in cerebral tissues.

Succinate dehydrogenase (SDH) is a key enzyme in the Krebs cycle. In rats of the group 3 on the 7th day its content amounted $6,41 \pm 0,38$ $\mu\text{mol}/\text{min} \cdot \text{mg}$ protein in the brain somatosensory cortex, which was 21,4% less than in sham-operated animals ($p < 0,05$), but 2 times higher than in rats of the group 2 ($p < 0,05$) (fig. 3). On day 14 its content in the group 3 decreased by only 5,6% compared to rats of the group 1 and remained significantly higher (by 97,5%) compared to the control (Fig. 4).

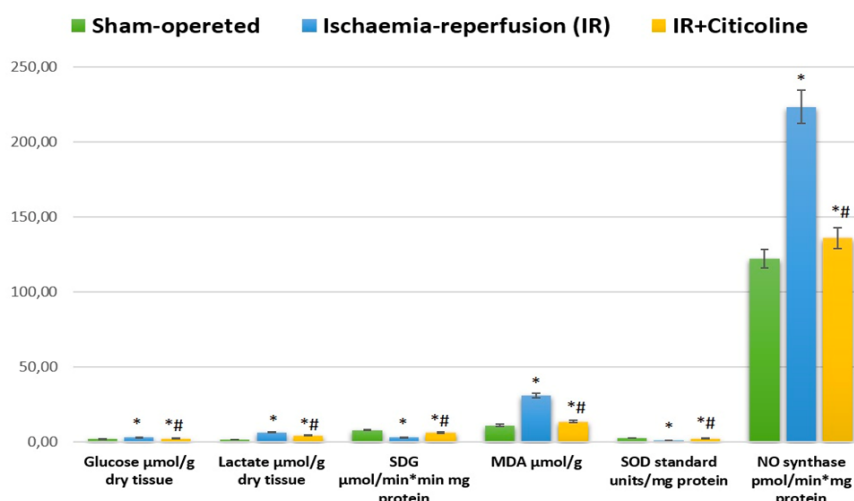


Fig. 3. Effect of intravenous citicoline administration (250 mg/kg) on biochemical indicators in the rat somatosensory cortex on the day 7 after cerebral ischemia-reperfusion

Notes: *

1. * - $p < 0,05$ relative to the corresponding group of sham-operated animals;
2. # - $p < 0,05$ relative to the corresponding group of animals with control pathology

Оригінальні дослідження

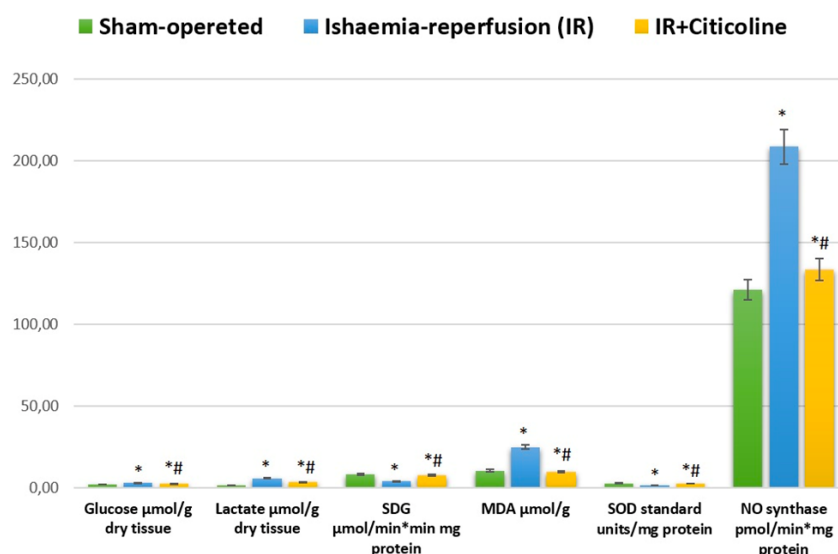


Fig. 4. Effect of intravenous citicoline administration (250 mg/kg) on biochemical parameters in the somatosensory cortex of rats in conditions of cerebral ischemia-reperfusion on the 14th study day

Notes:

1. * - $p < 0,05$ relative to the corresponding group of sham-operated animals;
2. # - $p < 0,05$ relative to the corresponding group of animals having control pathology.

Clear differences were recorded in MDA content analysing on days 7 and 14. On day 7 in the rat somatosensory cortex of both the control and citicoline groups the MDA content rise was recorded, which shown oxidative stress (fig. 3). However, when comparing the group 3 with the group 2 the MDA level was significantly lower on average by 55,6% ($p < 0,05$). On day 14 an elevation of this indicator was observed only in the control rats (fig. 4).

Recent publications prove an important role of active nitrogen forms in the pathological changes' development in cerebral IR [15, 16]. One of the remarkable mechanisms of the protective action of modern neuroprotectors is their corrective effect on NO metabolism, in particular on the nitrosative stress development in brain tissues [17].

The study found that brain IR in rats leads to the total NOS activity increase in in the somatosensory cortex on the day 7 both in the group 2 and in the group 3 by an average of 82,4% and 11,1% respectively ($p < 0,05$). It should be emphasized that these changes were minimal in the rats administered with citicoline (Fig. 3). As of day 14, the NOS elevation was 72,0% and 10,0% ($p < 0,05$) compared with sham-operated rats (Fig. 4). That is, the depressing effect on the total NOS activity occurred when using citicoline. Therefore, citicoline contributed to the

restoration of normal functioning of the NO cycle in the ischemic rat brain both in the subacute and recovery periods of stroke.

Conclusions

1. In a model of 20-minute reversible bilateral internal carotid arteries occlusion in rats it was detected ischemic-reperfusion injury of the brain is accompanied by a significant shift in biochemical parameters with the progression of energy deficiency, oxidative and nitrosative stress, and acidosis, which led to an increment in neurological deficit and mortality of experimental animals.

2. Intravenous citicoline administration at a dose of 250 mg/kg in simulated brain ischemia-reperfusion was accompanied by plus dynamics of changes in neurological status and increased survival of animals, as well as normalization of pathobiochemical alterations in the somatosensory cortex in the rat brain.

3. Considering the identified mechanisms of protective action of citicoline on ischemic neurons of a brain, this medication can be classified as a secondary neuroprotector.

Prospects for further research

A further research is aimed at studying the cerebroprotective influenceness of mesenchymal stromal cells having different origin to compare its action with citicoline's in acute IR brain injury.

References

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064-89. DOI: 10.1161/STR.0b013e318296aeca.
2. Thiebaut AM, Gauberti M, Ali C, Martinez De Lizarrondo S, Vivien D, Yepes M, et al. The role of plasminogen activators in stroke treatment: fibrinolysis and beyond. *Lancet Neurol*. 2018 Dec;17(12):1121-32. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30323-5.
3. Neuhaus AA, Couch Y, Hadley G, Buchan AM. Neuroprotection in stroke: the importance of collaboration and reproducibility. *Brain*. 2017 Aug 1;140(8):2079-92. DOI: 10.1093/brain/awx126.
4. Vos EM, Geraedts VJ, van der Lugt A, Dippel DWJ, Wermer MJH, Hofmeijer J, et al. Systematic Review - Combining Neuroprotection With Reperfusion in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2022 Mar 17;13:840892. DOI: 10.3389/fneur.2022.840892.

5. Hurtado O, Cárdenas A, Pradillo JM, Morales JR, Ortego F, Sobrino T, et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis.* 2007 Apr;26(1):105-11. DOI: 10.1016/j.nbd.2006.12.005.
6. Diederich K, Frauenknecht K, Minnerup J, Schneider BK, Schmidt A, Altach E, et al. Citicoline enhances neuroregenerative processes after experimental stroke in rats. *Stroke.* 2012 Jul;43(7):1931-40. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.654806.
7. Bustamante A, Giralt D, Garcia-Bonilla L, Campos M, Rosell A, Montaner J. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. *J Neurochem.* 2012 Oct;123(2):217-25. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2012.07891.x.
8. Dávalos A, Alvarez-Sabin J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet.* 2012 Jul 28;380(9839):349-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7.
9. Martí-Carvajal AJ, Valli C, Martí-Amarista CE, Solà I, Martí-Fàbregas J, Bonfill Cosp X. Citicoline for treating people with acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 29;8(8):CD013066. DOI: 10.1002/14651858.CD013066.pub2.
10. McGraw CP, Pashayan AG, Wendel OT. Cerebral infarction in the Mongolian gerbil exacerbated by phenoxybenzamine treatment. *Stroke.* 1976 Sep-Oct;7(5):485-8. DOI: 10.1161/01.str.7.5.485.
11. Han M, Cao Y, Xue H, Chu X, Li T, Xin D, et al. Neuroprotective Effect of Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles Against Cerebral Ischemia-Reperfusion-Induced Neural Functional Injury: A Pivotal Role for AMPK and JAK2/STAT3/NF-κB Signaling Pathway Modulation. *Drug Des Devel Ther.* 2020 Jul 20;14:2865-76. DOI: 10.2147/DDDT.S248892.
12. Tang W, Lv X, Huang Y, Wang B, Lin L, Shen Y, et al. Neuroprotective Effect of Stroke Pretreated Mesenchymal Stem Cells Against Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *World Neurosurg.* 2022 Sep;165:e1-e11. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.04.114.
13. Pan K, Peng Q, Huang Z, Dong Z, Lin W, Wang Y. Temporal patterns and distribution of pyroptosis-related molecules and effects of human mesenchymal stem cells on pyroptosis following cerebral ischemia/reperfusion in rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2023 Aug;32(8):107199. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107199.
14. Arnberg F, Grafström J, Lundberg J, Nikkhou-Aski S, Little P, Damberg P, et al. Imaging of a clinically relevant stroke model: glucose hypermetabolism revisited. *Stroke.* 2015 Mar;46(3):835-42. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008407.
15. Zhao Y, Huang Y, Fang Y, Zhao H, Shi W, Li J, et al. Chrysophanol attenuates nitrosative/oxidative stress injury in a mouse model of focal cerebral ischemia/reperfusion. *J Pharmacol Sci.* 2018 Sep;138(1):16-22. DOI: 10.1016/j.jphs.2018.08.002.
16. Sun MS, Jin H, Sun X, Huang S, Zhang FL, Guo ZN, et al. Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Jan 31;2018:3804979. DOI: 10.1155/2018/3804979.
17. Tao RR, Ji YL, Lu YM, Fukunaga K, Han F. Targeting nitrosative stress for neurovascular protection: new implications in brain diseases. *Curr Drug Targets.* 2012 Feb;13(2):272-84. DOI: 10.2174/138945012799201649.

Відомості про авторів

Коновалов Сергій Вікторович – канд. мед. наук, доцент кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна. , <https://orcid.org/0000-0002-9729-7204>.

Коновалова Ніна Володимирівна – канд. мед. наук, доцент кафедри клінічної фармації і клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-5035-5529>.

Гусакова Ірина Вікторівна – канд. мед. наук, доцент кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-4077-2390>.

Information about the authors

Konovalov Serhiy Viktorovich - PhD, Associate Professor, Department of Normal Physiology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-9729-7204>.

Konovalova Nina Volodymyrivna - PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-5035-5529>.

Gusakova Iryna Viktorivna - PhD, Associate Professor, Department of Normal Physiology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-4077-2390>.

Надійшла до редакції 23.04.25 р.

Підписано до друку 27.06.2025 р.

© С.В. Коновалов, Н.В. Коновалова, І.В. Гусакова, 2025

ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАСТРУКТУРНИХ ЗМІН У НИРКАХ БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ РАПТОВІЙ ВІДМІНІ ДЕКСАМЕТАЗОНУ ПІСЛЯ ЙОГО ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ У ВИСОКИХ ДОЗАХ

О.М. Мартинчук, І.Є. Герасимюк

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль, Україна

Ключові слова: ультраструктура, гемокапіляри, еритроцити, нирки, канальці.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 22-27.

DOI: 10.24061/2413-0737.29.2.114.2025.4

E-mail: herasymyuk@ukr.net



Резюме. Мета роботи – встановити особливості ультраструктурних змін у ниркових гемокапілярах і епітеліоцитах ниркових канальців при тривалому введенні високих доз дексаметазону та після його раптового відмінення.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на білих безпородних статевозрілих щурах-самцях, яким протягом 28 днів вводили дексаметазон із розрахунку 0,16 мг/кг. Після його відмінення проводили забір морфологічного матеріалу через 1, 3, 7, 14 та 28 днів. Ультраструктурне дослідження нирок проводили за загальними правилами.

Результати. Раптове відмінення дексаметазону після його попереднього тривалого введення у високих дозах на перших порах (з 1-ї по 7-му доби) мало своїм наслідком поступове усунення тих морфофункціональних судинних реакцій і залежного від них стану епітеліоцитів проксимального відділу ниркових канальців, які розвинулися в результаті дії препарату при його тривалому введенні (зниження пропускної здатності гемокапілярів, гідропічна дистрофія епітеліоцитів ниркових канальців). Однак на 14-ту добу після відміни препарату спостерігалось виражене зниження кровотоку через значно розширені гемокапіляри нирок з одночасним відновленням і прогресуванням дистрофічних процесів у епітеліоцитах ниркових канальців. У подальшому, до 28-ї доби експерименту відбувається зворотне, практично повне відновлення морфофункціонального стану ультраструктурних компонентів нирок.

Висновки. 1. Раптове відмінення дексаметазону після його тривалого введення у високих дозах спочатку сприяє частковому відновленню ультраструктури ниркових капілярів і епітеліоцитів ниркових канальців.

2. 14-та доба характеризується різким зниженням кровонаповнення гемокапілярів на тлі помітного розширення їх просвіту з повторним прогресуванням дистрофічних процесів у епітеліоцитах ниркових канальців.

3. У віддалені терміни відбувається поступове практично повне відновлення морфофункціонального стану ультраструктурних компонентів нирок за рахунок адаптаційно-компенсаторних процесів.

FEATURES OF ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE KIDNEYS OF WHITE RATS DURING SUDDEN WITHDRAWAL OF DEXAMETHASONE AFTER ITS PROLONGED ADMINISTRATION IN HIGH DOSES

О.М. Martynchuk, I.Ye. Herasymiuk

Key words: ultrastructure, hemocapillaries, erythrocytes, kidneys, tubules.

Bukovinian Medical Herald. 2025.
V. 29, № 2 (114). P. 22-27.

Resume. The aim of the research to determine the features of ultrastructural changes in renal hemocapillaries and renal tubular epithelial cells during prolonged administration of high doses of dexamethasone and after its sudden withdrawal.

Material and methods. The study was conducted on white outbred sexually mature male rats, which were administered dexamethasone at a rate of 0.16 mg/kg for 28 days. After its withdrawal, morphological material was collected after 1, 3, 7, 14 and 28 days. Ultrastructural examination of the kidneys was

performed according to general rules.

Results. Sudden withdrawal of dexamethasone after its previous long-term administration in high doses at first (from the 1-st to the 7-th day) resulted in the gradual elimination of those morphofunctional vascular reactions and the state of epithelial cells of the proximal renal tubules dependent on them, which developed as a result of the drug's action with its long-term administration (decreased hemocapillary permeability, hydropic dystrophy of renal tubular epithelial cells). However, on the 14-th day after drug withdrawal, a pronounced decrease in blood flow was observed through significantly dilated renal hemocapillaries with simultaneous restoration and progression of dystrophic processes in renal tubular epithelial cells. Subsequently, by the 28-th day of the experiment, there is a reverse, almost complete restoration of the morphofunctional state of the ultrastructural components of the kidneys.

Conclusions

- Abrupt withdrawal of dexamethasone after prolonged administration in high doses initially promotes partial restoration of the ultrastructure of renal capillaries and renal tubular epithelial cells.
- The 14th day is characterized by a sharp decrease in blood filling of hemocapillaries against the background of a noticeable expansion of their lumen with repeated progression of dystrophic processes in the epithelial cells of the renal tubules.
- In the long term, there is a gradual, almost complete restoration of the morphofunctional state of the ultrastructural components of the kidneys due to adaptive and compensatory processes.

Вступ. Відомо, що на тлі прийому протягом тривалого часу високих доз дексаметазону може виникнути пригнічення функції надниркових залоз із подальшим розвитком їх атрофії. При цьому дексаметазон-індукована надниркова недостатність, за різними даними, виникає в 14-63 % пацієнтів, що підлягали лікуванню з приводу різноманітних захворювань [1, 2, 3].

Прогресуюча гіпофункція кори надниркових залоз супроводжується різними симптомами, включаючи артеріальну гіпотонію та гіперпигментацію і може призводити до розвитку адреналового кризу із серцево-судинним колапсом [4]. Це сприяє виведенню з організму води і його зневодненню. У зв'язку з різкою дегідратацією зменшується об'єм циркулюючої крові, що лежить в основі зниження артеріального тиску [5]. Однак і на даний час питання щодо визначення порогової дози та тривалості застосування, а також впливу раптової відміни глюкокортикоїдів, включаючи дексаметазон, на різні органи і системи, зокрема нирки та їх кровоносне русло, залишається ще остаточно не вирішеним.

Тому, для більш глибокого розуміння морфогенезу розвитку гострого гіпокортицизму запобігання розвитку при застосуванні в клінічній практиці дексаметазону доцільним є подальше вивчення ультраструктурних змін у гемомікроциркуляторному руслі та епітеліоцитах проксимальних відділів ниркових каналців при тривалому введенні високих доз дексаметазону та після його раптового відмінення.

Мета роботи - встановити особливості ультраструктурних змін у ниркових гемокапілярах і епітеліоцитах ниркових каналців при тривалому введенні високих доз дексаметазону та після його раптового відмінення.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 24 білих безпородних статевозрілих лабораторних щурах-самцях масою 180-200 г. Тварини утримувалися в стандартних умовах віварію. Із експерименту щурів виводили методом декапітації під інтраперитонеальним тіопенталовим наркозом у дозі 1,5 мл/кг маси тіла.

Всі піддослідні тварини були розподілені на три групи: контрольна (6 інтактних тварин) і дві експериментальних групи. Тваринам першої експериментальної групи (3 щури) щоденно протягом 28 днів внутрішньом'язово вводили дексаметазон із розрахунку 0,16 мг/кг, що є максимальною одноразовою добовою дозою [6]. Тваринам другої групи (15 щурів) також вводили аналогічну дозу препарату протягом 28 днів, після чого його відміняли і проводили забір морфологічного матеріалу через 1, 3, 7, 14 та 28 днів після відмінення (по 3 тварини на кожен термін).

Для ультраструктурного дослідження шматочки тканин нирок фіксували у 2,5 % розчині глутаральдегіду з активною реакцією середовища pH 7,2-7,4, виготовленому на фосфатному буфері Міллоніга. Через годину зафіксований матеріал переносили в буферний розчин та промивали його протягом 30 хвилин. Використовуючи 1 % розчин чотириокису осмію на буфері Міллоніга здійснювали постфіксацію упродовж 60 хвилин. Дегідратацію проводили у спиртах та ацетоні і заливали в суміш епоксидних смол та аралдиту [7, 8].

Ультратонкі зрізи робили за допомогою ультрамикротому LKB-3 і забарвлювали їх 1 % водним розчином уранілацетату, контрастування проводили у цитраті свинцю за методом Рейнольдса. Препарати вивчали на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К.

Оригінальні дослідження

Всі дослідження проводились із дотриманням основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.) і наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати ультраструктурного дослідження нирок після щоденного введення тваринам протягом 28 днів високих доз дексаметазону дозволили встановити помітне зниження пропускної здатності гемомікроциркуляторного русла нирок із сповільненням у ньому кровотоку, що призводило до досить виражених дистрофічних змін з боку епітеліоцитів проксимального відділу ниркових каналців. При цьому гемокапіляри були значно звуженими за рахунок вибухання у їх просвіт збільшених у розмірах набряклих ядер ендотеліоцитів. У їх просвітленій каріоплазмі дифузно розташувалася хроматин. У результаті звуження просвіту капілярів наявні в них еритроцити були значно деформованими. Базальна мембрана капілярів у багатьох місцях виглядала розволоненою.

Щодо ендотеліоцитів проксимального відділу ниркових каналців, то в їх ядрах спостерігалася нерівномірне розташування хроматину. Цитоплазма перинуклеарних зон була просвітленою без органел. Мітохондрії розташовувалися у периферичних частинах клітин. Причому одна частина із них мала електроннощільний матрикс, а інша, внаслідок деструкції крист, ставала вакуолоподібною (рис. 1).

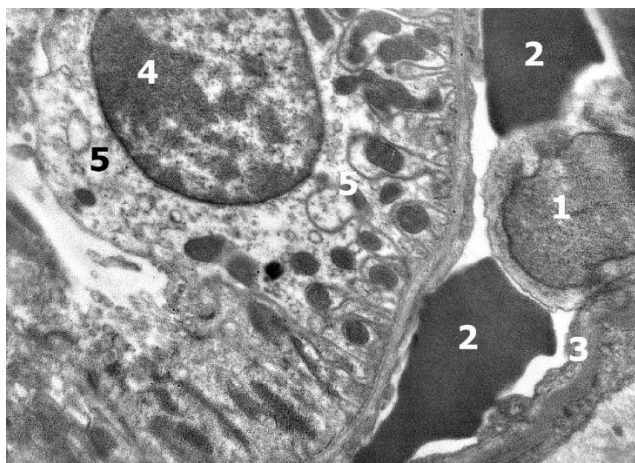


Рис. 1. Фото з електронограми нирки білого лабораторного щура через 28 діб після введення дексаметазону у високих дозах: 1 – ядро ендотеліоцита, 2 – еритроцити у просвіті гемокапіляра, 3 – базальна мембрана, 4 – ядро епітеліоцита проксимального відділу ниркового каналця, 5 – мітохондрії у різному морфофункціональному стані. $\times 14000$

Електронномікроскопічне дослідження структурних компонентів нирок білих щурів при раптовому відмінненні дексаметазону після його тривалого введення у високих дозах у терміни від 1 до 7 діб дозволило встановити часткове відновлення їх ультраструктури: знижувався набряк ендотеліоцитів, внаслідок чого просвіт гемокапілярів поступово розширювався. У ньому виявлялися лише поодинокі еритроцити правильної округлої дископодібної форми. При цьому з 1-ї по 3-тю добу після відміннення препарату епітеліоцити проксимального відділу ниркових каналців ще продовжували зберігати досить виражені ознаки гідропічної дистрофії (рис. 2).

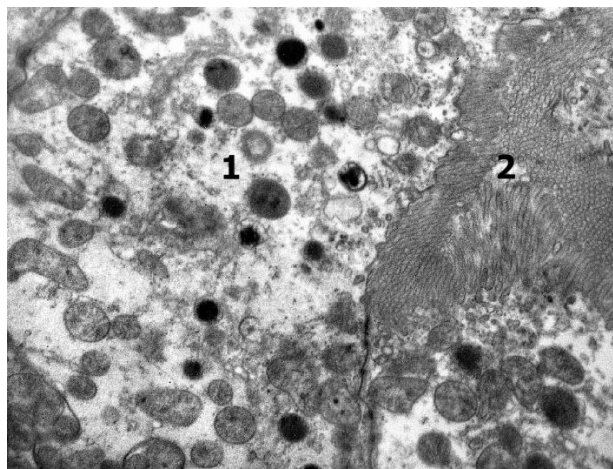


Рис. 2. Фото з електронограми нирки білого лабораторного щура через три доби після раптові відміни дексаметазону при його тривалому введенні у високих дозах: 1 – мітохондрії епітеліоцита проксимального відділу ниркового каналця у різному морфофункціональному стані, 2 – щіточкова облямівка епітеліоцита проксимального відділу ниркового каналця. $\times 16000$

Ядра таких клітин мали чітку округлу форму з рівною каріолемою і просвітленою каріоплазмою та дифузно розміщеним хроматином. Електронносвітлою і гомогенізованою була цитоплазма біляядерної зони. Органели в більшості являли собою невеликих розмірів округлої форми мітохондрії з частково зруйнованими кристами. Більшість органел розташовувалися у периферичних частинах цитоплазми біля цитомембрани.

Через 7 діб після раптові відміни дексаметазону при його тривалому введенні у високих дозах елементи більшості ланок гемомікроциркуляторного русла зберігали свою структурну організацію. Ядра ендотеліоцитів були округлої форми, звичайних розмірів із дифузно розміщеним хроматином. У помірно розширеному, внаслідок спадіння набряку ендотеліоцитів, просвіті мікросудин лише в окремих місцях можна було виявити поодинокі формені елементи крові. Проте іноді також можна було ще зустріти гемокапіляри, які були щільно заповнені деформованими еритроцитами. Просвіт таких

капілярів, навпаки, звужений за рахунок набряку ядер ендотеліоцитів і зовнішнього тиску перицитів (рис. 3).

За таких гемодинамічних умов епітеліоцити проксимального відділу ниркового каналця перебували в різному стані функціональної активності. У цитоплазмі однієї і тієї ж клітини біля цитолемі впорядковано розташовувалися мітохондрії звичайної форми і розмірів, а ближче до біляядерної зони виявлялися мітохондрії різних розмірів і переважно округлої форми як із чіткими кристами, так і з гомогенізованим матриксом (рис. 4).

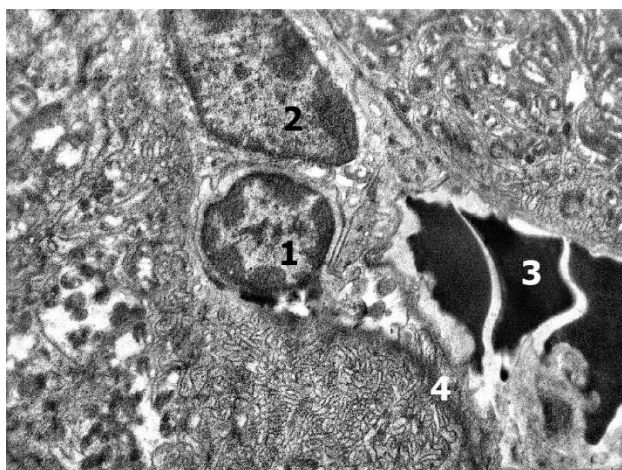


Рис. 3. Фото з електронограми нирки білого лабораторного щура через три доби після раптові відміни дексаметазону при його тривалому введенні у високих дозах: 1 – ядро ендотеліоцита, 2 – ядро перицита, 3 – еритроцити, 4 – базальна мембрана. $\times 16000$

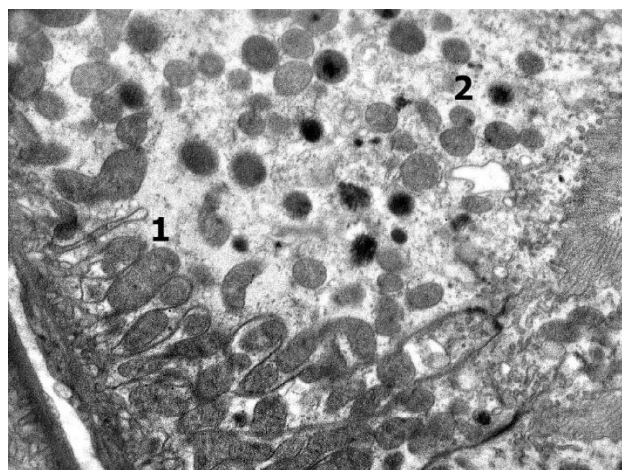


Рис. 4. Фото з електронограми нирки білого лабораторного щура через сім діб після раптові відміни дексаметазону при його тривалому введенні у високих дозах: 1-2 – мітохондрії епітеліоцита проксимального відділу ниркового каналця у різному морфофункціональному стані. $\times 16000$

Ультраструктурне дослідження нирок через 14 діб після раптові відміни дексаметазону при його тривалому введенні у високих дозах дозволило

встановити різке зниження кровонаповнення гемокапілярів. У їх розширених просвітах рідко вдавалося виявляти формені елементи крові.

Такі розлади гемодинаміки мали своїм наслідком прогресування дистрофічних процесів у епітеліоцитах проксимального відділу ниркових каналців. Про явища гідропічної дистрофії свідчили зниження електронної щільності і просвітлення як цитоплазми, так і каріоплазми з одночасним збільшенням розмірів самих клітин і їх ядер, а також порушення системного порядку периферійно розташованих мітохондрій (рис. 5). Тобто, у 14-денний термін після раптові відміни дексаметазону при його попередньому 28-денному введенні у високих дозах дистрофічні зміни в епітеліоцитах проксимального відділу ниркових каналців були найбільш вираженими порівняно з іншими групами і термінами експерименту.

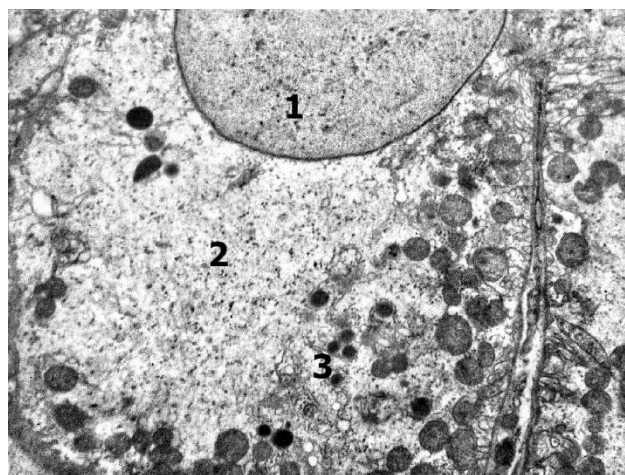


Рис. 5. Фото з електронограми нирки білого лабораторного щура через 14 діб після раптові відміни дексаметазону при його тривалому введенні у високих дозах: 1 – ядро епітеліоцита проксимального відділу ниркового каналця, 2 – цитоплазма епітеліоцита проксимального відділу ниркового каналця, 3 – мітохондрії у різному морфофункціональному стані. $\times 16000$

Починаючи з 14-ї по 28-му добу спостереження відбувалося поступове відновлення ультраструктурної організації як елементів стінок гемокапілярів, так і морфофункціонального стану епітеліоцитів проксимального відділу ниркових каналців. Ядра ендотеліоцитів, оточені невеликою облямівкою цитоплазми, мали лише окремі інвагінації каріолемі і дифузно розташований хроматин. Самі клітини розташовані на структурованій базальній мембрані (рис. 6).

У просвіті гемокапілярів нерідко траплялися окремі правильної округлої і дископодібної форми еритроцити. У цитоплазмі епітеліоцитів проксимального відділу ниркових каналців виявлялася порівняно значна кількість мітохондрій із збереженими кристами. Одні із них, видовженої

Оригінальні дослідження

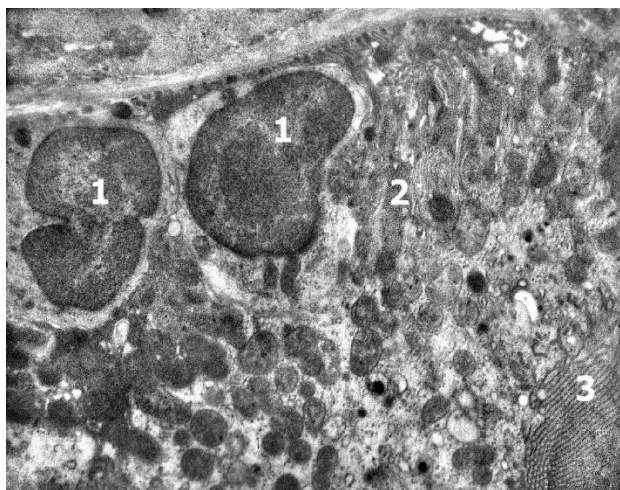


Рис. 6. Фото з електронограми нирки білого лабораторного щура через 28 днів після раптової відміни дексаметазону при його тривалому введенні у високих дозах: 1 – ядра ендотеліоцитів, 2 – мітохондрії епітеліоцита проксимального відділу ниркових каналців у різному морфофункціональному стані, 3 – щіточкова облямівка епітеліоцита. $\times 12000$

форми, ланцюжками розташовувалися перпендикулярно до цитомембрани, інші – переважно округлі, займали біляядерну зону (рис. 6).

Узагальнюючи результати проведеного дослідження, можна сказати, що раптове відмінення дексаметазону після його попереднього тривалого введення у високих дозах на перших порах (з 1-ї по 7-му доби) має своїм наслідком поступове усунення тих морфофункціональних судинних реакцій і залежного від них стану епітеліоцитів проксимального відділу ниркових каналців, які розвинулися в результаті дії препарату при його тривалому введенні. Тобто, якщо для тривалого введення було характерним зниження пропускної здатності гемокапілярів, то відмінення препарату спочатку супроводжувалося поступовим збільшенням пропускної здатності і посиленням кровонаповнення мікросудин за рахунок зниження набряку ендотеліоцитів з одночасним частковим зниженням гідропічної дистрофії епітеліоцитів проксимального відділу ниркових каналців. Це цілком узгоджується з механізмом дії дексаметазону та інших глюкокортикоїдів, які в клінічних умовах досить часто застосовуються для нормалізації

артеріального тиску за умов гіпотонії та колаптоїдних станів [9, 10, 11]. А для їх раптової відміни якраз характерні зворотні процеси. Тому, на 14-ту добу після відміни препарату нами вже відзначено особливо виражене зниження кровотоку через гемокапіляри нирок з відсутністю еритроцитів у їх значно розширених просвітах з одночасним прогресуванням дистрофічних процесів у епітеліоцитах проксимального відділу ниркових каналців. Це може бути пояснене наслідком характерного розвитку вторинної недостатності кори надниркових залоз, тобто надниркової кризи [12].

У подальшому, до 28-ї доби експерименту за рахунок активації адаптаційно-компенсаторних механізмів відбувається практично повне відновлення морфофункціонального стану ультраструктурних компонентів гемокапілярів нирок, а також епітеліоцитів проксимального відділу ниркових каналців.

Висновки

1. Раптове відмінення дексаметазону після його тривалого введення у високих дозах спочатку (1-7-ма доба експерименту) сприяє частковому відновленню ультраструктури ниркових капілярів і епітеліоцитів проксимального відділу ниркових каналців порівняно зі станом, який розвинувся в процесі введення препарату і характеризувався зниженням пропускної здатності гемокапілярів з одночасними явищами гідропічної дистрофії епітеліоцитів проксимального відділу ниркових каналців.

2. Чотирнадцяту добу експерименту можна вважати критичним періодом, оскільки цей термін характеризувався різким зниженням кровонаповнення гемокапілярів на тлі помітного розширення їх просвіту, що мало своїм наслідком повторне прогресування дистрофічних процесів у епітеліоцитах проксимального відділу ниркових каналців, як прояв вторинної недостатності кори надниркових залоз.

3. У віддалені терміни (14-28-та доба) відбувається поступове повторне, практично повне відновлення морфофункціонального стану ультраструктурних компонентів нирок білих щурів за рахунок адаптаційно-компенсаторних процесів.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення впливу раптового відмінення дексаметазону після його тривалого введення у високих дозах дозволить обґрунтувати необхідність і оптимальний режим поступового відмінення препарату.

Список літератури

1. Герман ОМ. Особливості структурних змін в яєчках щурів при тривалому введенні преднізолону у високих дозах та раптовій його відміні. Вісник проблем біології і медицини. 2021;4:256-61.
2. Гармійш ОО. Побічні ефекти терапії глюкокортикоїдами. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». 2021;13-14:482-83.
3. Weiler HA, Wang Z, Atkinson SA. Dexamethasone treatment impairs calcium regulation and reduces bone mineralization in infant pigs. Am J of Clinical Nutrition. 1995;61(4):805-11.
4. Ashley B. Grossman MD, University of Oxford; Fellow, Green-Templeton College. Overview of the Adrenal Glands. MSD MANUAL. Reviewed/Revised Feb 2024. Internet-resurs: <https://www.msmanuals.com/home/hormonal-and-metabolic-disorders/adrenal-gland-disorders/overview-of-the-adrenal-glands>
5. Золотухіна Ю. Сучасні виклики та рідкісна патологія в практичній ендокринології. Науково-освітній проєкт «Школа ендокринолога». Здоров'я України. 2020;4:12-7. Режим доступу: <https://health->

ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Endo_4_2020/Endo_4_2020_st12-17.pdf

6. Burmester GR, Buttgerit F, Bernasconi C, Álvaro-Gracia CM, Castro N, Dougados M, et al. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10246):267-76. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30636-X.
7. Шарапова ОМ. Структурні зміни в селезінці щурів після опромінення електромагнітним полем і наступному введенні розчину ехінацеї. Медичні перспективи. 2012;17(4):17-20.
8. Reynolds ES. The Use of Lead Citrate at a High pH as an Electron Opaque Stain in Electron Microscopy. *J Cell Biol*. 1963;17(1):208-12.
9. Ходош ЕМ, Нартів ПВ, Яковенко ОК, Асоян ІМ, Сирота ВВ. Логіка глюкокортикоїдної терапії. Астма та алергія. 2023;1:63-71.
10. Регада МС, Федорів Я-РМ, редактори. Діагностика та невідкладна медична допомога в клініці внутрішньої медицини. Львів; 2013. 237 с. Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/aa/23/pdf23-1/63.pdf>
11. П'ясецька НВ, Ткаченко РО, Петриченко ВВ. Дексаметазон як компонент спінальної анестезії при кесаревому розтині. Медицина неотложных состояний. 2019;2. Режим доступу: https://anest.vn.ua/file/papisev_06_19_1.pdf
12. Dinsen S, Baslund B, Klose M, Rasmussen AK, Friis-Hansen L, Hilsted L, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med*. 2013;24(8):714-20.

References

1. Herman OM. Osoblyvosti strukturnykh zmin v yaichkakh schuriv pry tryvalomu vvedenni prednizolonu u vysokykh dozakh ta raptovii yoho vidmini [Peculiarities of structural changes in the testicles of rats during prolonged administration of prednisolone in high doses and its sudden withdrawal]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2021;4:256-61. (in Ukrainian).
2. Harmish OO. Pobichni efekty terapii hliukokortykoidamy [Side effects of glucocorticoid therapy]. *Medychna hazeta «Zdorov'ia Ukrainy 21 storichchia»*. 2021;13-14:482-83. (in Ukrainian).
3. Weiler HA, Wang Z, Atkinson SA. Dexamethasone treatment impairs calcium regulation and reduces bone mineralization in infant pigs. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(4):805-11. DOI: 10.1093/ajcn/61.4.805.
4. Ashley B, Grossman MD, University of Oxford; Fellow, Green-Templeton College. Overview of the Adrenal Glands. MSD MANUAL. Reviewed/Revised Feb 2024. Internet-resource: <https://www.msmanuals.com/home/hormonal-and-metabolic-disorders/adrenal-gland-disorders/overview-of-the-adrenal-glands>
5. Zolotukhina Yu. Suchasni vyklyky ta ridkisha patolohiia v praktychnii endokrynolohii. Naukovo-osvitnii proiekt «Shkola endokrynolohii» [Modern challenges and rare pathology in practical endocrinology. Scientific and educational project "School of Endocrinology"]. *Zdorov'ia Ukrainy*. 2020;4:12-7. Available at: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Endo_4_2020/Endo_4_2020_st12-17.pdf (in Ukrainian).
6. Burmester GR, Buttgerit F, Bernasconi C, Álvaro-Gracia CM, Castro N, Dougados M, et al. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10246):267-76. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30636-X.
7. Sharapova OM. Strukturni zminy v selezintsi schuriv pislia oprominennia elektromagnitnym polem i nastupnomu vvedenni rozchynu ekhinatsei [Structural changes in the spleen of rats after electromagnetic field irradiation and subsequent administration of echinacea solution]. *Medychni perspektyvy*. 2012;17(4):17-20. (in Ukrainian).
8. Reynolds ES. The Use of Lead Citrate at a High pH as an Electron Opaque Stain in Electron Microscopy. *J Cell Biol*. 1963;17(1):208-12. DOI: 10.1083/jcb.17.1.208.
9. Khodosh EM, Nartov PV, Yakovenko OK, Asoian IM, Syrota VV. Lohika hliukokortykoidnoi terapii [The logic of glucocorticoid therapy]. *Astma ta alerhiia*. 2023;1:63-71. (in Ukrainian).
10. Reheda MS, Fedoriv Ya-RM, editors. Diahnostyka ta nevidkladna medychna dopomoha v klinitsi vnutrishn'oi medytsyny [Diagnostics and emergency medical care in the internal medicine clinic]. Lviv; 2013. 237 p. Available from: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/aa/23/pdf23-1/63.pdf> (in Ukrainian).
11. P'iasets'ka NV, Tkachenko RO, Petrychenko VV. Deksametazon yak komponent spinal'noi anestezii pry kesarevomu roztyni [Dexamethasone as a component of spinal anesthesia for cesarean section]. *Medytsyna neotlozhnykh sostoianyi*. 2019;2. Available from: https://anest.vn.ua/file/papisev_06_19_1.pdf (in Ukrainian).
12. Dinsen S, Baslund B, Klose M, Rasmussen AK, Friis-Hansen L, Hilsted L, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med*. 2013;24(8):714-20. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.05.014.

Відомості про авторів

Мартинчук Ольга Михайлівна – асистент, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м.Тернопіль, Україна.

Герасимюк Ілля Євгенович – д-р мед. наук, завідувач кафедри анатомії людини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна.

Information about the authors

Herasymiuk Iliia - DM, Head of the Department of Human Anatomy, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-7848-332X>

Martynchuk Olga - assistant, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-1903-0632>.

Надійшла до редакції 23.05.25 р.

Підписано до друку 27.06.2025 р.

© О.М. Мартинчук, І.Є. Герасимюк, 2025

ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ: ПЕРСПЕКТИВА ВИВЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ HRTO/HRTS ТА МАРКЕРІВ ДИДЖИТАЛІЗОВАНОЇ ЕКГ У ПРЕЦИЗІЙНІЙ КАРДІОЛОГІЇ. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

В.К. Ташчук¹, О.В. Маліневська-Білійчук¹, Т.М. Амеліна¹, І.О. Маковійчук²

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр»

Ключові слова: гострий коронарний синдром, турбулентність серцевого ритму, електрокардіограма.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 28-32.

DOI: 10.24061/2413-
0737.29.2.114.2025.5

E-mail: vtashchuk@ukr.net
oleksandravmb@gmail.com
amelinatania@gmail.com



Резюме. Гострий коронарний синдром посідає одне з провідних причин скорочення тривалості та якості життя. З розвитком комп'ютерних технологій відкрилися нові можливості обрахунку додаткових діагностичних маркерів за побудови першої похідної зубця Т, а також показників турбулентності серцевого ритму за впровадження інноваційних методик аналізу, що дозволяє розширити та вдосконалити діапазон діагностичних методів при гострому коронарному синдромі.

Мета дослідження – оцінити ефективність вивчення нових діагностично-прогностичних маркерів, отриманих при оцінці оцифрованої ЕКГ, та завдяки впровадженню інноваційних методик аналізу турбулентності серцевого ритму в пацієнтів з NSTEMI на прикладі клінічного випадку.

Результат дослідження. За даними диджиталізованої ЕКГ, встановили зниження ВМШ у зоні майбутньої ішемії до показника 0,87, що вказує на можливий розвиток NSTEMI та підвищення ВМШ у відведенні V2 до значення 2,47, що описує наявність гіпертрофічних змін лівого шлуночка. Значення HRTO дорівнювало -2,57%, що знаходилося в межах норми, тоді як HRTS складало 1,57 мс/RR при нормі >2,5 мс/RR.

Висновки. Впровадження вивчення додаткових показників оцифрованої ЕКГ та оцінка турбулентності серцевого ритму є перспективними маркерами для доповнення діагностичного арсеналу за NSTEMI. Представленим клінічним випадком хочемо підкреслити ефективність вивчення показника ВМШ диференційованої ЕКГ, зміни якого вказали на розвиток NSTEMI та наявності гіпертрофії ЛШ, а також виявили зниження значення HRTS за оцінки турбулентності серцевого ритму, що корелює з негативним серцево-судинним прогнозом.

ACUTE CORONARY SYNDROME: PROSPECTS OF STUDYING HRTO/HRTS INDICATORS AND DIGITALIZED ECG MARKERS IN PRECISION CARDIOLOGY. CLINICAL CASE

V.K. Tashchuk, O.V. Malinevska-Biliichuk, T.M. Amelina, I.O. Makoviichuk

Key words: acute coronary syndrome, heart rate turbulence, electrocardiogram.

Bukovinian Medical Herald. 2025.
V. 29, № 2 (114). P. 28-32.

Resume. Acute coronary syndrome is one of the leading causes of reduced life expectancy and quality of life. With the advancement of computer technologies, new opportunities have emerged for calculating additional diagnostic markers, including the first derivative of the T wave and heart rate turbulence parameters, through the implementation of innovative analytical methods. These developments allow for an expanded and refined range of diagnostic approaches in the assessment of acute coronary syndrome.

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of investigating novel diagnostic and prognostic markers derived from digitized ECG analysis, along with the implementation of innovative heart rate turbulence assessment methods in patients with NSTEMI, illustrated through a clinical case.

Results. Based on the digitized ECG data, a decrease of maximum speed ratio (MSR) was detected in the area of potential ischemia, with a value of 0.87, indicating a possible development of NSTEMI. An elevated MSR in lead V2 was observed, reaching 2.47, suggestive of hypertrophic changes of the left ventricle. The HRTO value was -2.57%, which is within the normal range, whereas the

HRTS was 1.57 ms/RR, which is below the normal threshold of >2.5 ms/RR.

Conclusions. *The implementation of additional parameters from digitized ECG and heart rate turbulence analysis represents a promising approach to enhancing the diagnostic toolkit for NSTEMI. This clinical case highlights the effectiveness of evaluating MSR in differentiated ECG, where its changes indicated the development of NSTEMI and the presence of left ventricular hypertrophy. Additionally, a reduced HRTS value, identified through heart rate turbulence assessment, was found to correlate with an unfavorable cardiovascular prognosis.*

Вступ. Згідно з даними Всесвітньої федерації серця, більше ніж півмільярда людей мають різні серцево-судинні захворювання (ССЗ), а смертність від ССЗ, в основному від ішемічної хвороби серця (ІХС), підвищилася на близько 60% порівняно зі статистикою 1990 року [1]. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) 2023 року, гострий коронарний синдром (ГКС), як один із варіантів ІХС, охоплює наступні зміни в стані пацієнта: зміни клінічних симптомів або поява патологічних ознак на електрокардіограмі (ЕКГ), або без них, різке зростання рівня тропоніну чи без нього [2]. Згодом у осіб із ГКС можуть діагностувати гострий інфаркт міокарда з/без елевачії сегмента ST (STEMI/NSTEMI) чи нестабільну стенокардію. Згідно з останніми даними, захворюваність на ГКС становить 780 000 випадків, з яких 70% припадає на NSTEMI. З огляду на значну смертність та захворюваність від ГКС, перспективним напрямком наукових досліджень є пошук нових діагностично-прогностичних маркерів.

ЕКГ – високоінформативний та доступний на всіх ланках надання медичної допомоги діагностичний метод. Розвиток комп'ютерних технологій дозволив підвищити діагностичну значимість ЕКГ. За допомогою програми аналізу ЕКГ «Смарт-ЕКГ» (свідоцтво реєстрації авторського права №73687 за 05.09.2017) можна дослідити показник відношення максимальних швидкостей (ВМШ) при побудові першої похідної зубця Т за диференціації диджиталізованої ЕКГ. При первинних змінах фази реполяризації - ВМШ знижується, при вторинних – підвищується [3]. Даний показник можна використовувати для диференційної діагностики також як інструмент оцінки ефективності призначеного лікування та маркер вираженості ішемічних або гіпертрофічних змін міокарда [4].

Наразі широко вивчаються коливання тривалості циклів синусового ритму (турбулентності серцевого ритму, TCR) після екстрасистолічного скорочення, яке фіксують на ЕКГ за допомогою Холтерівського моніторингу ЕКГ з оцінкою двох числових показників: початок турбулентності (“turbulence onset”, TO) і нахил турбулентності (“turbulence slope”, TS) серцевого ритму. У роботі G. Schmidt et al. описували, що для пацієнтів із низьким серцево-судинним ризиком характерне раннє прискорення синусового ритму з подальшим його уповільненням після шлуночкової екстрасистоли (ШЕ), тоді як для осіб з високим ризиком дана тенденція не прослідковується [5]. Дослідження підтверджують перспективу вивчення TCR, як маркера шлуночкових аритмій та серцевої

смерті, особливо для пацієнтів з діагностованим інфарктом міокарда та серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка [6].

Мета дослідження – оцінити ефективність вивчення нових діагностично-прогностичних маркерів, отриманих при оцінці оцифрованої ЕКГ, та завдяки впровадженню інноваційних методик аналізу турбулентності серцевого ритму в пацієнтів із NSTEMI на прикладі клінічного випадку.

Клінічний випадок

Пацієнт А., 60 років, захворів раптово з появи скарг на пекучий біль за грудниною, відчуття нестачі повітря та загальну слабкість. Звернувся до швидкої медичної допомоги та був скерований в ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр».

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Частота серцевих скорочень (ЧСС) – 80 уд/хв, частота дихання – 18/хв, артеріальний тиск (АТ) – 130/90 мм рт. ст.

Виконано ЕКГ: ритм синусовий, правильний, ЧСС – 78 уд/хв. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса.

Також оцінені додаткові маркери диджиталізованої ЕКГ за її диференціації: ВМШ у зоні можливої ішемії – 0,87 (проводили оцінку ВМШ у всіх відведеннях стандартної ЕКГ та обрано для оцінки найнижче значення) та ВМШ у відведенні V2 (маркерне відведення для оцінки гіпертрофічних змін лівого шлуночка (ЛШ) – 2,47. Даний показник у здорової людини в середньому становить 1,73, при розвитку STEMI – 0,66, при NSTEMI – 0,75, при стабільній стенокардії від 1,13 – 1,38 залежно від функціонального класу, при гіпертрофії ЛШ – 2,31 [7]. При захворюваннях ішемічного генезу показник ВМШ за диференціації ЕКГ (який описує відношення амплітуди фази II до фази I) зменшується за рахунок більш вираженого зниження швидкості фази II першої похідної зубця Т, ніж швидкості фази I та вказує на порушення електрогенезу ішемізованого міокарда при первинних змінах фази реполяризації. При гіпертрофії лівого шлуночка підвищується ВМШ, оскільки більшому впливу піддається амплітуда фази I, тоді як амплітуда фази II значно зростає [8]. У даному клінічному випадку, за змінами диференційованої ЕКГ, можна запідозрити розвиток ішемії, у подальшому – формування NSTEMI, оскільки спостерігали зниження ВМШ у зоні майбутньої ішемії до показників, характерних для класичного NSTEMI, а також наявність гіпертрофічних змін лівого шлуночка за зростанням ВМШ у відведенні V2.

Подальша тактика ведення пацієнта передбачала оцінку тропоніну Т – 113 нг/мл зі збільшенням

Оригінальні дослідження

протягом наступного заміру до 515 нг/мл (референтні значення – до 50 нг/мл).

На консультацію викликано чергового інтервенційного кардіолога та ухвалено рішення проведення коронарорентрикулографії. На ангіограмі: стовбур лівої коронарної артерії (ЛКА) – прохідний, без змін; передня міжшлуночкова гілка (ПМШГ) – прохідна, критичний стеноз проксимального та середнього відділів - 99%, стеноз дистального відділу 70%, огинаюча гілка – прохідна, без змін; права коронарна артерія – прохідна, без змін. Висновок: інфаркт-залежна артерія ПМШГ ЛКА. В устя ЛКА встановлено направляючий катетер, у дистальний відділ ПМШГ ЛКА заведено провідник. Предилатація балоном, позиціоновано та встановлено стент у проксимальний та середній відділи. На контрольній ангіограмі – результат задовільний, TIMI-3. Хворому в перспективі рекомендовано стентування дистального відділу ПМШГ ЛКА, яке не призвело до розвитку інфаркту, проте потребує хірургічного втручання.

ЕхоКГ серця: збільшення лівого передсердя, аортосклероз, ФВ ЛШ – 54%, порушення релаксації, даних за легеневу гіпертензію та гідроперикард немає.

Пацієнту виконано Холтерівське моніторування ЕКГ протягом 3 годин, яке було перервано у зв'язку з появою скарг у пацієнта та скеруванням на проведення тропонінового тесту та подальшим проведенням КВГ.

Протягом дослідження спостерігали синусовий ритм, пауз не виявлено. Об'єктивізовано 1 шлуночкову екстрасистолу (ШЕ) (рис.1). Зафіксована «машинна» елевация сегмента ST загальною тривалістю 139 хв (69%) у відведенні CM-5, максимальна елевация 231 мкВ об 13:11, яка за лікарського контролю візуально не підтверджена.

Також визначали показники акселерації (прискорення серцевого ритму після ШЕ, HRT0) та децелерації (сповільнення серцевого ритму після попереднього прискорення, HRTS) згідно з власним попередньо запропонованим математичним підходом (рис. 2) із використанням індивідуальної формули (рис. 3) [9].

Згідно з попереднім дослідженням, значення HRT0 <0%, а HRTS >2,5 мс/RR вважається нормою, тоді як HRT0 >0%, HRTS <2,5 мс/RR - патологічні [9-11].

Нами отримані наступні значення: показник HRT0 становив -2,57 %, тоді як HRTS склав 1,57 мс/RR.

У наведеному клінічному випадку спостерігається нормальне значення HRT0, тоді як HRTS дещо нижче норми, що згідно з попередніми дослідженнями асоціюється з підвищеним ризиком несприятливих серцево-судинних подій, негативним впливом на ФВ ЛШ, зниженим рівнем показника варіабельності серцевого ритму (BCP) – SDNN та порушенням функції автономної нервової системи.



Рис. 1. Поодинокі шлуночкова екстрасистола



Рис. 2. Визначення RR-інтервалів до та після шлуночкової екстрасистоли

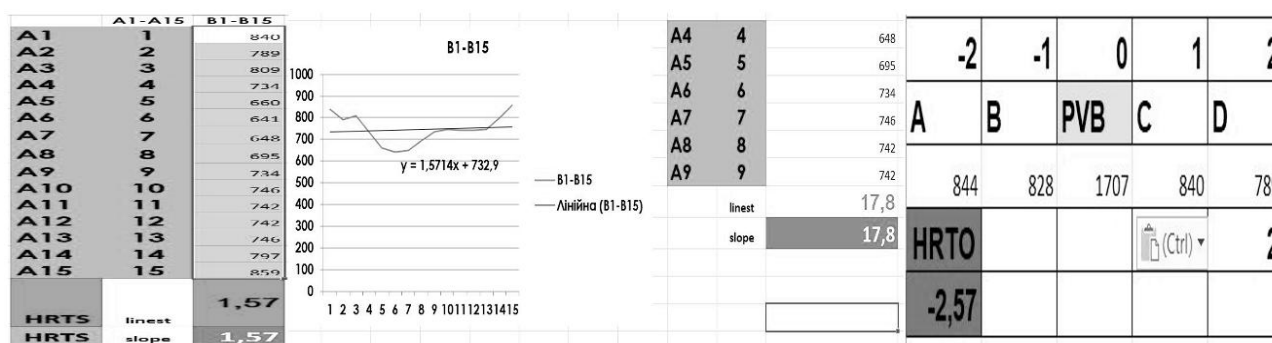


Рис. 3. Розрахунок формули для обчислення Turbulence Slope (з розподілом для обрахунків HRTS та HRTO)

Пацієнту на основі діагностичних підходів (клініка, ЕКГ, тропонін Т, КВГ) встановлено діагноз ІХС. NSTEMI передньо-перетинково-верхівкової ділянки та бокової стінки лівого шлуночка (20.02.2025). Стенозувальний атеросклероз коронарних артерій. КВГ 20.02.2025 (Стовбур ЛКА – прохідний, без змін. ПМШГ – прохідна, критичний стеноз проксимального та середнього відділу 99%, стеноз дистального відділу 70%. ОГ – прохідна, без змін. ПКА – прохідна, без змін). Дифузний кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба - III стадія, II ступінь. Серцева недостатність I зі збереженою ФВ ЛШ (54%). ФК II ст. Ризик 4 (дуже високий).

При виписці кількість та інтенсивність ангінозних нападів зменшилася, зі збереженням помірної задишки при ходьбі.

Пацієнту рекомендована подальша медикаментозна підтримка: бісопролол, тикагрелор, ацетилсаліцилова кислота, пантопразол, розувастатин,

еплеренон, лерканідипін+еналаприл у формі «поліпіл» препарату, ізосорбід динітрат за потреби.

Висновки. Аналіз показника першої похідної зубця Т – ВМШ у зоні майбутньої ішемії вказав на зміни, які характерні для NSTEMI, та зростання ВМШ у відведенні V2 – притаманні для гіпертрофії ЛШ, що було підтверджено стандартними методами діагностики, тому є перспективним маркером для доповнення діагностичного арсеналу при ГКС та супутніх патологій.

При оцінці показника турбулентності серцевого ритму HRTS виявили його зниження <2,5 мс/RR за NSTEMI, що асоціюється з негативним кардіоваскулярним прогнозом, тоді як показник HRTO знаходився в межах норми.

Перспективи подальших досліджень. Оцінити перспективу вивчення показників HRTO та HRTS у пацієнтів зі STEMI на прикладі клінічного випадку.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

- World Heart Federation. World Heart Day 2023. Confronting the world's number one killer [Internet]. Geneva: World Heart Federation; 2023[cited 2023 Dec 05]. Available from: <https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/World-Heart-Report-2023.pdf>
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-826. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad191.
- Ташук ВК, Маліневська-Білійчук ОВ, Іванчук ПР, Полянська ОС. Інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та клінічне значення диференційованої ЕКГ. Запорізький медичний журнал. 2023;25(3):193-7. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.3.267269.
- Ташук ВК, Маковійчук ІО, Онофрейчук ДІ. Запровадження інформаційних систем у діагностиці – дигіталізації ЕКГ і впровадження "Смарт-ЕКГ" з оцінкою ефективності ранолазину, оптимізація лікування синдрому з елевацією сегмента ST. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;2:62-70.
- Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. Lancet. 1999;353(9162):1390-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)084281.
- Kim JY, Park YJ, Park S-J, Kim J, Park K, On YK, et al. Noninvasive risk assessment and prediction of cardiac outcomes in patients with congestive heart failure or myocardial infarction. Heart Rhythm. 2025;22(4):1030-39. DOI: 10.1016/j.hrthm.2024.10.012.
- Ташук ВК, Іванчук ПР, Полянська ОС, Руснак ІТ. Побудова програмного забезпечення для кількісної оцінки електрокардіограми: можливості і дослідження зубця Т. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2015;14(4):10-6. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.14.4.2015.2>.
- Bacharova L, Chevalier P, Gorensek B, Jons C, Li YG, Locati ET, et al. ISE/ISHNE expert consensus statement on the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy: The change of the paradigm. J Electrocardiol. 2023;81:85-93. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2023.08.005.
- Ташук ВК, Амеліна ТМ, Маліневська-Білійчук ОВ, Ташук МВ, Мельничук СВ, Первозванський СВ. Аналіз турбулентності серцевого ритму: показники HRTO/HRTS і інноваційні розрахунки моделі прецизійної кардіології у програмному забезпеченні аналізу даних. Буковинський медичний вісник. 2025;2.
- Merhel TV, Naluzhna TV, Levandovska KV. Features of complex medicament therapy in patients with silent myocardial ischemia of high risk after myocardial infarction. Wiad Lek. 2025;78(2):328-335. DOI: 10.36740/WLek/201337.
- Витриховський АІ. Варіабельність та турбулентність серцевого ритму в діагностиці, лікуванні та профілактиці ускладнень в осіб із високим та дуже високим серцево-судинним ризиком: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Івано-Франківськ; 2019.

Оригінальні дослідження

Reference

1. World Heart Federation. World Heart Day 2023. Confronting the world's number one killer [Internet]. Geneva: World Heart Federation; 2023[cited 2023 Dec 05]. Available from: <https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/World-Heart-Report-2023.pdf>
2. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-826. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad191.
3. Taschuk VK, Malinevs'ka-Biliichuk OV, Ivanchuk PR, Polians'ka OS. Infarkt miokarda z elevatsiieiu sehmenta ST ta klinichne znachennia dyferentsiiovanoi EKH [ST-segment elevation myocardial infarction and the clinical significance of differentiated ECG]. Zaporiz'kyi medychnyi zhurnal. 2023;25(3):193-7. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.3.267269. (in Ukrainian).
4. Taschuk VK, Makoviichuk IO, Onofreichuk DI. Zaprovadzhennia informatsiinykh system u diahnostytsi – dyhitalizatsii EKH i vprovadzhennia "Smart-EKH" z otsinkoiu efektyvnosti ranolazynu, optymizatsiia likuvannia syndromu z elevatsiieiu sehmenta ST [Introduction of information systems in diagnostics - ECG digitization and implementation of "Smart-ECG" with assessment of the effectiveness of ranolazine, optimization of treatment of ST-segment elevation syndrome]. Klinichna ta eksperymental'na patolohiia. 2020;2:62-70. (in Ukrainian).
5. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. Lancet. 1999;353(9162):1390-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)08428-1.
6. Kim JY, Park YJ, Park S-J, Kim J, Park K, On YK, et al. Noninvasive risk assessment and prediction of cardiac outcomes in patients with congestive heart failure or myocardial infarction. Heart Rhythm. 2024;22(4):1030-39. DOI: 10.1016/j.hrthm.2024.10.012.
7. Taschuk VK, Ivanchuk PR, Polians'ka OC, Rusnak IT. Pobudova prohramnoho zabezpechennia dlia kil'kisnoi otsinky elektrokardiogramy: mozhlyvosti i doslidzhennia zubtsia T [Building software for quantitative evaluation of electrocardiograms: possibilities and T wave research]. Klinichna anatomii ta operativna khirurgiia. 2015;14(4):10-6. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.14.4.2015.2> (in Ukrainian).
8. Bacharova L, Chevalier P, Gorensek B, Jons C, Li YG, Locati ET, et al. ISE/ISHNE expert consensus statement on the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy: The change of the paradigm. J Electrocardiol. 2023;81:85-93. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2023.08.005.
9. Taschuk VK, Amelina TM, Malinevs'ka-Biliichuk OV, Taschuk MV, Mel'nychuk SV, Pervozvans'kyi SV. Analiz turbulentnosti sertshevoho rytmu: pokaznyky HRTO/HRTS i innovatsiini rozrakhunky modeli pretsyziinoi kardiologii u prohramnomu zabezpechenni analizu danykh [Heart rate turbulence analysis: HRTO/HRTS metrics and innovative precision cardiology model calculations in data analysis software]. Bukovyns'kyi medychnyi visnyk. 2025;2. [in print].
10. Merhel TV, Naluzhna TV, Levandovska KV. Features of complex medicament therapy in patients with silent myocardial ischemia of high risk after myocardial infarction. Wiad Lek. 2025;78(2):328-35. DOI: 10.36740/WLek/201337.
11. Vytrykhovs'kyi AI. Variabel'nist' ta turbulentnist' sertshevoho rytmu v diahnostytsi, likuvanni ta profilaktytsi uskladnen' v osib iz vysokym ta duzhe vysokym sertshevo-sudynnym ryzykom [Heart rate variability and turbulence in the diagnosis, treatment and prevention of complications in individuals with high and very high cardiovascular risk] [dissertation abstract]. Ivano-Frankivsk; 2019. (in Ukrainian).

Відомості про авторів

Ташук В.К. – д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-7988-5256>.

Маліневська-Білійчук О.В. – д-р філософії, асистент кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-7635-396X>.

Амеліна Т. М. – канд.мед.наук, доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-7629-914X>.

Маковійчук І.О. – канд. мед. наук, генеральний директор ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр, м. Чернівці, Україна.

Information about the authors

Tashchuk V.K. – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Malinevska-Biliichuk O.V. – Philosophy Doctor, Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Amelina T.M. – PhD in Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation, and Sports Medicine of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. e-mail: oleksandravmb@gmail.com

Makoviichuk I.O. – Candidate of Medical Science, General Director of the Chernivtsi Regional Clinical Cardiology Center, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 17.05.25 р.

Підписано до друку 27.06.2025 р.

© В.К. Ташук, О.В. Маліневська-Білійчук, Т.М. Амеліна, І.О. Маковійчук, 2025

ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ МЕЛАТОНІНУ ТА ОКРЕМИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ВАРІАНТА ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ**Я.І. Тодеріка**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: туберкульоз, захворюваність, мелатонін, цитокіни, інтоксикація, резистентний, кореляція.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 33-37.

DOI: 10.24061/2413-
0737.29.2.114.2025.6

E-mail: toderika.yana@bsmu.edu.ua



Резюме. У 2021 та 2022 роках у глобальному масштабі рівень захворюваності на туберкульоз зріс вдруге поспіль на 1,9%, що відображає наслідки порушення роботи служб боротьби з туберкульозом через пандемію COVID-19. У Європейському регіоні зростаючу тенденцію ВООЗ зафіксувала між 2021 і 2022 роками (2,5%).

Концентрація мелатоніну досліджувалася при різних аутоімунних та алергічних захворюваннях. Вважається, що мелатонін може індукувати вироблення цитокінів периферичною кров'ю людини. Однак дослідження рівня мелатоніну в плазмі крові та його вплив на клінічний перебіг захворювання у хворих на туберкульоз легень все ще дуже обмежені.

Мета роботи – визначити рівень мелатоніну та концентрацію окремих цитокінів у плазмі крові хворих на туберкульоз легень з метою оцінки їх впливу на перебіг специфічного туберкульозного процесу.

Матеріал і методи. Визначення рівня мелатоніну та рівня цитокінів (зокрема, інтерлейкінів-6 та 10) у плазмі крові проводили впродовж перших двох тижнів антимікобактеріального лікування. У дослідження включено 30 пацієнтів із новими випадками туберкульозу легень зі збереженою чутливістю, 30 пацієнтів – із множинною лікарською стійкістю.

Результати дослідження. Визначено рівень мелатоніну в плазмі крові хворих на туберкульоз легень та залежно від фармакорезистентності.

Проведено аналіз тяжкості інтоксикаційного синдрому в обстежуваних пацієнтів з використанням власної розробленої шкали.

Досліджено концентрацію окремих цитокінів у плазмі крові хворих на туберкульоз легень та проведений кореляційний аналіз (коефіцієнт кореляції Пірсона) з визначенням їх кореляційного співвідношення з мелатоніном.

Висновки. Середнє значення мелатоніну в групі 1 становило $33,2 \pm 1,2$ пг/мл та $29,4 \pm 2,3$ пг/мл у групі 2, у контрольній групі – $46,2 \pm 0,8$ пг/мл ($p=0,035$). Доведено, що вміст ІЛ-6 у досліджуваних групах пацієнтів вірогідно перевищував показник ПЗО: у групі 1 рівень ІЛ-6 був вищим у 11,04 раза, у групі 2 – у 13,9 раза ($p<0,001$). Концентрація ІЛ-10 у плазмі крові хворих на ТБ достовірно підвищується: у групі 1 рівень ІЛ-10 був вищим у 2,2 раза, у групі 2 – в 1,7 раза ($p<0,001$, відповідно). Коефіцієнт лінійної кореляції показав, що у хворих на ТБ між рівнем ІЛ-6 та мелатоніном майже відсутній кореляційний зв'язок ($r=0,14$), однак між рівнем ІЛ-10 та мелатоніном наявний позитивний, тісний зв'язок ($r=0,73$).

DETERMINING MELATONIN AND SPECIFIC CYTOKINES LEVELS IN PULMONARY TUBERCULOSIS BASED ON THE PHARMACOLOGICAL RESISTANCE VARIANT**Ya.I. Toderika**

Key words: tuberculosis, morbidity, melatonin, cytokines, intoxication, resistant, correlation.

Bukovinian Medical Herald. 2025.
V. 29, № 2 (114). P. 33-37.

Resume. Global TB incidence increased by 1.9% for the second consecutive year in 2021 and 2022, reflecting the impact of disruptions to TB services due to the COVID-19 pandemic. In the European Region, the WHO recorded an increasing trend between 2021 and 2022 (2.5%).

Melatonin levels have been studied in various autoimmune and allergic diseases. It is believed that melatonin can induce cytokine production in human peripheral blood. However, studies on plasma melatonin levels and their effects on the clinical course of the disease in patients with pulmonary tuberculosis are still minimal.

Оригінальні дослідження

The work aims to determine the level of melatonin and the concentration of individual cytokines in the blood plasma of patients with pulmonary tuberculosis and to assess their impact on the course of a specific tuberculosis process.

Materials and methods. Determination of melatonin levels and cytokine levels (in particular, interleukin-6 and 10) in blood plasma was performed during the first 2 weeks of antimycobacterial treatment. The study included 30 patients with new cases of pulmonary tuberculosis with preserved sensitivity and 30 patients with multidrug resistance.

Results of the study. The level of melatonin in the blood plasma of patients with pulmonary tuberculosis was determined, depending on pharmacoresistance. The severity of intoxication syndrome in the examined patients was analysed using a self-developed scale.

The concentration of individual cytokines in the blood plasma of patients with pulmonary tuberculosis was studied, and a correlation analysis (Pearson correlation coefficient) was performed to determine their correlation with melatonin.

Conclusions: It was proven that the content of IL-6 in the studied groups of patients significantly exceeded the HPI indicator: in group 1, the level of IL-6 was 11.04 times higher, in group 2 - 13.9 times ($p < 0.001$). The concentration of IL-10 in the blood plasma of TB patients is significantly increased: in group 1, the level of IL-10 was 2.2 times higher, in group 2 - 1.7 times ($p < 0.001$).

The average value of melatonin in group 1 was 33.2 ± 1.2 pg/ml and 29.4 ± 2.3 pg/ml in group 2 and in the control group – 46.2 ± 0.8 pg/ml ($p = 0.035$).

The linear correlation coefficient showed that in tuberculosis patients, there is almost no correlation between the level of IL-6 and melatonin ($r = 0.14$), and there is a positive, close relationship between the level of IL-10 and melatonin ($r = 0.73$).

Вступ. За оцінками ВООЗ, у 2022 році на туберкульоз (ТБ) захворіло понад 10 млн людей. Вважається, що більшість випадків сталася в Південно-Східній Азії ВООЗ (45%), Африканському регіоні ВООЗ (24%) та Західно-Тихоокеанському регіоні ВООЗ (18%). Менша частка випадків оцінювалася в Східно-Середземноморському регіоні ВООЗ (8%) та Регіоні Америки ВООЗ (3%). На Європейський регіон ВООЗ припадало 2% усіх випадків [4, 6-8, 11].

У 2022 році в Європейському регіоні ВООЗ на ТБ захворіло 229 тис. осіб, що еквівалентно 25 випадкам на 100 тис. населення [1-3]. Зростаюча тенденція, що спостерігалася між 2020 і 2021 роками через порушення роботи основних медичних послуг, спричинені пандемією коронавірусної хвороби (COVID-19), змінилася у 2022 році, що свідчить про відновлення реагування на ТБ. Зниження захворюваності на туберкульоз між 2015 і 2022 роками становило 25%.

У 2022 році у 51 з 53 країн Європейського регіону було зареєстровано 170 365 випадків захворювання на ТБ, це становило 75% від оціночної кількості нових випадків та випадків рецидивів. Збільшення кількості зареєстрованих пацієнтів з туберкульозом на 3,1% порівняно з 2021 роком.

Повідомлення про нові випадки та рецидиви ТБ з 18 країн високого міграційного циклу становлять близько 82% регіонального навантаження. Рівень зареєстрованих нових випадків та рецидивів ТБ у 18 країнах високого ризику майже вдвічі вищий, ніж у

регіоні загалом (34 випадки на 100 000 порівняно з 18 випадками на 100 000 для регіону) та більш ніж у 5 разів вищий, ніж показник у Європейському Союзі/Європейська економічна зона (7 випадків на 100 000 населення) (рис. 1).

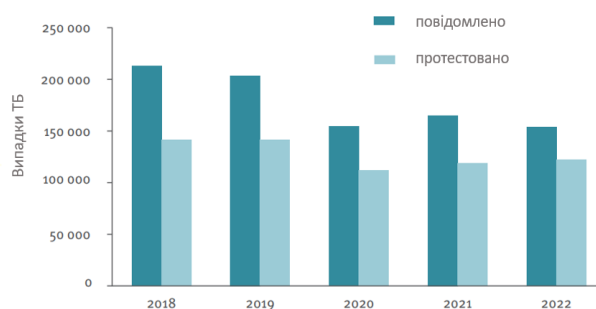


Рис. 1. Нові випадки та випадки рецидивів туберкульозу, протестовані за допомогою рекомендованих ВООЗ швидкими діагностичними тестами, Європейський регіон, 2018-2022 рр.

У 2022 році рівень зареєстрованих нових випадків та рецидивів ТБ у Європейському регіоні ВООЗ варіюється між країнами [від 2,2 (Ізраїль) до 69 (Республіка Молдова) на 100 000 населення]. У 2022 році 40 країн, розташованих у західній та центральній частині регіону, мали низький рівень зареєстрованих нових випадків та випадків рецидивів (менше 20 випадків на 100 000). У цьому ж році 9 країн повідомили про рівень зареєстрованих нових випадків

та рецидивів ТБ від 20 до 50 на 100 000 населення, а 2 країни повідомили про понад 50 випадків на 100 000 населення - Республіка Молдова (64,8) та Казахстан (51,6)).

У 2022 році смертність від ТБ залишалася, в основному, стабільною, після тенденції до зростання у 2021 році внаслідок недиагностованого та нелікованого ТБ через перебої в роботі протитуберкульозних служб, спричинені пандемією COVID-19 [10, 13]. За оцінками, між 2021 і 2022 роками тягар рифампіцин-резистентного та мультирезистентного туберкульозу (ШР/МР ТБ) зменшився на 6%, при цьому у 2022 році в Європейському регіоні зареєстровано приблизно 67 тис. нових випадків ШР/МР ТБ.

Туберкульоз легень характеризується специфічною запальною реакцією, що включає альвеолярний гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор, α -хемокіни та легеневи нейтрофіліз [5, 9, 12].

Мелатонін має протизапальну, антифіброзну та антиоксидантні властивості, може знижувати експресію індукцельної синтази оксиду азоту (iNOS) і блокує надмірну експресію запальних цитокінів (ЦК), має властивість послаблювати інфільтрацію нейтрофілів легень та знижує рівень цитокіни TNF- α , IL-1 β та IL-6 [11, 13].

Туберкульоз легень характеризується збільшенням рецепторів TNF- α , рецепторів IL-1-2 та IL-6, а також специфічною запальною реакцією, що включає альвеолярний гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор, α -хемокіни та легеневи нейтрофіліз. Доведено, що імунна система скеровує нейтрофіли та вироблення хемокінів, які регулюють накопичення клітин Th-1 [7, 10, 13].

Мелатонін володіє потужною антимікробною дією. Для оцінки чутливості МБТ до мелатоніну, стійкі до рифампіцину, стрептоміцину, ізоніазиду, інкубували з мелатоніном. Результати показали, що мелатонін виявляє інгібуєчий ефект проти резистентних штамів МБТ (Almuqdadі SFH, Al-abbassi MG, Jasim TM (2010)). Інше дослідження також продемонструвало, що мелатонін підвищив протитуберкульозну ефективність ізоніазиду втретє (Wiid I, Hoal-van Helden E, Hon D, Lombard C, van Helden P (1999)). Ці дослідження надають переконливі докази потенціалу мелатоніну в лікуванні ТБ легень.

Мета дослідження – визначити рівень мелатоніну та концентрацію окремих цитокінів у плазмі крові хворих на туберкульоз легень.

Матеріал і методи. У рандомізоване клінічне дослідження випадок-контроль включено 30 пацієнтів із новим туберкульозом легень (НТБ) зі збереженою чутливістю (група 1), 30 пацієнтів з множинною лікарською стійкістю (МЛС ТБ) (група 2) та 10 практично здорових осіб (ПЗО) контрольної групи.

Вік пацієнтів варіював від 23 до 65 років, середній вік пацієнтів – (38,9 $\pm$ 5,2) років. Більшість обстежуваних пацієнтів становили особи чоловічої статі – 68,2% (жіноча стать – 31,8%).

Визначення рівня мелатоніну та окремих цитокінів у плазмі крові в обстежуваних пацієнтів груп 1 та 2

проводили на базі Навчально-наукової лабораторії Буковинського державного медичного університету. Визначення рівня мелатоніну в плазмі крові в обстежуваних пацієнтів проводили впродовж перших 2 тижнів антимікобактеріального лікування. Зразки цільної крові збирали в пробірки з антикоагулянтном (для приготування плазми) з 08.00–09.00 години. Пробірки з кров'ю центрифугували (1000 об./хв, 30 хв) протягом 30 хв для отримання плазми крові. Зразки плазми помістили в пробірки, накриті алюмінієвою фольгою та зберігали при –30 °C до проведення аналізу визначення мелатоніну.

Статистичний аналіз проводили з використанням кількісних і якісних дослідницьких тестів програмного забезпечення SPSS Statistica 23.0, в якому проводили Т-критерій парної вибірки, тести Хі-квадрат. Відмінності вважалися статистично значущими з імовірністю понад 95 % і $p < 0,05$. Для перевірки відмінностей між групами використовували критерії Стюдента та Манна-Уїтні U-критерій. Результати оцінювали як середнє $\pm$ стандартне відхилення та медіану (мінімум–максимум). Кореляційний аналіз Пірсона використовувався для визначення кореляції між змінними величинами.

Дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи (термін виконання 2024-2028 р.): «Патогенетичне обґрунтування пацієнт-орієнтованого ведення туберкульозу залежно від резистентності мікобактерій та варіанта супутньої патології, оцінка впливу пандемії SARS-Cov-2 та воєнного стану в Україні».

Дослідження виконані з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінкською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012р.

Результати дослідження та їх обговорення. Вираженість інтоксикаційного синдрому та загальний стан пацієнтів оцінювали в балах за власною розробленою шкалою (табл. 1).

Таблиця 1

Оцінка загального стану пацієнтів та ступінь вираженості інтоксикаційного синдрому

		Бали		
		1-3	4-6	7-10
Група 1	1	5 (12,3)	22 (53,4)	14 (34,1)
30 (%)				
Група 2	2	3 (10,4)	9 (26,8)	20 (62,8)
30 (%)				

В обстежуваних пацієнтів групи 1 у 53,4% спостерігався загальний стан середньої тяжкості та помірний інтоксикаційний синдром, однак у пацієнтів

Оригінальні дослідження

групи 2 у 62,8% переважав тяжкий загальний стан та виражений інтоксикаційний синдром.

У хворих на ТБ легень оцінювали швидкість

осідання еритроцитів, рівень С-реактивного білка, кількість лейкоцитів та рівень мелатоніну в плазмі крові (табл. 2).

Таблиця 2

Значення окремих показників крові та рівня мелатоніну в плазмі крові досліджуваних груп та групи контролю

Параметри	Група 1 (30)	Група 2 (30)	ПЗО (10)	p
Мелатонін (пг/мл)	33,2±1,2	29,4±2,3	46,2±0,8	0,035**
Лейкоцити (10 ⁹ /л)	12±1,5	14±0,7	6,2±0,2	<0,001*
ШОЕ мм/год	16,8±2,4	25,5±3,09	7,2±0,5	<0,001**
С-реактивний білок мг/л	22,4	28,3	3,21±0,4	<0,001**

* - критерій Стюдента ** - U-критерій Манна-Уїтні

За результатами нашого дослідження встановлено, що рівні мелатоніну в плазмі крові в досліджуваних групах 1 та групі 2 були значно нижчими порівняно з групою контрольною. Середнє значення мелатоніну в групі 1 становило 33,2±1,2 пг/мл та 29,4±2,3 пг/мл у групі 2, у контрольній групі – 46,2±0,8 пг/мл, U-критерій Манна-Уїтні становив $p=0,035$.

У досліджуваних групах 1 та 2 швидкість осідання еритроцитів, рівень С-реактивного білка та кількість лейкоцитів були значно вищими порівняно з контрольною групою та є статистично значимі ($p=0,001$, табл. 2).

Нами проведений аналіз показників окремих ЦК у сироватці крові пацієнтів з НТБ та МЛС ТБ та їх кореляційне співвідношення з мелатоніном.

До початку лікування у хворих на чутливий та резистентний ТБ встановлено достовірне підвищення рівня прозапального ЦК (ІЛ-6) у сироватці крові на тлі зниження продукції протизапального ЦК (ІЛ-10), що характеризує активну фазу специфічного запального процесу (табл. 3).

Таблиця 3

Концентрація деяких про- та протизапальних цитокінів у плазмі крові хворих на туберкульоз легень (M±m)

Показники	ПЗО (n=10)	Група 1 (30)	Група 2 (30)
ІЛ-6 (пг/мл)	1,691±0,016	17,86±13,21 $p<0,001$	24,15±12,63 $p<0,001$, $p_1<0,01$
ІЛ-10 (пг/мл)	1,74±0,131	3,9±0,81 $p<0,05$	2,83±0,81 $p<0,001$, $p_1>0,001$

p – ступінь вірогідності показників відносно ПЗО;

p_1 – ступінь вірогідності міжгрупової різниці показників (між групами 1 і 2).

Нами встановлено, що вміст ІЛ-6 у досліджуваних групах пацієнтів вірогідно перевищував показник ПЗО: у групі 1 рівень ІЛ-6 був вищим у 11,04 раза, у

групі 2 – у 13,9 раза ($p<0,001$). Доведено, що підвищення концентрації ІЛ-6 зазвичай корелює зі стадією та інтенсивністю інфільтрації запального процесу. Аналіз між групою динамікою рівня ІЛ-6 показав, що у групі 2 він зріс у 1,7 раза відносно такого показника групи 1 ($p_1<0,01$).

Концентрація ІЛ-10 у плазмі крові хворих на ТБ достовірно підвищується: у групі 1 рівень ІЛ-10 був вищим у 2,2 раза, у групі 2 – в 1,7 раза ($p<0,001$, відповідно). Установлено, що ІЛ-10 у групі 1 був вищим у 1,2 раза відносно таких показників групи 2.

Кореляційний аналіз (коефіцієнта кореляції Пірсона) показав, що у хворих на ТБ між рівнем ІЛ-6 та мелатоніном майже відсутній кореляційний зв'язок ($r=0,14$), однак між рівнем ІЛ-10 та мелатоніном наявний позитивний, тісний зв'язок ($r=0,73$).

Ми вважаємо, що визначення рівня мелатоніну в плазмі крові хворих на туберкульоз є перспективним напрямком, оскільки мелатонін може впливати на перебіг специфічного процесу та подальше лікуванню хворих. Імуномодуючий та антиоксидантний ефекти мелатоніну свідчать про можливість його використання як додаткову патогентичну терапію при туберкульозі легень та його резистентних форм.

Висновки

1. Середнє значення мелатоніну в групі 1 становило 33,2±1,2 пг/мл та 29,4±2,3 пг/мл в групі 2, у контрольній групі – 46,2±0,8 пг/мл ($p=0,035$).

2. Доведено, що вміст ІЛ-6 у досліджуваних групах пацієнтів вірогідно перевищував показник ПЗО: у групі 1 рівень ІЛ-6 був вищим у 11,04 раза, у групі 2 – у 13,9 раза ($p<0,001$). Концентрація ІЛ-10 у плазмі крові хворих на ТБ достовірно підвищується: у групі 1 рівень ІЛ-10 був вищим у 2,2 раза, у групі 2 – в 1,7 раза ($p<0,001$, відповідно).

3. Коефіцієнт лінійної кореляції показав, що у хворих на ТБ між рівнем ІЛ-6 та мелатоніном майже відсутній кореляційний зв'язок ($r=0,14$), однак між рівнем ІЛ-10 та мелатоніном наявний позитивний, тісний зв'язок ($r=0,73$).

References

1. Akbari M, Ostadmohammadi V, Tabrizi R, Lankarani KB, Heydari ST, Amirani E, et al. The effects of melatonin supplementation

- on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome or related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammopharmacology*. 2018;26(4):899-907. DOI: 10.1007/s10787-018-0508-7.
2. Benjamin O, Goyal A, Lappin SL. Disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD). *StatPearls*; 2023.
3. Cichoz-Lach H, Celinski K, Konturek PC, Konturek SJ, Slomka M. The effects of L-tryptophan and melatonin on selected biochemical parameters in patients with steatohepatitis. *J Physiol Pharmacol*. 2010;61(5):577-80.
4. Cook JS, Sauder CL, Ray CA. Melatonin differentially affects vascular blood flow in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(2):670-74. DOI: 10.1152/ajpheart.00710.2010.
5. He B, Zhang W, Qiao J, Peng Z, Chai X. Melatonin protects against COPD by attenuating apoptosis and endoplasmic reticulum stress via upregulating SIRT1 expression in rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019;97(5):386-91. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0529.
6. Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, Reiter RJ, González-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J Pineal Res*. 2013;54(1):1-14. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.01014.x.
7. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med*. 2000;6(12):1399-402. DOI: 10.1038/82219.
8. Forrest CM, Mackay GM, Stoy N, Stone TW, Darlington LG. Inflammatory status and kynurenine metabolism in rheumatoid arthritis treated with melatonin. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(4):517-26. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02911.x.
9. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(1):1822-32. DOI: 10.1038/s41591-019-0675-0.
10. Fu LM, Fu-Liu CS. Is Mycobacterium Tuberculosis a Closer Relative to Gram-Positive or Gram-Negative Bacterial Pathogens? *Tuberculosis (Edinb)*. 2002;82(2-3):85-90. DOI: 10.1054/tube.2002.0328.
11. Ghaderi A, Banafshe HR, Mirhosseini N, Motmaen M, Mehrzad F, Bahmani F, et al. The effects of melatonin supplementation on mental health, metabolic and genetic profiles in patients under methadone maintenance treatment. *Addict Biol*. 2019;24(4):754-64. DOI: 10.1111/adb.12650.
12. Radogna F, Diederich M, Ghibelli L. Melatonin: a pleiotropic molecule regulating inflammation. *Biochem Pharmacol*. 2010;80(12):1844-52. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.07.041.
13. Xu L, Zhang W, Kwak M, Zhang L, Lee PCW, Jin JO. Protective effect of melatonin against polymicrobial sepsis is mediated by the anti-bacterial effect of neutrophils. *Front Immunol*. 2019;10:1371. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01371.

Відомості про автора

Тодеріка Я.І. – аспірант кафедри фтизіатрії та пульмонології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4124-2914.

Information about the author

Toderika Ya.I. – postgraduate, Department of Phthisiology and Pulmonology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4124-2914.

Надійшла до редакції 18.05.25 р.

Підписано до друку 27.06.2025 р.

© Я.І. Тодеріка, 2025

ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ФНП-А У СИРОВАТЦІ КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЙНОГО АЛЬВЕОЛІТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ КОРВІТИНОМ ТА L- АРГІНІНОМ

О.Л. Іванків, І.Л. Дячок

ДНП Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Ключові слова: експериментальна пневмонія, експериментальний алергійний альвеоліт, ФНП-а, корвітин, L—аргінін, запальний процес.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 38-43.

DOI: 10.24061/2413-
0737.29.2.114.2025.7

E-mail: oksanalvivna@gmail.com



Резюме. Вступ. ФНП-а виробляється імункомпетентними клітинами та бере участь у комплексній регуляції запальних та імунних процесів в організмі людини. Зважаючи на це, він може бути важливим прогностичним критерієм для різних захворювань, у тому числі для коморбідної патології, якій за останній час приділяється значна увага в наукових публікаціях.

Мета дослідження – визначити рівень ФНП-а у сироватці крові морських свинок за умов формування експериментального алергійного альвеоліту, асоційованого з експериментальною пневмонією та під час корекції L—аргініном і корвітином. З'ясувати роль цих змін для патогенезу досліджуваних патологій.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження визначення ФНП-а проводили в сироватці крові морських свинок (самців) з експериментальним алергійним альвеолітом, поєднаним з експериментальною пневмонією на 7-му, 14-ту, 21-шу доби експерименту. Модель експериментального алергійного альвеоліту та експериментальну модель пневмонії відтворювали за методом Регеди М.С. Визначення рівня ФНП-а в результаті корекції корвітином і корвітином з L—аргініном проводили на 21-шу добу досліді. Вміст ФНП-а визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA). При цьому використовували набір реактивів для кількісного імуноферментного аналізу відповідного цитокіну виробництва "Diaclone" (Франція).

Результати дослідження. У результаті проведеного обстеження встановлено істотне підвищення рівня ФНП-а у сироватці крові морських свинок з експериментальним алергійним альвеолітом, поєднаним з експериментальною пневмонією. Найвищий рівень був зафіксований на 21-шу добу експерименту порівняно з контрольною групою. У результаті лікування корвітином та корвітином з L-аргініном зафіксували зниження рівня ФНП-а, особливо під час поєднання двох вказаних засобів.

Висновки. Визначення рівня ФНП-а під час досліджуваної коморбідної патології може бути важливим прогностичним фактором у діагностиці та лікуванні захворювань легеневої патології, а також критерієм перебігу запального процесу.

Доведена протизапальна та імюнокоригувальна роль L-аргініну та корвітину під час лікування коморбідної патології, а саме експериментального алергійного альвеоліту, поєднаного з експериментальною пневмонією у морських свинок.

INVESTIGATION OF THE LEVEL TNF-ALPHA IN THE BLOOD SERUM OF GUINEA PIGS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS ASSOCIATED WITH EXPERIMENTAL PNEUMONIA AND ITS CORRECTION WITH CORVITIN AND L-ARGININE

Ivankiv O., Diachok I.

Key words: experimental pneumonia, experimental allergic alveolitis, TNP -a, corvitin, L-

Resume. Introduction. TNP-a is produced by immunocompetent cells and is involved in the human body's complex regulation of inflammatory and immune processes. Because of this, it can be an important prognostic criterion for various

arginine, inflammatory process.

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 2 (114). P. 38-43.

diseases, including comorbid pathology, which has recently been given considerable attention in scientific publications.

The purpose of the study. Determine the level of TNF- α in serum of guinea pigs under conditions of formation of experimental allergic alveolitis associated with experimental pneumonia and during correction with corvitis and L-arginine. To find out the role of these changes for the pathogenesis of the studied pathologies.

Material and methods. Experimental studies on the determination of TNF- α were performed in the blood serum of guinea pigs (males) with experimental allergic alveolitis in combination with experimental pneumonia on days 7, 14, 21 of the experiment. The model of experimental allergic alveolitis (EAA) was reproduced according to Regeda M.S. The experimental pneumonia (EP) model was reproduced using the Regeda M.S. methods. The level of TNF- α as a result of correction with corvitis and L-arginine was determined on day 21 of the experiment. The content of TNF- α was determined by a solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). A set of reagents for quantitative enzyme-linked immunosorbent assay of hi-corresponding cytokines (Diacalone, France) was used.

Results of the study. As a result of the examination, a significant increase in the level of TNF- α in the serum of guinea pigs with EAA is combined with EP. The highest level was recorded for 21 days of the experiment. As a result of treatment with corvitis, and corvitis with L-arginine, they recorded a decrease in the level of TNF- α , especially during the combination of two specified agents.

Conclusions. Determining the level of TNF- α during the examined comorbid pathology can be an important prognostic factor in the diagnosis and treatment of diseases of the pulmonary pathology, as well as the criterion for the course of the inflammatory process.

The immunoregulatory and anti-inflammatory role of corvitis and L-arginine in treating comorbid pathology, namely experimental allergic alveolitis combined with experimental pneumonia in guinea pigs, has been proven.

Вступ. Відомо, що ФНП- α продукується імунотоксичними клітинами та бере участь у комплексній регуляції запальних та імунних процесів в організмі людини.

Головними біологічними ефектами фактора некрозу пухлин є цитотоксична активність, імунотоксичний вплив, активація гранулоцитів, макрофагів, стимуляція синтезу інших прозапальних цитокінів, індукція проліферації і диференціації нейтрофілів, Т- і В-лімфоцитів, підсилення надходження їх з кісткового мозку у кров та міграцію у вогнище запалення [1, 2].

Роль та значення ФНП- α для розвитку запальних процесів є достатньо вивчені та описані, зокрема відомо, що підвищення синтезу ФНП- α супроводжує ревматоїдний артрит, анкілозний спондиліт, запальні захворювання кишечника, псоріаз, пневмонію, бронхіальну астму, COVID-19, запалення зорового нерва, ураження серцево-судинної системи, політравми [2-7, 11]. Незважаючи на це, на нашу думку, є недостатньо вивчена роль ФНП- α для розвитку алергічного альвеоліту та, особливо, коморбідної патології. Останнім часом проблемі коморбідності під час лікування стали приділяти велику увагу, оскільки наявність одного або кількох супутніх захворювань можуть істотно змінювати фізіологічні та біохімічні процеси організму та одночасно впливати на його адаптаційні можливості [2, 8-10, 12].

Зважаючи на думку дослідників, що первинним

механізмом, який насамперед вказує на зв'язок між будь-яким стресом та захворюванням, є запальний процес, нами були вибрані L-аргінін та корвітин для корекції досліджуваної патології. Вказані препарати володіють потужними протизапальними, мембранопротекторними, антиоксидантними, імунотоксичними властивостями [10, 13, 14].

Мета роботи – дослідження рівня ФНП- α у сироватці крові морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту, асоційованого з експериментальною пневмонією на 7-му, 14-ту, 21-шу доби експерименту та його корекція L-аргініном та корвітином.

Матеріал і методи. Дослідження ФНП- α у сироватці крові проводили на 58 морських свинок (самців) масою 0,1-0,21 кг. Морські свинки утримувалися в стандартних умовах у віварію ЛНМУ імені Данила Галицького, що відповідає нормам поводження з тваринами під час виконання експериментальних досліджень згідно з Європейською конвенцією про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986) та Законом України "Про захист тварин від жорстокого поводження". Для проведення експерименту дослідних тварин розподілено на чотири групи: 1-ша група – інтактні тварини (контроль) – 10 мурчаків, 2-га група – тваринки з експериментальним алергічним альвеолітом, асоційованим з експериментальною пневмонією, розподілена на три підгрупи, у кожній по 10 тваринок. У 1-й підгрупі тварин виведено з експерименту на 7-му добу, у 2-й –

Оригінальні дослідження

на 14-ту, у 3-й - на 21-шу доби. Виведення з експерименту проводили шляхом декапітації під хлороформним наркозом у доби, що відповідають часу розвитку стадій запального процесу. Сьома доба – розвиток хвороби, 14-та – стадія реконвалесценції, (що в нормі відповідає 10-16-й добі), 21-ша – стадія репарації (з 16-ї по 25-ту доби). Третя група (9 тварин) – мурчак після корекції корвітином, 4-та група (9 морських свинок) – після лікування L-аргініном та корвітином. Виведення з експерименту у цих двох групах проводили на 21-шу добу. L-аргінін вводили по 150 мг/кг маси тіла 1 раз на день з 7-ї по 24-шу добу, корвітин – внутрішньочеревинно у дозі 40 мг/кг. Модель експериментального алергічного альвеоліту відтворювалась шляхом уведення 0,2 мл повного ад'юванта Фрейнда в задню лапку морської свинки. Через два тижні після імунізації 2 рази з інтервалом 10 діб внутрішньовенно вводили 0,2 мл 1% розчину БЦЖ (бацила Кальмета – Жерена) [15]. Експериментальну модель пневмонії відтворювали шляхом інтраназального та інгаляційного зараження *Staphylococcus aureus* [15]. У досліджах застосовували L-аргінін (ТОВ «Еліт-Фарм», Україна) та корвітин («Борщагівський ХФЗ», Україна). Визначення вмісту ФНП- α сироватки крові морських свинок проводили за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA). Під час експерименту використовували набір реактивів для кількісного імуноферментного аналізу відповідного цитокіну виробництва "Diaclone" (Франція). Статистичну обробку результатів проводили за критерієм Стюдента, з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 8.0. Статистично достовірними розбіжності вважали при ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Розвиток поєднаної патології (алергічного альвеоліту і експериментальної пневмонії) супроводжує суттєву стимуляцію прозапального цитокіну ФНП- α на всіх етапах формування експерименту з вираженою перевагою на 21-шу добу коморбідної патології.

У результаті дослідження встановлено істотне

підвищення рівня ФНП- α на всіх стадіях формування експериментального алергічного альвеоліту з експериментальною пневмонією, порівняно з контрольною групою.

А саме, зафіксовано зростання на 7-му добу проведення експерименту вмісту ФНП- α на 82,8% ($P < 0,05$), у 2-й підгрупі 2-ї групи – зростання ФНП- α на 95,0% ($P < 0,05$) відносно інтактної групи. Така ж залежність спостерігалася на 21-шу добу, тобто, у 3-й підгрупі 2-ї групи – зростання концентрації ФНП- α на 103,0% ($P < 0,05$), порівнюючи з контрольною групою. Таким чином, свого найвищого рівня цей прозапальний маркер сягнув на 21-шу добу, порівняно з інтактними морськими свинками. Це, очевидно, спричинено посиленням запальної реакції у пізніші доби досліджуваної патології (див. рис.1).

Наступним етапом було визначення рівня ФНП- α у сироватці крові морських свинок з експериментальним алергічним альвеолітом, поєднаним з експериментальною пневмонією після лікування їх корвітином. Визначення проводили на 21-шу добу експерименту, що, ймовірно, можна пов'язати з найбільш вираженою запальною реакцією у цей період дослідження. Відповідно, рівень ФНП- α після корекції його корвітином знизився на 33,0%, порівняно з рівнем до лікування, що може свідчити про імунокоригувальний вплив цього засобу на рівень ФНП- α (рис.2).

У результаті одночасного лікування L-аргініном та корвітином рівень ФНП- α знизився на 41,0%, порівняно з показником до корекції, наближаючись до показника інтактних тварин (див. рис.2).

Таким чином, можна констатувати, що рівень ФНП- α у сироватці крові морських свинок з експериментальним алергічним альвеолітом, поєднаним з експериментальною пневмонією, суттєво підвищився, досягаючи найвищого рівня на 21-шу добу експерименту. У результаті корекції встановлених змін рівня ФНП- α під час експерименту за допомогою корвітину та L-аргініну з корвітином, зафіксували зниження рівня ФНП- α , особливо під час поєднання двох вказаних засобів.

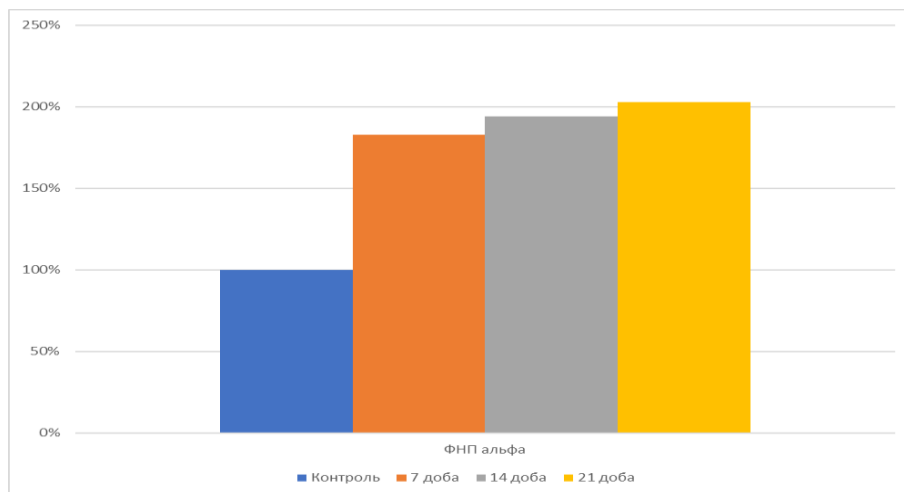


Рис. 1. Концентрація ФНП- α у сироватці крові морських свинок на 7-му, 14-ту, 21-шу доби експерименту

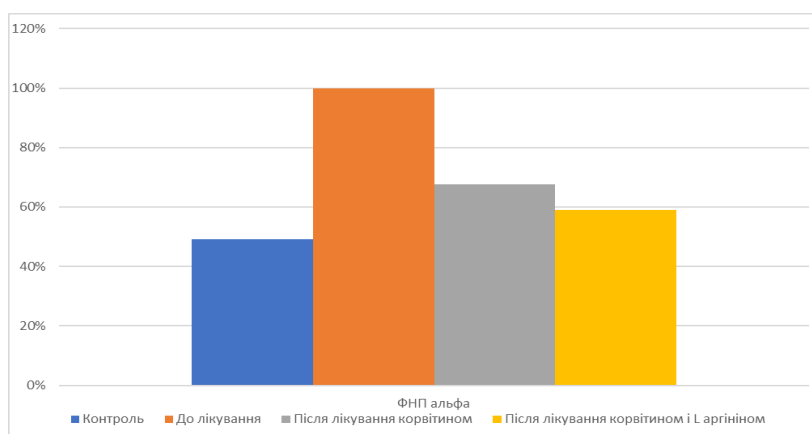


Рис. 2. Концентрація ФНП-α у сироватці крові морських свинків до та після лікування корвітином та корвітином із L-аргініном

Висновки

1. Визначення рівня ФНП α під час досліджуваної коморбідної патології може бути важливим прогностичним фактором для діагностики та лікування захворювань легеневої патології, а також критерієм перебігу запального процесу.

2. Доведена імунокоригувальна та протизапальна роль L-аргініну та корвітину під час лікування коморбідної патології, а саме експериментального

алергійного альвеоліту, поєднаного з експериментальною пневмонією у морських свинків.

3. Встановлено, що сумісна дія корвітину і L-аргініну відзначалась ефективнішим впливом на рівень ФНП-α, порівняно із самостійним впливом корвітину за досліджуваної патології, що проявлялося достовірним його зниженням, наближеним до показників контрольної групи.

Список літератури

1. Переда МС, Переда ММ, Фурдичко ЛО. Пневмонія. Львів; 2012. 162 с. <https://old.medinstytut.lviv.ua/images/monographiya.pdf>
2. Regeda-Furdychko MM. Evaluation of the influence of thiotriazoline on the cytokine status disturbances in the blood serum under experimental contact dermatitis and experimental pneumonia. Journal of Education, Health, and Sport. 2020;10(1):25-30. DOI: 10.12775/JEHS.2020.10.01.003.
3. Сегеда ЮС, Шевчук СВ. Рівні С-реактивного білка та ФНП – альфа у пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом, зв'язок з ураженням серцево-судинної системи. Український ревматологічний журнал. 2016;64(2):49-54. <https://dspace.vnnmu.edu.ua/123456789/1243>.
4. Лабівка ОВ, Павлишин ГА. Особливості прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП – альфа) у дітей із COVID-19. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2024;1:67-82. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2024.1.14755>
5. Panchenko MV, Nikolaienko MM, Honchar OM, Prykhodko DO, Pereiaslova HS, Sokol OO. Serum TNF-α and IL-1β levels in patients with RNFL thinning in uveitis complicated by optic nerve inflammation. Journal of Ophthalmology (Ukraine). 2020;6:14-8.
6. Mac Nair CE, Fernandes KA, Schlamp CL, Libby RT, Nickells RW. Tumor necrosis factor alpha has an early protective effect on retinal ganglion cells after optic nerve crush. J Neuroinflammation. 2014;11:194. DOI: 10.1186/s12974-014-0194-3.
7. Кучерявченко ВВ. Аналіз змін фактора некрозу пухлин альфа, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8, у пацієнтів з підвищеним індексом маси тіла при політраумі. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019;19(1):22-6. DOI: 10.31718/2077-1096.19.1.22.
8. Регеда-Фурдичко ММ. Роль процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в шкірі в динаміці розвитку контактного дерматиту. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;3:124-28. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10524>.
9. Пиндус ВБ. Коригувальний вплив тіотриазоліну на порушені показники клітинного та гуморального імунітету при експериментальному алергічному альвеоліті в умовах адреналінового пошкодження міокарда. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2016;3:60-1. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2016.v27.i3.6774>.
10. Ференц НМ. Особливості активності трансаміназ у крові та печінці при експериментальній пневмонії в умовах іммобілізаційного стресу та вплив на них корвітину. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2016;1:82-4. DOI: 10.11603/1811-2471.2016.v25.i1.6038.
11. Регеда МС, Фурдичко ЛО, Регеда-Фурдичко ММ, Регеда СМ. Особливості процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в легенях у ранній період формування експериментальної пневмонії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2016;1:41-3. DOI: 10.11603/1811-2471.2016.v25.i1.601.
12. Olekshij PV, Hayduchok IH, Regeda-Furdychko MM, Kolishetska MA, Regeda SM, Shnaider SA, et al. Peculiarities of cytokine profile changes under the conditions of experimental periodontitis and immobilization stress formation and its pharmacological correction. Світ медицини та біології. 2023;2:225-29. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-2-84-225-229.
13. Finnell JE, Wood SK. Putative Inflammatory Sensitive Mechanisms Underlying Risk or Resilience to Social Stress. Front Behav Neurosci. 2018 Oct 26;12:240. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00240.
14. Kawano H, Motoyama T, Hirai N, Kugiyama K, Yasue H, Ogawa H. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine administration: possible role of oxidative stress. Atherosclerosis. 2002 Apr;161(2):375-80. DOI: 10.1016/s0021-9150(01)00671-2.
15. Регеда МС. Експериментальні моделі алергійного альвеоліту та пневмонії. Методичні вказівки. Львів; 2024. 13 с.

Оригінальні дослідження

References

1. Reheda MS, Reheda MM, Furdychko LO. Pnevmoniiia [Pneumonia]. Lviv; 2012. 162 p. <https://old.medinstytut.lviv.ua/images/monographiya.pdf> (in Ukrainian).
2. Regeda-Furdychko MM. Evaluation of the influence of thiotriazoline on the cytokine status disorders in the blood serum under experimental contact dermatitis and experimental pneumonia. Journal of Education, Health, and Sport. 2020;10(1):25-30. DOI: 10.12775/JEHS.2020.10.01.003.
3. Sehedu YuS, Shevchuk SV. Rivni S-reaktyvnoho bilka ta FNP – al'fa u patsiientiv z antyfosfolipidnym syndromom, zv'iazok z urazhenniam sertsevo-sudynnoi systemy [Levels of C-reactive protein and TNF-alpha in patients with antiphospholipid syndrome, relationship with cardiovascular damage]. Ukrains'kyi revmatolohichnyi zhurnal. 2016;64(2):49-54. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/1243>. (in Ukrainian).
4. Labivka OV, Pavlyshyn HA. Osoblyvosti prozapal'nykh tsytokiniv (IL-6, FNP – al'fa) u ditei iz COVID-19 [Features of pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF-alpha) in children with COVID-19]. Aktual'ni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii. 2024;1:67-82. DOI: 10.11603/24116-4944.2024.1.14755. (in Ukrainian).
5. Panchenko MV, Nikolaienko MM, Honchar OM, Prykhodko DO, Pereiaslova HS, Sokol OO. Serum TNF- α and IL-1 β levels in patients with RNFL thinning in uveitis complicated by optic nerve inflammation. Journal of Ophthalmology (Ukraine). 2020;6:14-8.
6. Mac Nair CE, Fernandes KA, Schlamp CL, Libby RT, Nickells RW. Tumor necrosis factor alpha has an early protective effect on retinal ganglion cells after optic nerve crush. J Neuroinflammation. 2014;11:194. DOI: 10.1186/s12974-014-0194-3.
7. Kucheriavchenko VV. Analiz zmin faktora nekrozu pukhlyn al'fa, interleikinu-6, interleikinu-8, u patsiientiv z pidvyschenym indeksom masy tila pry politravmi [Analysis of changes in tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and interleukin-8 in patients with elevated body mass index in polytrauma]. Aktual'ni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrains'koi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2019;19(1):22-6. DOI: 10.31718/2077-1096.19.1.22. (in Ukrainian).
8. Reheda-Furdychko MM. Rol' protsesiv perekysnoho okysnennia lipidiv ta antyoksydantnoho zakhystu v shkiri v dynamitsi rozvytku kontaktynoho dermatytu [The role of lipid peroxidation processes and antioxidant protection in the skin in the dynamics of contact dermatitis development]. Zdobutky klinichnoi i eksperymental'noi medytsyny. 2019;3:124-28. DOI: 10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10524. (in Ukrainian).
9. Pyndus VB. Koryhuichy vplyv tiotriazolinu na porusheni pokaznyky klitynnoho ta humoral'noho imunitetu pry eksperymental'nomu alerhichnomu al'veoliti v umovakh adrenalinovoho poshkodzhennia miokarda [Corrective effect of thiotriazoline on impaired indicators of cellular and humoral immunity in experimental allergic alveolitis under conditions of adrenaline myocardial damage]. Zdobutky klinichnoi i eksperymental'noi medytsyny. 2016;3:60-1. DOI: 10.11603/1811-2471.2016.v27.i3.6774. (in Ukrainian).
10. Ferents NM. Osoblyvosti aktyvnosti transaminaz u krovi ta pechynsi pry eksperymental'ni pnevmonii v umovakh immobilizatsiinoho stresu ta vplyv na nykh korvitynu [Features of transaminase activity in the blood and liver in experimental pneumonia under immobilization stress and the effect of corvutin on them]. Zdobutky klinichnoi ta eksperymental'noi medytsyny. 2016;3:82-4. DOI: 10.11603/1811-2471.2016.v25.i1.6038. (in Ukrainian).
11. Reheda MS, Furdychko LO, Reheda-Furdychko MM, Reheda SM. Osoblyvosti protsesiv perekysnoho okysnennia lipidiv ta antyoksydantnoi systemy v leheniakh u rannii period formuvannia eksperymental'noi pnevmonii [Features of lipid peroxidation processes and the antioxidant system in the lungs in the early period of experimental pneumonia formation]. Zdobutky klinichnoi i eksperymental'noi medytsyny. 2016;1:41-3. DOI: 10.11603/1811-2471.2016.v25.i1.60. (in Ukrainian).
12. Olekshij PV, Hayduchok IH, Regeda-Furdychko MM, Kolishetska MA, Regeda SM, Shnaider SA, et al. Peculiarities of cytokine profile changes under the conditions of experimental periodontitis and immobilization stress formation and its pharmacological correction. World of medicine and biology. 2023;2:225-29. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-2-84-225-229.12.
13. Finnell JE, Wood SK. Putative Inflammatory Sensitive Mechanisms Underlying Risk or Resilience to Social Stress. Front Behav Neurosci. 2018 Oct 26;12:240. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00240.
14. Kawano H, Motoyama T, Hirai N, Kugiyama K, Yasue H, Ogawa H. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine administration: possible role of oxidative stress. Atherosclerosis. 2002 Apr;161(2):375-80. DOI: 10.1016/s0021-9150(01)00671-2.
15. Reheda MS. Eksperymental'ni modeli alerhiinoho al'veolitu ta pnevmonii. Metodychni vkazivky [Experimental models of allergic alveolitis and pneumonia. Methodological guidelines]. Lviv; 2024. 13 p. (in Ukrainian).

Відомості про авторів

Іванків О.Л. – канд. мед. наук, доцент кафедри фармакології ДНП Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-4719-3263>

Дячок І.Л. – д-р філософії за спеціальністю фармація, промислова фармація, старший викладач кафедри фармакології ДНП Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-1465-9688>

Information about the authors

Ivankiv O.L. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-4719-3263>

Diachok I.L. – Doctor of Philosophy in Pharmacy, Industrial Pharmacy, Senior Lecturer of the Department of Pharmacology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-1465-9688>

Надійшла до редакції 07.06.25 р.

Підписано до друку 27.06.2025 р.

© О.Л. Іванків, І.Л. Дячок, 2025

ОСОБЛИВОСТІ ГІПЕРПЛАСТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОМЕТРІЯ НА ТЛІ ЕНДОКРИННИХ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ

М.Л. Кузьоменська^{1,2}, І.М. Нікітіна¹, А.Б. Сухарєв,¹ Н.В. Деміхова^{1,3} О.О. Власенко²

¹Сумський державний університет, м. Суми, Україна

²Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

³Таллінський технологічний університет, м. Таллін, Естонія

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, поліпи ендометрія, ультразвукова діагностика, гістерорезектоскопія, метаболічний синдром, ожиріння, порушення менструального циклу, гіпертензивні розлади, аномальна маткова кровотеча.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 43-47.

DOI: 10.24061/2413-
0737.29.2.114.2025.8

E-mail: marinalk@ukr.net
nikitina1med@gmail.com
a.suharev@med.sumdu.edu.ua
n.demyhova@med.sumdu.edu.ua



Резюме. У межах клініко-статистичного дослідження здійснено оцінку характеру перебігу гіперпластичних змін ендометрія у жінок репродуктивного віку, які мають метаболічні порушення.

Мета дослідження – з'ясування патогенетичних механізмів розвитку гіперпластичних трансформацій ендометрія в умовах наявності ендокринно-метаболічної дисфункції, що дозволить оптимізувати підходи до діагностики та лікування цієї патології.

Матеріал і методи. У дослідженні проаналізовано дані 180 пацієнток репродуктивного віку з підтвердженою неатиповою гіперпластичною патологією ендометрія (включаючи гіперплазію та ендометріальні поліпи), що розвивалась на тлі метаболічного синдрому. Діагностичний протокол включав проведення гістероскопії та морфологічне дослідження зразків ендометрія.

Результати дослідження. При аналізі родинного анамнезу в 38 пацієнток виявлено випадки онкологічних захворювань матки та молочних залоз серед близьких родичок, а в 11 жінок — рак яєчників. Раннє менархе мали 52 жінки, а 61 — хронічні запальні захворювання статевих органів. У 49 пацієнток виявлено безпліддя, з яких у 19 — ендокринне генезу. Найпоширенішими супутніми порушеннями були артеріальна гіпертензія (47,7 %) та ожиріння (14,4 %). У 124 жінок - рецидивні маткові кровотечі, що потребували гормональної терапії або симптоматичного лікування. У всіх пацієнток підтверджено гіперплазію ендометрія, з яких 43,3 % мали супутні фонові або передракові стани шийки матки. Лікування включало хірургічне втручання та гормонотерапію, спрямовану на нормалізацію менструального циклу та запобігання повторним кровотечам.

Висновки. Гіперпластичні зміни ендометрія є складною патологією, що виникає внаслідок взаємодії кількох функціональних систем організму. Такий патогенетичний механізм зумовлює потребу в персоналізованому підході до обстеження та терапії пацієнток, з обов'язковим урахуванням вікових особливостей, репродуктивного анамнезу, стану ендокринної системи, наявності метаболічного синдрому, а також супутніх соматичних та гінекологічних захворювань.

FEATURES OF HYPERPLASTIC ENDOMETRIAL PATHOLOGY ON THE BACKGROUND OF ENDOCRINE AND METABOLIC DISORDERS

M.L. Kuzyomenska, I.M. Nikitina, A.B. Sukharev, N.V. Demikhova, O.O. Vlasenko

Key words: endometrial hyperplasia, endometrial polyps, ultrasound diagnostics, hysteroscopic resection, metabolic syndrome, obesity, menstrual cycle disorders, hypertensive disorders, abnormal uterine bleeding.

Bukovinian Medical Herald. 2025.
V. 29, № 2 (114). P. 43-47.

Resume. As part of a clinical and statistical study, an assessment was conducted of the course and characteristics of endometrial hyperplastic changes in women of reproductive age with metabolic disorders.

Aim. The aim of this study is to elucidate the pathogenetic mechanisms underlying endometrial hyperplastic transformations in the context of endocrine-metabolic dysfunction, with the goal of optimizing diagnostic and therapeutic approaches to this pathology.

Materials and methods. The study analyzed data from 180 reproductive-aged women diagnosed with non-atypical endometrial hyperplastic pathology (including endometrial hyperplasia and polyps) developed against the background of metabolic syndrome. The diagnostic protocol included

Оригінальні дослідження

hysteroscopy and histomorphological examination of endometrial tissue samples.

Results of the study. In the analysis of family history, oncological diseases of the uterus and breasts were found among close relatives in 38 patients, and ovarian cancer was present in 11 women. Early menarche was observed in 52 women, and 61 women had chronic inflammatory diseases of the internal genital organs. Infertility was identified in 49 patients, 19 of which were due to an endocrine cause. The most common comorbidities were arterial hypertension (47.7%) and obesity (14.4%). Recurrent uterine bleeding was present in 124 women, requiring either hormonal therapy or symptomatic treatment. All patients had confirmed endometrial hyperplasia, 43.3% of whom also had cervical background or precancerous conditions. Treatment included surgical intervention and hormone therapy aimed at normalizing the menstrual cycle and preventing recurrent bleeding.

Conclusions. Endometrial hyperplastic changes constitute a complex pathology resulting from the interaction of multiple functional systems within the body. This pathogenesis necessitates a personalized approach to patient evaluation and treatment, with careful consideration of age-related factors, reproductive history, endocrine system status, the presence of metabolic syndrome, as well as accompanying somatic and gynecological conditions.

Вступ. Патоморфологічні особливості гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку здебільшого спричинені системними порушеннями і часто поєднуються з доброякісними пухлинами яєчників, міомою матки, дисфункцією яєчників та внутрішнім ендометріозом [1, 2].

Ендометрій, будучи гормонозалежною структурою, є надзвичайно чутливим до змін гормонального профілю жінки. Гіперпроліферація ендометрія (ГПЕ) у жінок фертильного віку може знижувати репродуктивний потенціал, особливо в тих, хто не зміг реалізувати свої репродуктивні плани. Вона також стала однією з найбільш актуальних проблем у гінекології через зростання частоти цієї патології, яка наразі становить 17,5 % [1-3].

Гіперплазія ендометрія зазвичай супроводжується порушеннями менструальної та генеративної функцій. Виражений біль, виснажливі кровотечі, що призводять до анемії, знижують працездатність і якість життя жінок, підкреслюючи соціальну та медичну важливість цієї проблеми. Незважаючи на численні дослідження, спрямовані на розробку нових методів лікування, рецидиви ГПЕ залишаються поширеним явищем [3].

Наукові джерела досі не надають єдиного пояснення причин розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. Одна частина дослідників підтримує запальну теорію, інша – звертає увагу на ендокринні порушення, зокрема на високий рівень естрогенів, низьку секрецію прогестерону або зміни в експресії рецепторів естрогенів, що призводять до аномального росту ендометрія під впливом естрогенів [1, 4, 5].

Дослідження показують, що хронічний ендометрит (ХЕ) втричі збільшує ймовірність розвитку ендометріальних поліпів, підтверджуючи роль запального процесу в патогенезі. Хронічний ендометрит активує запальні процеси, які змінюють співвідношення клітинних субпопуляцій лейкоцитів ендометрія, що впливає на чутливість тканин до

гормонів та факторів росту. Це запускає механізми патологічної регенерації та пошкодження клітинних структур [6].

Існує два основні типи розвитку ГПЕ: гормонозалежний і автономний. Гормонозалежний тип, що спостерігається у 60–70 % випадків атипової гіперплазії та раку ендометрія, пов'язаний із хронічною гіперестрогенією та метаболічними порушеннями (дисліпідемія, інсулінорезистентність). У репродуктивному віці це проявляється ановуляторними кровотечами та проблемами з настанням вагітності, у той час як у постменопаузі – кровомазаннями. У таких пацієнток часто спостерігається супутня міома матки та локальні гіперпластичні зміни ендометрія [7, 8].

Автономний тип розвитку, який трапляється у 30–40 % пацієнток, характеризується мінімальними або відсутніми обмінними порушеннями. У таких випадках переважають структурні зміни, такі як фіброз стромі яєчників, атрофія ендометрія з поліпозними розростаннями або атипові зміни, що можуть призвести до онкоперетворення [1, 2, 4, 8].

Попри велику кількість наукових публікацій, механізми взаємодії гормональної та імунної системи в розвитку ендометріальних поліпів та надмірної проліферації клітин ще не з'ясовані. Деякі дослідження показують, що хронічний ендометрит, фіброзні зміни в стромі яєчників та зміни чутливості рецепторів можуть сприяти розвитку ГПЕ і підтверджують вирішальну роль гормонального дисбалансу в її формуванні [2, 5].

Неатипова форма гіперплазії вважається системним порушенням, яке проявляється в порушенні циклічності експресії стероїдних рецепторів в ендометрії. У перименопаузі гормональна перебудова може сприяти розвитку неопластичних процесів, включаючи зміни слизової оболонки матки. Гіперестрогенія в цей період часто пов'язана з ановуляторними циклами, структурною гіперплазією яєчників та надлишком естрогенів, що утворюються

поза статевими залозами, наприклад, при патологіях печінки чи ожирінні. Часте рецидивування ГПЕ пов'язано з ендокринними та метаболічними порушеннями, що ускладнює лікування та прогноз [1, 4, 7, 8].

Наразі відкритим залишається питання механізмів регуляції проліферативної активності в ендометрії та їх взаємодії з морфофункціональним станом слизової оболонки та мікробіотою.

Мета дослідження – дослідити ключові чинники, що сприяють формуванню гіперпластичних змін ендометрія, зокрема гіперплазії та поліпів, у жінок репродуктивного віку.

Матеріал і методи. Дослідницька робота проводилась на клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї Медичного навчально-наукового інституту Сумського державного університету, за період з 2019 по 2024 рік. Дослідження проводилося у рамках НДР «Оптимізація тактики ведення пацієнток із порушенням репродуктивного здоров'я» (номер державної реєстрації 0121U114162, термін виконання 2021-2026 рр.).

У дослідження включено 180 жінок репродуктивного віку, у яких морфологічно підтверджено наявність неатипових форм гіперпластичних процесів ендометрія, зокрема його гіперплазії та поліпозу. Критерієм включення учасниць до дослідної вибірки була наявність гістологічно підтвердженого діагнозу гіперпластичного процесу ендометрія, що відповідає критеріям класифікації ВООЗ (2014), яка включає просту та складну нетипову гіперплазію, а також ендометріальні поліпи. Із дослідження були виключені пацієнтки з діагностованими злоякісними новоутвореннями органів репродуктивної системи або з гострими інфекційними ураженнями урогенітального тракту.

У рамках дослідження здійснено розгорнутий аналіз клінічного анамнезу, включаючи спадкову онкологічну обтяженість, преморбідний фон та дані про наявну гінекологічну та соматичну патологію в анамнезі. Усі діагностично-лікувальні процедури проводились згідно з протоколом дослідження, затвердженим локальним комітетом з біоетики (протокол №5/11 від 03.06.2022), після отримання письмової згоди пацієнток на участь у дослідженні та хірургічні втручання, за наявності таких показань.

Первинну обробку та статистичний аналіз зібраних даних здійснювали з використанням пакета програм Microsoft Word 2010 та Microsoft Excel (на платформі HP PREMIER EXPERIENCE). Для глибшої статистичної обробки застосовували програмне забезпечення Statistica 10.

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі родинного анамнезу в 38 пацієнток (21,1 %) виявлено випадки онкологічних захворювань матки або молочних залоз серед близьких родичок, а в 11 жінок (6,1 %) — рак яєчників. Раннє менархе зафіксовано у 52 обстежених (28,9 %). Хронічні

запальні ураження внутрішніх статевих органів у період активного репродуктивного життя мали місце в 61 пацієнтки (33,9 %).

Тривале безуспішне лікування безпліддя проходили 49 жінок (27,2 %), при цьому в 19 із них (38,8 %) виявлена первинна форма непліддя ендокринного генезу. Порушення менструального циклу в юнацькому або репродуктивному віці відзначались у 59 (32,8 %) пацієнток. Скарги на хворобливу менструацію (альгодисменорею) мали 24 жінки (13,3 %).

Серед супутніх соматичних порушень найпоширенішою виявилася артеріальна гіпертензія — у 86 пацієнток (47,7 %), з яких у 15 (17,4 %) вона була діагностована вперше під час дослідження. Ожиріння фіксувалося у 26 жінок (14,4 %), порушення функцій печінки та жовчовивідної системи — у 23 (12,8 %), цукровий діабет — у 12 (6,7 %), а дисфункції щитоподібної залози — в 11 (6,1 %) випадках.

Рецидивні маткові кровотечі мали місце в 124 жінок (68,9 %). Із них 35 (28,2 %) отримували гормональну терапію для зупинки кровотечі без попереднього вишкрібання порожнини матки. У 30 випадках (24,2 %) застосовано лише симптоматичну терапію (утеротонічні препарати, засоби для зменшення крововтрати та анемії), що спричинило затяжні метрорагії з розвитком вираженої анемії.

За даними трансвагінального УЗД, у 29 (16,1 %) жінок виявлено аденоміоз органів малого таза, у 24 (13,3 %) — невеликі міоматозні вузли. Поєднання субмукозної міоми та аденоміозу діагностовано в 42 пацієнток (23,3 %). У 71 обстеженій (39,4 %) спостерігалася асиметричне збільшення яєчників, у третини з них — із наявністю персистувальних фолікулів.

У всіх пацієнток підтверджено гіперплазію ендометрія. Гістероскопія перед діагностичним вишкрібанням проводилась у 97 жінок. Висока відповідність результатів гістероскопії та УЗД спостерігалась у 86,6 % випадків. Лише в 42,3 % пацієнток кровотечі носили справді дисфункціональний характер.

Незалежно від вікових особливостей або клінічної форми захворювання, первинним методом діагностики та лікування стало роздільне діагностичне вишкрібання. При гістологічному дослідженні зразків ендометрія у 81 (45 %) жінки виявлена залозиста гіперплазія, у 39 (21,7 %) — залозисто-кістозна форма, у 5 (2,8 %) — атрофічний тип змін, у 35 (19,4 %) — поліпозні трансформації (залозисті та залозисто-фіброзні поліпи), у 19 (10,5 %) — атипова гіперплазія, а в одному випадку (0,6 %) - верифіковано аденокарциному ендометрія.

У 78 пацієнток (43,3 %) гіперпластичні ураження ендометрія поєднувалися з фоновими або передраковими станами шийки матки, що впливало на вибір терапевтичної стратегії.

Підхід до лікування базувався на комплексній оцінці клінічної картини, яка включала вік, морфологічні особливості ураження, тривалість

Оригінальні дослідження

перебігу, супутню патологію репродуктивної системи та загальний соматичний стан. Хірургічне лікування у вигляді екстирпації матки з придатками виконано у 89 пацієнток (49,4 %). Основними показаннями були: аденокарцинома ендометрія, атипові гіперплазії, множинні поліпозні зміни на тлі міоми або аденоміозу, супутні захворювання шийки матки, тяжкі супутні метаболічні стани (гіпертензія, цукровий діабет), неефективність гормональної терапії та обтяжений онкологічний анамнез.

Призначення гормонотерапії проводилось після отримання гістологічного висновку, верифікації гінекологічної супутньої патології та оцінки ендокринно-метаболічного статусу з відповідною корекцією (лікувально-дієтичною або медикаментозною). Основною метою було нормалізувати менструальний цикл і запобігти повторним кровотечам після їх зупинки шляхом вишкрібання.

Гестагенна терапія призначена 91 жінці (50,6 %). Препарат 17-ОПК отримували 35 пацієнток (38,5 %) із залозисто-кістозною гіперплазією, курсом 4–6 місяців по 125 мг на 16–21 дні циклу. У 8 з них (22,9 %) протягом перших двох місяців зберігалися кров'яністі виділення, тому доза була підвищена до 250 мг. Рецидиви кровотеч зафіксовано у 2 пацієнток (5,7 %), після чого терапевтична тактика була переглянута.

Дидрогестерон приймали 56 пацієнток (61,5 %) по 10 мг із 5-го по 25-й день менструального циклу протягом 5–6 місяців — рецидивів не виявлено. У 12 жінок (13,2 %) із поєднаною залозистою гіперплазією та виявленим уперше внутрішнім ендометріозом

застосовувався даназол у дозі 400 мг щоденно, безперервним курсом протягом чотирьох місяців. Кровотечі впродовж річного періоду спостереження не поновлювались.

Висновки. 1. У жінок у фертильному віці із встановленими ендокринно-метаболічними порушеннями гіперпластичні зміни ендометрія мають схильність до рецидивного перебігу, що супроводжується тривалими менструальними дисфункціями, ановуляцією та неплідністю.

2. Серед морфологічних варіантів ураження ендометрія переважали проста та складна гіперплазія без наявності клітинної атипії, а також залозисті поліпи. Вказані форми патології виявлялися частіше у жінок із вираженими ознаками метаболічного дисбалансу, зокрема при надмірній масі тіла, інсулінорезистентності та гіперінсулінемії.

3. Поєднане застосування гістероскопічного обстеження з подальшим морфологічним аналізом біопатів ендометрія забезпечувало найвищу інформативність у встановленні діагнозу гіперпластичних процесів, особливо у пацієнток, що входять до груп ризику через порушення гормонального профілю.

4. Для підвищення ефективності лікувальних заходів за даної патології доцільним є поєднання тривалої гестагенної терапії з корекцією метаболічного статусу пацієнтки, поряд із систематичним динамічним контролем морфофункціонального стану ендометрія з метою своєчасного виявлення рецидивів та адаптації терапевтичної тактики.

Список літератури

1. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Гончаренко ВМ. Сучасні підходи до діагностики гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку. Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здоров'я. 2009;145(3):3004-05.
2. Бенюк ВО, Алтибаєва ДМ, Гончаренко ВМ, Курочка ВВ. Роль імунних механізмів у розвитку доброякісної патології матки. Здоров'я жінки. 2016;5:30-2.
3. Бойчук АВ, Шадріна ВС, Верещагіна ТВ. Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;1:67-72.
4. Подольський ВЛВ, Лісяна ТО, Пономарьова ІГ. Стан мікробіоценозу урогенітальних органів у жінок з порушенням репродуктивного здоров'я та змінами вегетативного гомеостазу. Здоров'я жінки. 2015;2:142-50.
5. Boychuk AV, Vereshchahina TV, Nikitina IM. Estimation of relative risk of development and informativeness of diagnostic methods of hyperproliferative processes of endometrium. Wiadomości Lekarskie. 2020;LXXIV(9):1600-09.
6. Gorban NY, Vovk IB, Nikitina IM, Yemets N. Immunoglobulin indicators to viruses citomegal and genital herpes in the blood serum of women with non-atypical endometrial hyperproliferative pathology. Wiadomości Lekarskie. 2020;LXXIII(8):1600-05.
7. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(6):602.
8. Goncharenko VM, Beniuk VA, Kalenska OV, Demchenko OM, Spivak MY, Bubnov RV. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age EPMA J. 2013;4(1):24.

References

1. Beniuk VO, Kurochka VV, Honcharenko VM. Suchasni pidkhody do diahnozyky hiperplastychnykh protsesiv endometriia u zhinok reproduktyvnoho viku [Modern approaches to the diagnosis of endometrial hyperplastic processes in women of reproductive age]. Problemy, dostizheniya i perspektivy rozvitiya mediko-biologicheskikh nauk i prakticheskogo zdravookhraneniya. 2009;145(3):3004-05. (in Ukrainian).
2. Beniuk VO, Altybaeva DM, Honcharenko VM, Kurochka VV. Rol' imunnykh mekhanizmv u rozvytku dobroiakisnoi patolohii matky [The role of immune mechanisms in the development of benign uterine pathology]. Zdorov'e zhenshchiny. 2016;5:30-2. (in Ukrainian).
3. Boichuk AV, Shadrina VS, Vereshchahina TV. Hiperplaziiia endometriia – suchasnyi systemno-patohenetychnyi pohliad na problemu (ohliad literatury) [Endometrial hyperplasia – a modern systemic pathogenetic view of the problem (literature review)]. Aktual'ni

- pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii. 2019;1:67-72. DOI: 10.11603/24116-4944.2019.1.9906. (in Ukrainian).
4. Podol's'kyi VIV, Lisiana TO, Ponomar'ova IH. Stan mikrobiotsenozu urohenital'nykh orhaniv u zhinok z porushenniam reproduktyvnoho zdorov'ia ta zminamy vehetatyvnoho homeostazu [The state of the microbiocenosis of the urogenital organs in women with reproductive health disorders and changes in vegetative homeostasis]. Zdorovye zhenshchiny. 2015;2:142-50. (in Ukrainian).
5. Boychuk AV, Vereshchahina TV, Nikitina IM. Estimation of relative risk of development and informativeness of diagnostic methods of hiperproliferative processes of endometrium. Wiadomości Lekarskie. 2020;LXXIV(9):1600-09.
6. Gorban NE, Vovk IB, Nikitina IM, Kondratiuk VK, Yemets NO. Immunoglobulin indicators to viruses citomegal and genital herpes in the blood serum of women with non-atypical endometrial hiperproliferative pathology. Wiadomości Lekarskie. 2020;LXXIII(8):1600-05.
7. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(6):602. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.
8. Goncharenko VM, Beniuk VA, Kalenska OV, Demchenko OM, Spivak MY, Bubnov RV. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age. EPMA J. 2013;4(1):24. DOI: 10.1186/1878-5085-4-24.

Відомості про авторів

Кузьоменська Марина Леонідівна – д-р мед. наук, професор кафедри внутрішніх хвороб, СумДУ, м. Суми, Україна. ORCID 0009-0004-7713-6712;

Нікітіна Ірина Миколаївна – д-р мед. наук, професор кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї, СумДУ, м. Суми, Україна. ORCID 000-0001-6595-2502;

Сухарєв Анатолій Борисович – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї, СумДУ, м. Суми, Україна. ORCID 0000-0001-5016-9064;

Деміхова Надія Володимирівна – д-р мед. наук, професор кафедри внутрішніх хвороб, СумДУ, Таллінський технологічний університет. ORCID 0000-0003-4139-1645;

Власенко Ольга Олександрівна – канд. мед. наук, доцент Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна.

Information about the authors

Kuzyomenska Marina Leonidivna – Doktor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine, Sumy State University, Sumy, Ukraine. ORCID 0009-0004-7713-6712;

Nikitina Iryna Mykolaivna – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Family Planning, Sumy State University, Sumy, Ukraine. ORCID 000-0001-6595-2502;

Sukharyev Anatolii Borysovych – PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Family Planning, Sumy State University, Sumy, Ukraine. ORCID 0000-0001-5016-9064;

Demikhova Nadiia Volodymyrivna – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine, Sumy State University, Tallin Estonia. ORCID 0000-0003-4139-1645;

Vlasenko Olga Oleksandrivna – PhD, Associate Professor of the Department of General Practice of Family Medicine Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. ORCID 0000-0003-4720-4062.

Надійшла до редакції 28.05.25 р.

Підписано до друку 27.06.2025 р.

© М.Л. Кузьоменська, І.М. Нікітіна,

А.Б. Сухарєв, Н.В. Деміхова О.О. Власенко, 2025

ІНТРАОПЕРАЦІЙНІ СИМПТОМИ ТА ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОЇ САНАЦІЇ ПРИ НЕКРОТИЗУЮЧОМУ ФАСЦІЇТІ

І.В. Стояновський¹, С.Д. Хіміч²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

²Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Ключові слова: некротизуючий фасциїт, рани, некроз, симптоми, клініка, діагностика, хірургічна операція, лікування.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 48-53.

DOI: 10.24061/2413-
0737.29.2.114.2025.9

E-mail:
ihor.stoianovskiy@gmail.com



Резюме. Некротизуючий фасциїт (НФ) – це швидкопрогресуюча, життєзагрозна інфекція м'яких тканин, яка характеризується вираженим некрозом фасції, підшкірної клітковини та прилеглих структур з розвитком тяжкої системної інтоксикації.

Мета дослідження – на основі систематизації інтраопераційних ознак НФ сформулювати основні принципи виконання хірургічного втручання та охарактеризувати критерії ефективної або ж неефективної санації НФ.

Матеріал і методи. Дане дослідження ґрунтується на аналізі спостережень за пацієнтами, які перебували в лікувальних установах, що є базами клінік хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького протягом 1999–2024 років.

Результати та їх обговорення. На основі спостережень за даними пацієнтами нами встановлені основні інтраопераційні ознаки, що були характерними для НФ: відсутність кровотечі, наявність некротичних тканин, гній у вигляді «помийної рідини», газ у тканинах, легка дисекція. Дані інтраопераційні ознаки мають вирішальне значення для підтвердження діагнозу та визначення об'єму хірургічного втручання. Розпрацьовано «алгоритмічний» Протокол хірургічного втручання, який передбачає виконання чотирьох стандартизованих послідовних етапів операції: хірургічний доступ, верифікація НФ, ексцизійний етап (визначення меж поширення НФ), завершальний етап (гемостаз, санація ранових порожнин, пухке дренивання).

Висновок. Некротизуючий фасциїт є тяжким поліетіологічним захворюванням, що часто має замаскований характер розвитку та перебігу, який потребує чітких виважених та послідовних хірургічних дій для забезпечення проведення адекватної діагностичної та лікувальної програми. Забезпечення алгоритмічної послідовності діагностично-лікувальних дій дає можливість зменшити летальність при НФ з 29,0% до 12,0%.

INTRA-OPERATIVE SIGNS AND PRINCIPLES OF SURGICAL DEBRIDEMENT FOR NECROTIZING FASCIITIS

I.V.Stoianovskiy, S.D.Khimich

Key words: necrotizing fasciitis, wounds, necrosis, symptoms, clinical presentation, diagnosis, surgical operation, treatment.

Bukovinian Medical Herald. 2025.
V. 29, № 2 (114). P. 48-53.

Resume. Necrotizing fasciitis (NF) is a rapidly progressive, life-threatening soft-tissue infection marked by extensive necrosis of fascia, subcutaneous fat, and adjacent structures, accompanied by severe systemic toxicity.

Aim of the study. To systematize the intra-operative signs of NF, formulate the core principles of surgical intervention, and define criteria for effective versus ineffective debridement.

Materials and methods. The analysis is based on 150 NF cases treated between 1999 and 2024 in surgical units that serve as clinical bases of Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

Results and discussion. Five key intra-operative features were identified: absence of bleeding, presence of necrotic tissue, foul-smelling “dish-water” pus, gas in the tissues, and effortless blunt dissection. These findings are decisive for confirming the diagnosis and determining the surgical extent. An algorithmic four-stage protocol was developed: (1) Surgical exposure, (2) Intra-operative verification of NF, (3) Excisional stage – mapping and radical removal of

infected tissue, and (4) Final stage – haemostasis, irrigation of wound cavities, and loose drainage. Implementation of this standardized sequence reduced mortality when surgery was performed within the first 6 hours of admission (12 % vs 29 %).

Conclusions. Necrotizing fasciitis is a severe, poly-etiological disease that often presents insidiously. Clear, sequenced surgical actions are essential to ensure adequate diagnosis and treatment. Applying the algorithmic protocol lowered overall mortality from 29.0 % to 12.0 %.

Вступ. Некротизуючий фасціїт (НФ) – це швидкопрогресуюча, життєзагрозлива інфекція м'яких тканин, яка характеризується вираженим некрозом фасції, підшкірної клітковини та прилеглих структур із розвитком тяжкої системної інтоксикації. І хоча поширеність НФ коливається в межах від 0,4 до 32,64 випадки на 100 000 населення, все ж таки летальність, незважаючи на багато досягнень сучасної медицини при цьому захворюванні, залишається високою, коливаючись за різними даними від 20% до 76% [1, 2, 3, 4]. Складність ранньої діагностики НФ зумовлена насамперед неспецифічністю початкових клінічних проявів, що нерідко призводить до тривалої верифікації захворювання та запізненого відповідного лікування. Тобто, фактично така диспропорція між незначними поверхневими ознаками та масивним внутрішнім ураженням тканин є однією з ключових проблем застосування вчасної та адекватної діагностично-лікувальної програми за цієї патології, а летальність, відповідно, і залежить від своєчасності радикального дебридменту [5].

Мета дослідження – на основі систематизації інтраопераційних ознак некротизуючого фасціїту сформулювати основні принципи виконання хірургічного втручання та охарактеризувати критерії ефективної або ж неефективної санації НФ.

Матеріал і методи. Дане дослідження ґрунтується на аналізі спостережень за пацієнтами, які перебували в лікувальних установах, що є базами клінік хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького протягом 1999–2024 років. У дослідження включено пацієнтів, яким встановлений діагноз некротизуючого фасціїту (НФ), і які отримували лікування в умовах хірургічного стаціонару.

Загалом проаналізовано медичні картки та історії хвороби 150 пацієнтів віком від 18 до 82 років. Вік пацієнтів становив, у середньому, $(55,2 \pm 13,9)$ років. Серед хворих переважали чоловіки – 104 (69,3%), жінок було 46 (30,7%).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням статистичної програми Prism GraphPad (GraphPad Software, Inc.). Дані представлені як середні значення (М) зі стандартним відхиленням (SD). Для перевірки статистичної значущості різниці між групами використовували t-критерій Стюдента для непарних вибірок. Різницю вважали статистично значущою при значенні ($p < 0,05$). Проведення дослідження відповідало нормам етичних стандартів Гельсінкської декларації.

Результати дослідження та їх обговорення. На основі спостережень за даними пацієнтами нами встановлені основні інтраопераційні ознаки, що були характерними для НФ:

- **Відсутність кровотечі.** Відомо, що здорова тканина кровоточить при розрізі. При некротизуючому фасціїті залучені фасції та підшкірна клітковина мають мінімальну кровотечу або ж взагалі не кровоточать через тромбоз дрібних кровоносних судин (рис.1).

- **Наявність некротичних тканин.** Уражена підшкірна клітковина і фасції мають тьмяно-сірий або коричнево-чорний колір (рис.1, 2), що свідчить про відмирання тканин (некроз). Тканина на дотик є часто пухкою, «водянистою», легко руйнується і може мати неприємний запах.



Рис. 1. Відсутність кровотечі при розрізі тканин, некроз шкіри, підшкірної клітковини і фасції, виділення мутного ексудату



Рис. 2. Тьм'яність, відсутність кровоточивості, набряк і «водянистість» підшкірної фасції при некротизуючому фасціїті

Оригінальні дослідження

- Гній у вигляді «помийної рідини». Часто наявна рідка, водяниста, сірувата рідина ("юшка" або "помий"), що свідчить про наявність бактерій і запальних клітин. Ця рідина не має кремоподібної консистенції гною, як при типових абсцесах чи флегмонах (рис.3).

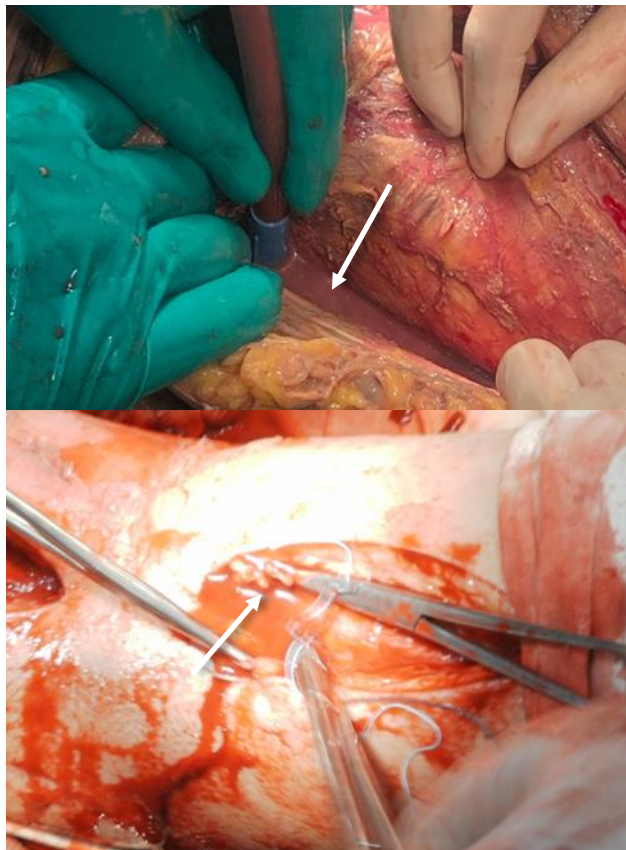


Рис. 3. Типовий рановий ексудат при некротизуючому фасциїті – каламутна рідина у вигляді «м'ясних помий»

- Газ у тканинах. У випадках, пов'язаних із газоутворюючими бактеріями, може відчуватися крепітація, а в уражених тканинах можуть бути помітні бульбашки газу (рис.4).

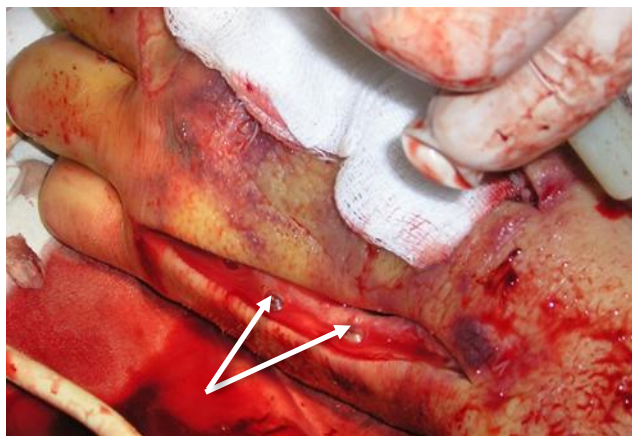


Рис. 4. Міхурці повітря у рановому ексудаті – ознака анаеробної інфекції

- Легка дисекція. Некротизована фасція легко відділяється від м'язів, що лежать під нею, часто за допомогою мінімального тупого препарування. Ця "відсутність опору" під час операції є характерною ознакою некротизуючого фасциїту (рис.5).



Рис. 5. Втрата ригідності фасції і податливість її до розсепаровування при виконанні «пальцевого тесту»

Слід сказати про те, що вище описані інтраопераційні ознаки мають вирішальне значення для підтвердження діагнозу НФ та визначення об'єму хірургічного втручання. Зазвичай, видаляють усі уражені тканини, які не кровоточать, поки не досягнуть здорових країв, щоб забезпечити повне видалення інфекції.

Разом з тим, оскільки адекватність лікувальних заходів при НФ дуже залежить від послідовності таких заходів, нами розпрацьовано «алгоритмічний» протокол хірургічного втручання, який передбачає виконання чотирьох стандартизованих послідовних етапів операції:

1. Хірургічний доступ. Під загальним знеболенням здійснюється розріз шкіри і м'язових тканин до глибокої фасції проєкційно до м'язових футлярів ураженого анатомічного сегмента (у ділянці найвираженіших зовнішніх місцевих проявів).

2. Верифікація НФ. Верифікація НФ повинна передбачати виконання тесту на розсепаровування тканин, візуальну оцінку поверхневої фасції і прилеглих анатомічних структур, стандартне бактеріологічне та патоморфологічне дослідження. Тест на розсепаровування тканин полягає в роз'єднанні тканини через край рани на рівні поверхневої фасції за допомогою гемостатичного затискача або вказівного пальця – у товщі між поверхневою і глибокою верствою підшкірної жирової клітковини – і трактується позитивним, якщо площинна сепарація підшкірної клітковини вздовж поверхневої фасції відбувається легко без зусиль. Патогномонічними візуальними ознаками НФ є відсутність капілярної кровотечі, наявність тромбованих підшкірних або фасціальних судин, тьмянний вигляд фасції, інфільтрація її та оточуючих тканин каламутним ексудатом. Слід пам'ятати про те, що відсутність/наявність гною не є критерієм для

ствердження НФ. За відсутності візуальних змін шкіри, пошук патологічного субстрату некротизуючого фасциїту слід проводити в поверхневих шарах м'яких тканин – найчастіше між поверхневою і глибокою фасціями (рис.6).

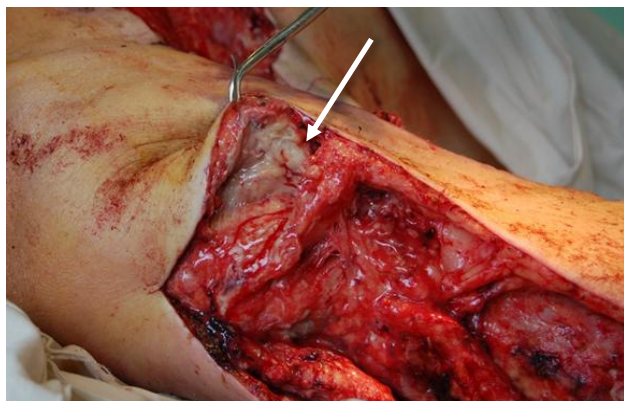


Рис. 6. При відсутності візуальних змін шкіри, пошук патологічного субстрату некротизуючого фасциїту слід проводити у поверхневих шарах м'яких тканин – найчастіше між поверхневою і глибокою фасціями

Діагностування НФ завершуємо ексцизійною біопсією поверхневої фасції з оточуючими тканинами шкіри, глибокої фасції та прилеглого м'яза для патоморфологічної верифікації діагнозу, бактеріоскопією і/або бактеріологічним посівом з рани.

3. Ексцизійний етап. З метою визначення меж поширення НФ і об'єму оперативного втручання м'які тканини уздовж поверхневої фасції площинно розсепаровуємо до периметра неуражених тканин. Межею здорових тканин слід трактувати тільки візуально незмінені тканини, ригідні до роз'єднання тупим шляхом (тест на розсепаровування тканин – негативний). Якщо ж зона ураження виходить далеко поза межі основного розрізу, останній розширюємо або виконуємо додаткові розрізи. Патологічно змінену поверхневу фасцію й оточуючі тканини в зоні візуально життєздатної або парабіотично-зміненої шкіри висікаємо підшкірно, за можливості – з максимальним збереженням функціонуючих перфорантних судин, у зоні очевидних шкірних некрозів – тотально (усі верстви включно зі шкірою), одним блоком до глибокої фасції включно (рис.7). При набряку прилеглих м'язових футлярів оперативне втручання доповнюємо декомпресійними фасціотоміями (при ураженні фасцій – фасціоектоміями), ревізією м'язів і міжм'язових проміжків, при верифікації міонекрозу – міонекректомією.

4. Завершальний етап. Втручання завершуємо проведенням ретельного гемостазу, рану сануємо великою кількістю фізрозчину або розчином антисептика, пухким дренажуванням усіх розсепарованих проміжків і порожнин марлевими серветками і смужковими гумовими дренажами. Шкірні краї рани зводимо антиконтракційними

швами-петельками, неприкриту шкірою ранову поверхню вкриваємо ксенотрансплантатами, імпрегнованими наночастинками срібла або іншими антисептиками.

Через 12-48 год після первинного операційного втручання виконуємо програмовану ревізію та санацію ран (в умовах операційної під загальним наркозом), за потреби – етапну некректомію.

Оцінка якості виконаної санації здійснюється на основі наступних критеріїв.



Рис. 7. Приклад радикального висічення уражених тканин до глибокої фасції при некротизуючому фасциїті передпліччя (А- перед первинною санацією, Б- під час етапної ревізії, через 48 год, В- через 14 днів, перед аутодермопластиком)

Позитивні ознаки після хірургічної санації НФ:

- **Здорові краї тканин.** Краї рани повинні виглядати здоровими, з життєздатною тканиною, що не кровоточить.
- **Рожова грануляційна тканина.** З часом має

Оригінальні дослідження

утворитися здорова грануляційна тканина (нова сполучна тканина і кровоносні судини), що свідчить про неоангіогенез.

- **Зменшення набряку та запалення.** Набряк і почервоніння шкіри навколо рани повинні поступово спадати.

- **Відсутність ексудату (рідини у вигляді «помий», «юшки»).** Рідка каламутна рідина, характерна для некротизуючого фасциїту, повинна зникнути.

Патологічні зміни, що свідчать про необхідність повторної санації :

- **Наявність стійкої некротичної тканини.** Будь-яка нежиттєздатна, сірувата або крихка тканина, що залишилася, свідчить про триваючу інфекцію і необхідність подальшого очищення.

- **Рецидивне виділення ексудату у вигляді «помий».** Повторне накопичення характерної рідкої сіруватої рідини є вагомим показником для повторного хірургічного втручання.

- **Відсутність грануляційної тканини.** Неспроможність здорової грануляційної тканини сформуватися протягом звичайного періоду для ранового процесу часу (кілька днів) може свідчити про неадекватну обробку рани.

- **Посилення місцевих ознак запалення.** Посилення почервоніння, набряку або болю навколо рани свідчить про наявність персистувальної інфекції або її поширення.

- **Клінічне погіршення.** Незважаючи на проведену первинну обробку, якщо ж загальний стан пацієнта погіршується (наприклад, стійка лихоманка, посилення болю, ознаки сепсису), часто виникає необхідність у повторному обстеженні та хірургічній обробці.

Застосування стандартизованого чотириетапного алгоритму хірургічної санації некротизуючого фасциїту дало змогу радикально усунути основне інфекційне вогнище вже під час первинного втручання

у більшості хворих. У нашому дослідженні середній інтервал від госпіталізації до першого радикального дебридменту становив $(4,5 \pm 1,3)$ год, що вписується в клінічно значуще «терапевтичне вікно» 4–6 год (Wong et al., 2003) [4]. Понад 80 % наших пацієнтів потребували серію етапних операцій, у середньому, 4,3 втручання на пацієнта, що корелює з даними Ge et al. (2024) про $(3,9 \pm 1,1)$ операції при НФ кінцівок [6].

Своєчасне застосування алгоритму (до 6 год після госпіталізації) асоціювалось зі зниженим показником летальності — 12 % проти 29 % за пізнішого дебридменту ($p = 0,031$), що узгоджується зі систематичним оглядом Nawijn, et al. (2020), де раннє втручання зменшувало ризик смерті на ≈ 20 % [7]. Загальна летальність у нашій серії становила 22,5 % і була співмірною із 21–26 %, задокументованими в багатонаціональній когорті Lau, et al. (2024) [8]. Провідними причинами смерті залишались септичний шок і поліорганна недостатність. Отримані результати підтверджують, що чіткий, відтворюваний алгоритм не лише спрощує інтраопераційну верифікацію некротизуючого фасциїту, а й мінімізує об'єм і кількість подальших некретомій, зменшуючи сумарну операційну та анестезійну травму.

Висновок. Некротизуючий фасциїт є тяжким поліетіологічним захворюванням, що часто має замаскований характер розвитку та перебігу, який потребує чітких виважених та послідовних хірургічних дій для забезпечення проведення адекватної діагностичної та лікувальної програми. Забезпечення алгоритмічної послідовності діагностично-лікувальних дій дає можливість зменшити летальність при НФ з 29,0% до 12,0%.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати дають можливість більш розширеного вивчення проблеми НФ та розробки відповідних рекомендацій щодо впровадження отриманих даних у практику охорони здоров'я.

Reference

1. Park HG, Yang JH, Park BH, Yi HS. Necrotizing Soft-Tissue Infections: A Retrospective Review of Predictive Factors for Limb Loss. Clin Orthop Surg. 2022 Jun;14(2):297-309. DOI: 10.4055/cios19166.
2. Chuang KL, Liang FW, Shieh SJ, Lu TH. The Incidence of Necrotizing Fasciitis in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study. Ann Plast Surg. 2018 Feb;80(2S Suppl 1):S75-S78. DOI: 10.1097/SAP.0000000000001298.
3. Tsitsilonis S, Druschel C, Wichlas F, Haas NP, Schwabe P, Bail HJ, et al. Necrotizing fasciitis: is the bacterial spectrum changing? Langenbecks Arch Surg. 2013 Jan;398(1):153-9. DOI: 10.1007/s00423-012-0983-z.
4. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LW, Tan JL, Low CO. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. J Bone Joint Surg Am. 2003 Aug;85(8):1454-60.
5. Wong CH, Yam AK, Tan AB, Song C. Approach to debridement in necrotizing fasciitis. Am J Surg. 2008 Sep;196(3):e19-24. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.08.076.
6. Ge X, Sun Y, Lin J, Zhou F, Yao G, Luo B, et al. Diagnostic Key Points and Surgical Management of Necrotizing Fasciitis: A Retrospective Study. Int J Low Extrem Wounds. 2024 Mar; 23(1):153-60. DOI: 10.1177/15347346211045282.
7. Nawijn F, Smeeding DPJ, Houwert RM, Leenen LPH, Hietbrink F. Time is of the essence when treating necrotizing soft tissue infections: a systematic review and meta-analysis. World J Emerg Surg. 2020 Jan 8;15:4. DOI: 10.1186/s13017-019-0286-6.
8. Lau CH, Ling L, Zhang JZ, Ng PY, Chan CY, Yeung AWT, et al. Association between time to surgery and hospital mortality in patients with community-acquired limb necrotizing fasciitis: an 11-year multicenter retrospective cohort analysis. BMC Infect Dis. 2024 Jun 23;24(1):624. DOI: 10.1186/s12879-024-09501-y.

Відомості про авторів

Стояновський Ігор Володимирович – канд. мед. наук, доцент кафедри хірургії №1 ЛНМУ імені Данила

Галицького, м. Львів, Україна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3336-1016>.

Хіміч Сергій Дмитрович – д-р мед.наук, проф., зав. кафедри загальної хірургії ВНМУ ім. М.І.Пирогова, м. Вінниця, Україна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-2140>.

Information about the authors

Ihor Stoianovskyi – PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Surgery No.1, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3336-1016>.

Sergii Khimich – Doctor of Medicine, Prof., Head of the Department of General Surgery, National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-2140>.

Надійшла до редакції 12.06.25 р.

Підписано до друку 27.06.2025 р.

© *I.B. Стояновський, С.Д. Хіміч, 2025*

КОМБІНОВАНА ІМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПІЯ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО МІОКАРДИТУ ТА ШЛУНОЧКОВИМИ АРИТМІЯМИ**Р.М. Кириченко**

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

Ключові слова: хронічний міокардит, шлуночкові порушення ритму, серцева недостатність, патогенетичне лікування, азатіоприн, глюкокортикоїди.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 54-61.

DOI: 10.24061/2413-
0737.29.2.114.2025.10

E-mail:
kirichenko87se@gmail.com



Резюме. Мета роботи – оцінити ефективність комбінованої імуносупресивної терапії азатіоприном та метилпреднізолоном щодо корекції шлуночкових порушень серцевого ритму в пацієнтів із тяжким перебігом хронічного міокардиту на основі результатів 6-місячного спостереження.

Матеріал і методи. У дослідження залучено 50 пацієнтів із тяжким перебігом хронічного міокардиту, тривалістю понад 6 місяців та фракцією викиду (ФВ) ЛШ $< 40\%$. Пацієнтів розподілили на дві групи: до 1-ї включено 26 осіб без позитивної динаміки на тлі попереднього призначення ГК. Даним хворим призначено азатіоприн (імуран) у дозі 1 мг/кг маси тіла протягом 6 міс. у комбінації з метилпреднізолоном у дозі 0,25 мг/кг на добу протягом 3 міс. зі зниженням дози на 1 мг на тиждень до відміни через 6 місяців. Другу групу склали 24 хворих, які попередньо не отримували ГКС, їм було призначено метилпреднізолон у дозі 0,25 мг/кг на добу протягом 3 міс., зі зниженням дози за аналогічною схемою. Добовий моніторинг ЕКГ, магнітно-резонансну томографію серця та трансторакальну ехокардіографію проводили до призначення імуносупресивної терапії та через 6 міс. лікування.

Результати. До призначення імуносупресивної терапії обидві групи хворих були зіставними за вихідними параметрами структурно-функціонального стану серця, наявністю запальних і фібротичних змін міокарда та частотою порушень серцевого ритму. Через 6 міс. виявлено зниження ІКДО, у середньому, на 15,2 % ($p < 0,01$) та на 12,1 % ($p < 0,05$) у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп відповідно. При цьому ФВ ЛШ у пацієнтів 1-ї групи була більшою, у середньому, на 12,5 % ($p < 0,05$), порівняно з такою у хворих 2-ї групи. Згідно з аналізом, ХМ ЕКГ через 6 міс. спостереження виявлено, що в пацієнтів 2-ї групи кількість шлуночкових екстрасистол та епізодів НШТ в 1,5 та 2 рази, відповідно, перевищували аналогічні показники пацієнтів 1-ї групи. За результатами МРТ серця, через 6 міс. у хворих 1-ї групи кількість сегментів ЛШ, уражених запальними змінами, зменшилась із $(7,2 \pm 0,8)$ до $(2,1 \pm 0,21)$ сегм. ($p < 0,001$), у 2-ї групі - із $(5,4 \pm 0,77)$ до $(2,8 \pm 0,25)$ сегм. ($p < 0,001$). Кількість сегментів із фібротичними змінами була зіставною в обох групах і склала, у середньому, $(4,6 \pm 0,45)$ та $(4,2 \pm 0,41)$ відповідно.

Висновки. У пацієнтів із тяжким перебігом міокардиту прийом комбінованої імуносупресивної терапії азатіоприном та глюкокортикоїдами протягом 6 місяців супроводжувався достовірним покращенням систолічної функції ЛШ, зменшенням кількості сегментів із запальними та фібротичними змінами, за даними МРТ серця, а також значним зменшенням частоти шлуночкових аритмій, зокрема епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії порівняно з хворими, які отримували терапію метилпреднізолоном.

COMBINED IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH SEVERE CHRONIC MYOCARDITIS AND VENTRICULAR ARRHYTHMIAS**R.M. Kyrychenko**

Key words: chronic myocarditis, ventricular rhythm disturbances, heart failure, pathogenetic

Resume. The aim of the research to assess the effectiveness of combined immunosuppressive therapy with azathioprine and methylprednisolone for correcting ventricular rhythm disturbances in patients with severe chronic

treatment, azathioprine, glucocorticoids.

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 2 (114). P. 54-61.

myocarditis based on the results of a 6-month observation.

Material and methods. The study involved 50 patients with severe chronic myocarditis lasting more than 6 months and an ejection fraction (EF) of the left ventricle $<40\%$ at the time of enrollment. The patients were divided into two groups: Group 1 included 26 individuals who showed no positive dynamics on the background of previous glucocorticoid (GC) therapy. These patients were prescribed azathioprine (Imuran) at a dose of 1 mg/kg of body weight for 6 months, in combination with methylprednisolone at a dose of 0.25 mg/kg per day for 3 months, with a weekly dose reduction of 1 mg until discontinuation after 6 months. Group 2 consisted of 24 patients who had not previously received glucocorticoids; they were prescribed methylprednisolone at a dose of 0.25 mg/kg per day for 3 months, with a dose reduction following the same scheme. Daily ECG monitoring, cardiac magnetic resonance imaging, and transthoracic echocardiography were conducted before the initiation of immunosuppressive therapy and after 6 months of treatment.

Results. Before the initiation of immunosuppressive therapy, both groups of patients were comparable in baseline parameters of the structural and functional state of the heart, the presence of inflammatory and fibrotic changes in the myocardium, and the frequency of rhythm disturbances. After 6 months, a decrease in the left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) was observed, averaging 15.2% ($P < 0.01$) in Group 1 and 12.1% ($P < 0.05$) in Group 2, respectively. The ejection fraction (EF) of the left ventricle in Group 1 patients was, on average, 12.5% higher ($P < 0.05$) compared to that in Group 2 patients. According to the Holter ECG analysis after 6 months of observation, the number of ventricular extrasystoles and episodes of non-sustained tachycardia (NST) in Group 2 patients was 1.5 and 2 times higher, respectively, than in Group 1 patients. MRI results after 6 months showed that in Group 1 patients, the number of left ventricular segments affected by inflammatory changes decreased from (7.2 ± 0.8) to (2.1 ± 0.21) segments ($P < 0.001$), while in Group 2 it decreased from (5.4 ± 0.77) to (2.8 ± 0.25) segments ($P < 0.001$). The number of segments with fibrotic changes was comparable in both groups, averaging (4.6 ± 0.45) and (4.2 ± 0.41) , respectively.

Conclusions. In patients with severe myocarditis, the administration of combined immunosuppressive therapy with azathioprine and glucocorticoids over 6 months was associated with a significant improvement in left ventricular systolic function, a reduction in the number of segments with inflammatory and fibrotic changes as assessed by cardiac MRI, and a substantial decrease in the frequency of ventricular arrhythmias, particularly episodes of non-sustained ventricular tachycardia, compared to patients receiving therapy with methylprednisolone.

Вступ. Пошук оптимальної методики патогенетичної терапії міокардиту залишається складним викликом для теоретичної та практичної кардіології, який не втрачає своєї актуальності протягом багатьох десятиліть [1, 2, 5]. Особливої уваги потребує розробка диференційованого підходу до призначення імуносупресивної та імуномодифікуючої терапії у пацієнтів із запальними ураженнями серцевого м'язу та виявлення лабораторних та інструментальних предикторів її ефективності [3, 4, 6]. Науково обґрунтованим є проведення клінічних досліджень із тривалим спостереженням за пацієнтами в динаміці, що дозволить поліпшити існуючі програми лікування та прогнозування перебігу міокардиту, на основі уточнення патогенетичних механізмів захворювання. Зокрема, метою 20-річного спостереження ТІМІС2 була оцінка віддалених результатів комбінованої імуносупресивної терапії при вірус негативній запальній кардіоміопатії та виявленні додаткових факторів, які можуть впливати на клінічні результати

лікування [9]. Дані цього дослідження підтверджують, що комбінована імуносупресивна терапія продовжує демонструвати значні переваги у пацієнтів із тяжкою систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). Дослідження показало, що навіть у випадках із більш тривалим перебігом захворювання, пацієнти, які отримували імуносупресивну терапію, мали вищі показники відновлення скоротливої функції серця, зокрема збільшення фракції викиду (ФВ) ЛШ, порівняно з контрольною групою, що отримувала стандартне лікування [9-11]. Саме тому дослідження ефективності програм диференційованого лікування міокардиту, зокрема комбінованої імуносупресивної терапії щодо покращення скоротливої функції лівого шлуночка, зменшення запального та фібротичного ураження міокарда та регресії порушень ритму і провідності серця, надалі залишається актуальним та критично важливим для практичної кардіології та потребує багатьох повторних досліджень із залученням великої кількості хворих.

Оригінальні дослідження

Мета роботи – оцінити ефективність комбінованої імуносупресивної терапії азатіоприном та метилпреднізолоном щодо корекції шлуночкових порушень серцевого ритму у пацієнтів із тяжким перебігом хронічного міокардиту на основі результатів 6-місячного спостереження.

Матеріал і методи. У дослідження включено 50 пацієнтів (36 чоловіків і 14 жінок віком, у середньому, $(37,4 \pm 4,2)$ років із хронічним міокардитом (ХМ), підтвердженим за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця з в/в контрастуванням, тривалістю захворювання понад 6 місяців, ускладненого серцевою недостатністю (СН) II або вищого функціонального класу (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА) та зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛПШ, яка становила $<40\%$ на момент включення в дослідження. Досліджувані хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії або проходили контрольні обстеження в Експертному лікувально-діагностичному центрі міокардиту та кардіоміопатій ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Перед початком проведення досліджень всі пацієнти були проінформовані про характер обстежень, що проводяться, та надали інформовану згоду на обробку персональних даних.

Пацієнтів розподілили на дві групи: до першої включено 26 осіб, які не продемонстрували значимої позитивної клінічної та ехокардіографічної динаміки на тлі 6-місячного курсу імуносупресивної терапії глюкокортикоїдами. Даним пацієнтам призначено азатіоприн (імуран) у дозі 1 мг/кг маси тіла протягом 6 міс. у комбінації з метилпреднізолоном у дозі 0,25 мг/кг на добу протягом 3 місяців із поступовим зниженням дози на 1 мг на тиждень до повної відміни препарату через 6 місяців від початку лікування. Другу групу склали 24 хворих, які попередньо не отримували імуносупресивної ГКС, цим пацієнтам призначено метилпреднізолон у дозі 0,25 мг/кг на добу (еквівалент дози преднізолону 0,31 мг/кг на добу) протягом 3 місяців із подальшим поступовим зниженням дози до повної відміни препарату через 6 місяців від початку лікування [2]. Слід зазначити, що пацієнти обох груп, окрім імуносупресивної терапії, отримували також і стандартну терапію СН, згідно із сучасними рекомендаціями, включаючи інгібітори АПФ або сакубітрил-вальсартан, β -адреноблокатори в зіставних дозах, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози-2 [1, 20]. Аналіз результатів обстежень проводили на момент включення пацієнтів у дослідження та через 6 місяців спостереження.

Холтерівське моніторування (ХМ) ЕКГ проводили на апараті Philips Digitrack TM-plus 3100A. **Оцінювали:** загальну кількість суправентрикулярних (НШЕ) і шлуночкових екстрасистол (ШЕ) за добу та їх розподіл протягом доби, наявність пароксизмів надшлуночкової (НШТ) та шлуночкової тахікардії (ШТ). Для оцінки ВСП використовувалися частотні та спектральні показники.

Частотні характеристики ВСП: SDNN (мс) – стандартне відхилення всіх RR-інтервалів; RMSSD (мс) – квадратний корінь із середньої суми квадратів різниць між сусідніми RR-інтервалами; спектральні характеристики ВСП: LF (мс²) – низькочастотна частина спектра в частотному діапазоні від 0,04 до 0,15 Гц, HF (мс²) – високочастотна складова в частотному діапазоні 0,15–0,5 Гц та відношення LF/HF.

Для дослідження структурно-функціонального стану серця всім пацієнтам проводили трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ) на ультразвуковому діагностичному апараті Aplio Artida SSH – 880 CV, Toshiba Medical System Corporation. У 2D-режимі в період систоли та діастолі обчислювали індекс кінцево-діастолічного об'єму (іКДО) ЛПШ, ФВ ЛПШ оцінювали біплановим методом за Сімпсоном [15]. Магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця проводили у відділенні променевої діагностики ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, використовувався апарат Toshiba Vantage Titan HSR 1,5 Тесла. Оцінювали зображення серця по короткій і довгій осі в трьох режимах: до введення контрастного препарату для виявлення ділянок набряку в міокарді, через 3–5 хв після введення (раннє контрастування) та режимі відстроченого контрастування – через 10–15 хв після введення контрасту [13].

Для статистичної обробки даних була створена комп'ютерна база даних за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, USA) і статистичної програми Statisticafor Windows v. 6.0 (Statsoft, USA). Вираховували середню величину (М), похибку середньої величини (m), критерій достовірності (t) і значення достовірності (p). Для оцінки достовірності відмінностей в різних клінічних групах використовували тест Ст'юдента. При $p < 0,05$ відмінності вважали достовірними.

Результати дослідження та їх обговорення. Слід зазначити, що до призначення 6-місячного курсу лікування міокардиту обидві групи досліджуваних пацієнтів характеризувались приблизно однаковою тяжкістю клінічного статусу та були зіставними за показниками структурно-функціонального стану серця. Загальна характеристика основних клінічних та інструментальних показників пацієнтів до призначення імуносупресивної терапії наведена в таблиці 1.

Що стосується наявності запальних та фібротичних змін міокарда, за результатами МРТ серця, то їх частота в дебюті захворювання в досліджуваних підгрупах до призначення лікування була також приблизно однаковою.

Також не виявлено суттєвої різниці основних показників ХМ ЕКГ у пацієнтів обох досліджуваних груп. Відсоткова кількість ШЕ та НШЕ достовірно не відрізнялась, приблизно з однаковою частотою в обох групах реєструвалися епізоди НШТ. Величини SDNN, RMSSD та відношення LF/HF у перший місяць спостереження були також зіставними в досліджуваних групах (табл. 2).

Таким чином, обидві групи пацієнтів були зіставними за вихідними параметрами структурно-функціонального стану серця, наявністю запальних та

фібротичних змін міокарда в дебюті захворювання та частотою реєстрації в них порушень ритму і провідності, що робить можливим коректно оцінити вплив різних схем імуносупресивної терапії.

Через 6 місяців спостереження відбулося суттєве зменшення проявів кардіомегалії в обох групах хворих. У пацієнтів 1-ї групи іКДО за 6 міс. знизився, у середньому, на 15,2 % ($p<0,01$). У пацієнтів 2-ї групи зменшення іКДО проходило повільніше і становило 12,1 % ($p<0,05$) протягом півроку після призначення ГК. При цьому, як і до призначення імуносупресивної терапії, так і через 6 міс. спостереження середні величини іКДО ЛШ достовірно не відрізнялись. Окрім того, протягом даного періоду спостереження у пацієнтів обох досліджуваних груп виявлено покращення систолічної функції ЛШ, однак привертає увагу достовірно більша величина ФВ ЛШ у хворих 1-ї групи, у середньому, на 12,5 % ($p<0,05$), порівняно за аналогічним показником 2-ї групи, що свідчить про ефективність комбінованої імуносупресивної терапії щодо покращення систолічної функції ЛШ у хворих на тяжкий перебіг хронічного міокардиту навіть за відсутності відповіді на попередню терапію ГКС.

Наступним кроком стало проведення порівняльного аналізу результатів добового моніторування ЕКГ. Як у 1-й, так і в 2-й групі пацієнтів, через 6 міс. спостереження відзначено меншу відсоткову кількість

НШЕ та ШЕ, а також меншу частоту виявлення епізодів НШТ. При цьому, згідно з аналізом розподілу порушень серцевого ритму через 6 міс. спостереження, виявлено, що у хворих, включених до 2-ї групи, кількість НШЕ та ШЕ майже в 1,5 та 2 рази відповідно перевищували аналогічні показники пацієнтів 1-ї групи (табл. 4). Крім цього, у пацієнтів 1-ї групи через 6 міс. частота розвитку життєво небезпечних епізодів НШТ була значно меншою, що може розглядатися як позитивне зрушення на шляху до одужання хворого.

При аналізі частотних параметрів ВСР через 6 міс. спостереження у пацієнтів 1-ї групи величина SDNN, потужність спектра HF та відношення LF/HF перевищували відповідні показники у пацієнтів 2-ї групи, у середньому, на 13,4 %, 18,9 % та 18,4 % відповідно ($p<0,05$). У той же час показники RMSSD та потужність спектра LF не продемонстрували достовірної різниці після закінчення вказаного періоду спостереження.

Аналіз результатів МРТ серця показав, що через 6 міс. лікування частота виявлення запальних змін міокарда - набряку і гіперемії (про наявність яких свідчила наявність раннього контрастування та посилення інтенсивності T2 сигналу) зменшилась майже вдвічі. При цьому частота виявлення відстроченого контрастування, що свідчить про наявність фібротичних змін міокарда, фактично не змінилась і залишилась на рівні близько 40 % (рис. 1).

Таблиця 1

Клінічна та інструментальна характеристика пацієнтів, які були включені у дослідження

Показники	Величина показника ($M\pm m$) у групах	
	1-ша група (n=26)	2-га група (n=24)
Вік, роки	38,4 $\pm$ 3,4	39,2 $\pm$ 3,6
Стать Ч/Ж, n (%)	17(65,4)/9(34,6)	16(66,7)/8(33,3)
Тривалість захворювання, міс.	8,5 $\pm$ 0,7	7,8 $\pm$ 0,5
Середній ФК ХСН, бали	III	III
іКДО, мл	117,4 $\pm$ 6,8	112,5 $\pm$ 7,3
ФВ, %	32,3 $\pm$ 2,8	33,9 $\pm$ 2,2
N сегм із запальним ураженням	7,25 $\pm$ 0,36	7,45 $\pm$ 0,4
N сегм. із фібротичним ураженням	5,8 $\pm$ 0,32	5,3 $\pm$ 0,29

Примітка. На момент включення в дослідження достовірно значимих відмінностей ехокардіографічних показників у групах не виявлено ($p>0,05$).

Таблиця 2

Порівняльний аналіз порушень ритму та провідності серця за даними добового моніторування ЕКГ у пацієнтів з міокардитом

Показник	Величина показника ($M\pm m$) у групах	
	1-ша група (n=26)	2-га група (n=24)
НШЕ, %	4,69 $\pm$ 0,21	4,86 $\pm$ 0,18
ШЕ, %	6,32 $\pm$ 0,28	6,28 $\pm$ 0,28
Епізоди НШТ, % хворих	15,8	17,2
SDNN, мс	92,7 $\pm$ 8,3	92,1 $\pm$ 8,1
RMSSD, мс	17,1 $\pm$ 3,2	17,3 $\pm$ 3,1
LF, мс ²	1715,2 $\pm$ 123,1	1760,0 $\pm$ 124,7
HF, мс ²	970,8 $\pm$ 102,3	1020,4 $\pm$ 103,4
LF/HF, умов. од.	1,77 $\pm$ 0,09	1,72 $\pm$ 0,08

Примітка. На момент включення в дослідження достовірно значимих відмінностей ехокардіографічних показників у групах не виявлено ($p>0,05$).

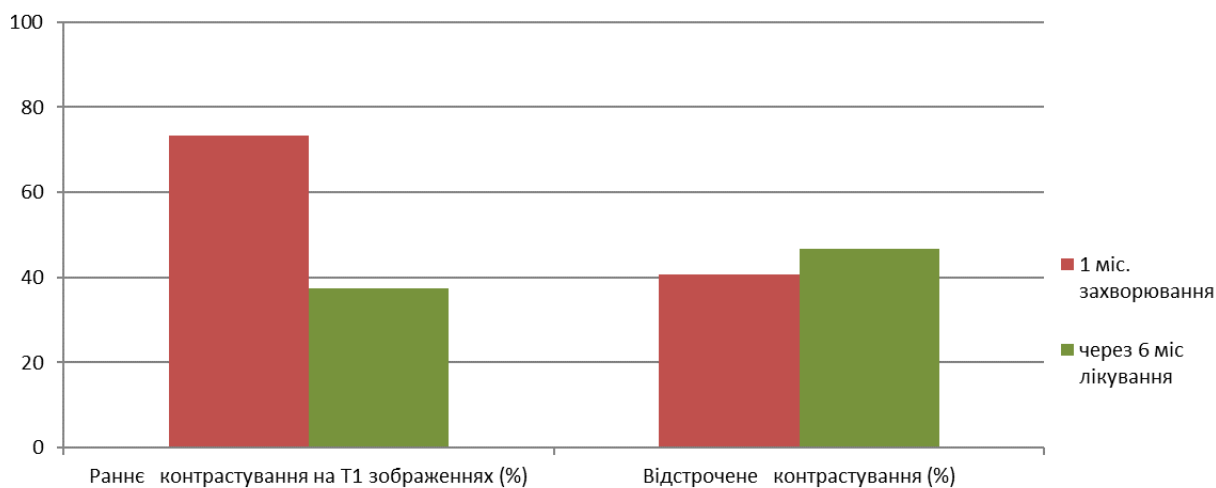
Таблиця 4

Порівняльна характеристика результатів ХМ ЕКГ у групах хворих на міокардит через 6 міс. спостереження

Показники	Величина показника (M±m), відсоткова кількість хворих	
	1-ша група (n=26)	2-га група (n=24)
ШЕ, %	1,45±0,21	2,34±0,42**
НШЕ, %	1,56±0,19	2,94±0,16**
НШТ, %	7,6	12,5
SDNN, мс	92,7±8,3	107,1±8,7*
RMSSD, мс	17,1±3,7	21,2±4,3
LF, мс ²	1715,2±123,1	1860,0±134,7
HF, мс ²	1070,8±122,3	1320,4±103,4*
LF/HF, умов. Од.	1,68±0,08	1,37±0,09*

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів першої групи: * – P < 0,05, ** – P < 0,01.

1-група



2-га Група

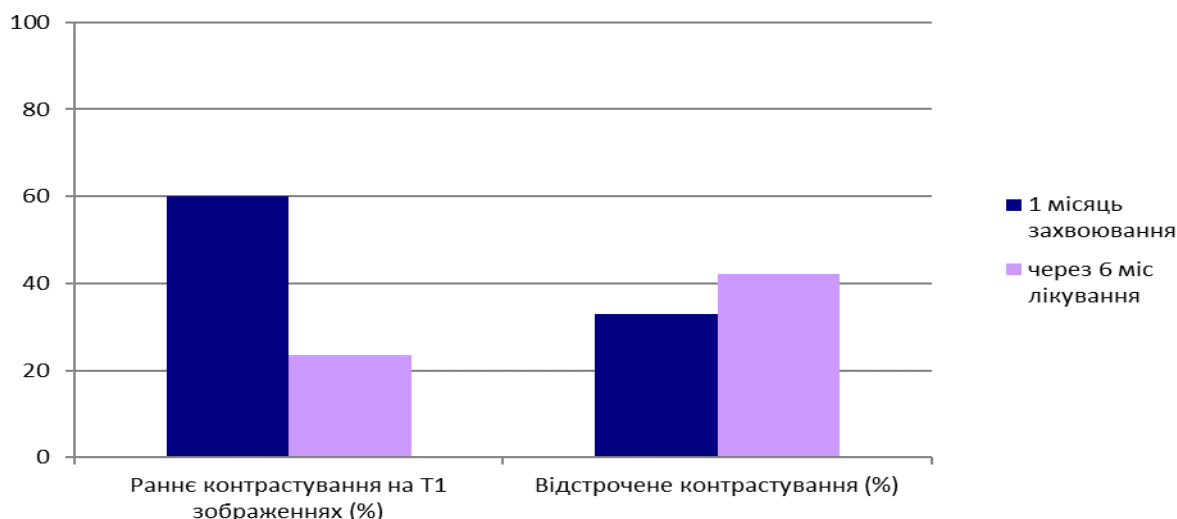


Рис. 1. Результати МРТ серця у хворих на тяжкий перебіг ХМ протягом 6-місячного спостереження

Після завершення 6-місячного курсу лікування у пацієнтів 1-ї групи кількість сегментів ЛШ, уражених запальними змінами, зменшилась із $(7,2 \pm 0,8)$ до $(2,1 \pm 0,21)$ сегментів ($p < 0,001$), у пацієнтів 2-ї групи - із $(5,4 \pm 0,77)$ до $(2,8 \pm 0,25)$ сегментів ($p < 0,001$), у той же час

кількість сегментів із наявністю фібротичних змін в обох групах хворих змінилась не так суттєво. Як і в перший місяць дослідження, у пацієнтів 1-ї групи кількість сегментів з виявленими фібротичними змінами була зіставною з такими в другій групі і

склала, у середньому, $(4,6 \pm 0,45)$ та $(4,2 \pm 0,41)$ сегментів відповідно.

На сьогоднішній день гостро стоїть питання обґрунтування доцільності призначення, ефективності та безпеки імуносупресивної терапії у хворих на тяжкий перебіг ХМ зі зниженою ФВ ЛШ [3, 5, 22]. Результати дослідження TIMIC надають переконливі клінічні дані, які свідчать про те, що у пацієнтів з ХМ, навіть ускладненим тяжкою систолічною дисфункцією ЛШ, застосування комбінованої імуносупресивної терапії, що включає азатіоприн та глюкокортикостероїди (ГК), є клінічно ефективним та безпечним лікуванням [10, 11]. Продовжуючи цю тему, дослідження TIMIC2 підтверджує, що комбінована імуносупресивна терапія забезпечує значні переваги навіть у пацієнтів з тривалим перебігом захворювання, демонструючи вищі показники відновлення функції серця порівняно зі стандартним лікуванням [9, 23]. Також дослідження акцентує увагу на довгострокових наслідках і безпеці імуносупресивної терапії, що є критично важливим для практичної кардіології. Ця інформація підкреслює важливість подальших досліджень у цій галузі, оскільки вони можуть суттєво вплинути на підходи до лікування пацієнтів із серйозними ураженнями міокарда.

Висновки. Призначення комбінованої імуносупресивної терапії азатіоприном та метилпреднізолоном протягом 6 місяців у пацієнтів з тяжким перебігом міокардиту сприяє покращенню систолічної функції ЛШ, про що свідчить значимо більша величина фракції викиду ЛШ (у середньому, на 12,5 % ($p < 0,05$)) порівняно з хворими, які отримували монотерапію метилпреднізолоном,

1. Через 6 місяців спостереження у пацієнтів, які отримували комбіновану імуносупресивну терапію азатіоприном та метилпреднізолоном, виявлено достовірно меншу кількість сегментів із запальними та фібротичними змінами, а також значне зменшення частоти шлуночкових аритмій та епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії (у 2,8 і 2 рази відповідно) порівняно з пацієнтами, які отримували терапію метилпреднізолоном.

2. У пацієнтів з тяжким перебігом хронічного міокардиту призначення 6-місячного курсу комбінованої імуносупресивної терапії азатіоприном та метилпреднізолоном є ефективним щодо поліпшення скоротливої здатності ЛШ, зменшення запального та фібротичного ураження міокарда, за даними МРТ серця, та зменшення частоти виникнення шлуночкових порушень серцевого ритму навіть за умови неефективності попереднього призначення терапії глюкокортикостероїдами.

Список літератури

1. Коваленко ВМ, Лутай МІ, Сіренко ЮМ, Сичов ОС. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування. 7-ме видання. Київ: Четверта хвиля; 2024. 384 с.
2. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Козлюк АС, Кириченко РМ. Діагностика та лікування міокардиту. Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України. Український кардіологічний журнал. 2021;28(3):67-88. DOI: 10.31928/1608-635X-2021.3.6788.
3. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Кириченко РМ, Тітов ЄЮ, Гіреш ЙЙ. Імуносупресивна терапія у хворих на міокардит: обґрунтування для використання в клінічній практиці. Український кардіологічний журнал. 2019;26(4):7-18. DOI: 10.31928/1608-635X-2019.4.718.
4. Ammirati E, Frigerio M, Adler DE, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. Circ Heart Fail. 2020;13(11):e007405. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.
5. Brociek E, Tymńska 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.
6. 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/ehs210.
7. Chaulin AM. The Metabolic Pathway of Cardiac Troponins Release: Mechanisms and Diagnostic Role. Cardiol Res. 2022;13(4):190-205. DOI: 10.14740/cr1351.
8. Chimenti C, Russo MA, Frustaci A. Immunosuppressive therapy in virus-negative inflammatory cardiomyopathy: 20-year follow-up of the TIMIC trial. Eur Heart J. 2022;43(36):3463-73. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac348.
9. 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.
10. Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in virus-negative inflammatory cardiomyopathy. Herz. 2012;37:854-57. DOI: 10.1007/s00059-012-3694-x.
11. Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in myocarditis. Circulation J. 2014;79(1):4-7. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-1192.
12. Gräni C, Eichhorn C, Bière L, Murthy VL, Agarwal V, Kaneko K, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance tissue characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2017;70(16):1964-76. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.050.
13. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on the expert consensus documents. J Am Coll Cardiol. 2010;55(23):2614-62. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.011.
14. Jiang L, Zuo H, Liu J, Wang J, Zhang K, Zhang C, et al. The pattern of late gadolinium enhancement by cardiac MRI in fulminant myocarditis and its prognostic implication: A two-year follow-up study. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1144469. DOI:

Оригінальні дослідження

10.3389/fcvm.2023.1144469.

15. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):250-58. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001144.

16. Lang R, 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.

17. Lu C, Qin F, Yan Y, Liu T, Li J, Chen H. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Med*. 2016;17(8):631-37. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000134.

18. Mahrholdt H, Greulich S. Prognosis in myocarditis: better late than never! *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):1988-90. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.062.

19. Mandoli GE, Cameli M, Pastore MC, Loiacono F, Righini FM, D'Ascenzi F, et al. Left ventricular fibrosis as a main determinant of filling pressures and left atrial function in advanced heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2024;25(4):446-53. DOI: 10.1093/ehjci/jead340.

20. McDonagh TA, Metra M, Adamo RS, 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):3599-726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.

21. Polte CL, Bobbio E, Bollano E, Bergh N, Polte C, Himmelmann J, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2):399. DOI: 10.3390/diagnostics12020399.

22. Lu C, Qin F, Yan Y, Liu T, Li J, Chen H. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(8):631-37. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000134.

23. 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):169-193. DOI: 10.1038/s41569-020-00435-x.

References

1. Kovalenko VM, Lutai MI, Sirenko YuM, Sychoy OS, editors. *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia: klasyfikatsiia, standarty diahnostyky ta likuvannia [Cardiovascular diseases: classification, diagnostic and treatment standards]*. 7th ed. Kyiv: Chetverta khvyliia; 2024. 384 p. (in Ukrainian).

2. Kovalenko VM, Nesukai OH, Cherniuk SV, Kozliuk AS, Kyrychenko RM. *Diagnostyka ta 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;28(3):67-88. DOI: 10.31928/1608-635X-2021.3.6788. (in Ukrainian).

3. Kovalenko VM, Nesukai OH, Cherniuk SV, Kyrychenko RM, Titov YeIu, Hires YI. *Imunosupresyva terapiia u khvorykh na miokardyt: obgruntuvannia dlia vykorystannia v klinichnii praktytsi [Immunosuppressive therapy in patients with myocarditis: rationale for use in clinical practice]*. *Ukrains'kyi kardiologichnyi zhurnal*. 2019;26:47-18. DOI: 10.31928/1608-635X-2019.4.718. (in Ukrainian).

4. Ammirati E, Frigerio M, Adler DE, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020;13(11):e007405. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.

5. Brociek E, Tymińska 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.

6. 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/ehd210.

7. Chaulin AM. The Metabolic Pathway of Cardiac Troponins Release: Mechanisms and Diagnostic Role. *Cardiol Res*. 2022;13(4):190-205. DOI: 10.14740/cr1351.

8. Chimenti C, Russo MA, Frustaci A. Immunosuppressive therapy in virus-negative inflammatory cardiomyopathy: 20-year follow-up of the TIMIC trial. *Eur Heart J*. 2022;43(36):3463-73. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac348.

9. 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.

10. Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in virus-negative inflammatory cardiomyopathy. *Herz*. 2012;37:854-57. DOI: 10.1007/s00059-012-3694-x.

11. Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in myocarditis. *Circulation J*. 2014;79(1):4-7. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-1192.

12. Gräni C, Eichhorn C, Bière L, Murthy VL, Agarwal V, Kaneko K, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance tissue characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):1964-76. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.050.

13. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on the expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2614-62. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.011.

14. Jiang L, Zuo H, Liu J, Wang J, Zhang K, Zhang C, et al. The pattern of late gadolinium enhancement by cardiac MRI in fulminant myocarditis and its prognostic implication: A two-year follow-up study. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1144469. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1144469.

15. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):250-58. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001144.

16. Lang R, 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.

17. Lu C, Qin F, Yan Y, Liu T, Li J, Chen H. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiovasc Med. 2016;17(8):631-37. DOI: 10.2459/JCM.000000000000134.

18. Mahrholdt H, Greulich S. Prognosis in myocarditis: better late than never! J Am Coll Cardiol. 2017;70(16):1988-90. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.062.

19. Mandoli GE, Cameli M, Pastore MC, Loiacono F, Righini FM, D'Ascenzi F, et al. Left ventricular fibrosis as a main determinant of filling pressures and left atrial function in advanced heart failure. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2024;25(4):446-53. DOI: 10.1093/ehjci/jead340.

20. McDonagh TA, Metra M, Adamo RS, 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):3599-726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.

21. Polte CL, Bobbio E, Bollano E, Bergh N, Polte C, Himmelmann J, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Diagnostics (Basel). 2022;12(2):399. DOI: 10.3390/diagnostics12020399.

22. Lu C, Qin F, Yan Y, Liu T, Li J, Chen H. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016;17(8):631-37. DOI: 10.2459/JCM.000000000000134.

23. 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):169-193. DOI: 10.1038/s41569-020-00435-x.

Відомості про автора

Кириченко Роман Михайлович – канд. мед. наук, науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії. Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-0564-8052>.

Information about the author

Kyrychenko Roman Mykhaylovych - PhD in Medical Sciences, Research Associate at the Department of Non-coronary Heart Diseases, Rheumatology, and Therapy, State Institution "National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-0564-8052>.

Надійшла до редакції 28.06.25 р.

Підписано до друку 27.06.2025 р.

© Р.М. Кириченко, 2025

ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАСТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ НИРОК ЩУРІВ ЗА РІЗНИХ МЕТОДІВ РЕГІДРАТАЦІЇ ПІСЛЯ ЗАГАЛЬНОГО ЗНЕВОДНЕННЯ ТЯЖКОГО СТУПЕНЯ

Х.І. Вахновська, І.Є. Герасимюк

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль, Україна

Ключові слова: нирки, ультраструктура, гемокапіляри, епітеліоцити, зневоднення, регідратація.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 62-69.

DOI: 10.24061/2413-
0737.29.2.114.2025.11

E-mail: herasymyuk@ukr.net



Резюме. Мета роботи – встановити особливості ультраструктурної перебудови нирок білих щурів при застосуванні різних методів регідратації після загального зневоднення тяжкого ступеня.

Матеріал і методи. Експерименти проведено на 24 білих щурах-самцях, які були розподілені на п'ять груп по 6 щурів у кожній: контрольна, група з моделюванням тяжкого ступеня зневоднення і три групи, яким проводилася регідратація після тяжкого ступеня зневоднення різними способами. Ультраструктурне дослідження нирок проводили за загальними правилами.

Результати. Застосування різних методів регідратації після обезводнення у щурів мають якісно однаковий, але різний у кількісному відношенні вплив на процеси відновлення в паренхімі нирок. При вживанні з метою регідратації питної води без обмеження вже через одну добу зміни, що були виявлені при тяжкому ступені зневоднення, не тільки зберігалися, але і значно поглиблювалися. При застосуванні фізіологічного розчину без обмеження його вживання динаміка функціонального стану стінок гемокапілярів і епітеліоцитів проксимальних відділів ниркових каналців була подібною до такої, що відзначена в попередній групі спостереження. Однак інтенсивність змін була меншою, а темпи їх розвитку – вищими. Найефективніша – дозована корекція питною водою.

Висновки

1. Застосування різних методів регідратації після безводного періоду у щурів здійснює на структурну організацію їх нирок якісно однаковий, але різний у кількісному відношенні вплив.
2. При корекції водою без обмеження в першу добу спостерігалася подальше поглиблення розладів кровообігу, що зареєстровані після зневоднення. Через три доби відзначені зворотні зміни, які продовжувалися і в наступні терміни спостереження
3. Застосування фізіологічного розчину без обмежень порівняно ефективніше, ніж необмежене застосування питної води. Однак характер і динаміка структурного ремоделювання у нирках були аналогічними, хоча і менш інтенсивними.
4. Найбільш ефективно – дозоване застосування питної води.

FEATURES OF ULTRASTRUCTURAL REORGANIZATION OF RAT KIDNEYS UNDER DIFFERENT REHYDRATION METHODS AFTER SEVERE GENERAL DEHYDRATION

Kh.I. Vakhnovska, I.Ye. Herasymiuk

Key words: kidneys, ultrastructure, hemocapillaries, epithelial cells, dehydration, rehydration.

Bukovinian Medical Herald. 2025.
V. 29, № 2 (114). P. 62-69.

Resume. The aim of the research to establish the features of ultrastructural reorganization of the kidneys of white rats when using various rehydration methods after severe general dehydration.

Material and methods. The experiments were conducted on 24 white male rats, which were divided into five groups of 6 rats each: a control group, a group with simulated severe dehydration, and three groups that were rehydrated after severe dehydration by various agents. Ultrastructural examination of the kidneys was

performed according to general rules.

Results. The use of different methods of rehydration after dehydration in rats has a qualitatively identical, but quantitatively different effect on the recovery processes in the renal parenchyma. When drinking water was used for rehydration without restriction, after one day the changes that were detected in severe dehydration not only persisted, but also significantly deepened. When using saline without restriction, the dynamics of the functional state of the walls of hemocapillaries and epithelial cells in the proximal parts of the renal tubules were similar to those observed in the previous observation group. However, the intensity of the changes was lower, and the rate of their development was higher. The most effective was dosed correction with drinking water.

Conclusions. 1. The use of different methods of rehydration after an anhydrous period in rats has a qualitatively identical, but quantitatively different effect on the structural organization of their kidneys.

2. When correcting with water without restriction on the first day, further worsening of circulatory disorders that were registered after dehydration was observed. After three days, reverse changes were noted, which continued in subsequent periods of observation.

3. The use of saline without restrictions is relatively more effective than the unlimited use of drinking water. However, the nature and dynamics of structural remodeling in the kidneys were similar, although less intense.

4. The most effective was the dosed use of drinking water.

Вступ. Виражений дефіцит води в організмі, як відомо, може викликати глибокі порушення водно-електролітного балансу і тим самим суттєво впливати на загальний гомеостаз аж до загибелі організму [1-4].

Стосовно нирок, то в них на зневоднення у першу чергу реагує кровonosне русло, що може призвести до глибоких розладів органного кровообігу з розвитком ішемії [5, 6].

При глибокому зневодненні нерідко рекомендують одночасно вживати велику кількість рідини. Разом з тим відомо, що неправильне відновлення водного балансу після попереднього зневоднення може мати небажані наслідки. Оскільки споживання великої кількості рідини за короткий термін може створити її надлишок у кровonosному руслі, що загрожує перехід води у клітини та міжклітинний простір з розвитком набряків [1, 5, 6].

Електронна мікроскопія як метод дослідження структур, що знаходяться поза межами видимості світлового мікроскопа дозволяє більш глибоко вникнути у морфогенез різноманітних процесів, що відбуваються в організмі [7].

Мета роботи – встановити особливості ультраструктурної перебудови нирок білих щурів при застосуванні різних методів регідрації після загального зневоднення тяжкого ступеня

Матеріал і методи. Експерименти проведено на 24 білих безпородних статевозрілих лабораторних щурах-самцях. Всі тварини утримувалися в стандартних умовах віварію. Із експерименту щурів виводили шляхом декапітації під інтраперитонеальним тіопенталовим наркозом.

Всіх піддослідних тварин розподілили на п'ять груп по 6 щурів у кожній: контрольна, група з

моделюванням тяжкого ступеня зневоднення і три групи, яким проводилася регідрація після тяжкого ступеня зневоднення.

Зневоднення тяжкого ступеня моделювали шляхом годування сухим вівсом без доступу до води протягом 10 діб [8]. Відновлення водного балансу після загального зневоднення з одночасним переведенням тварин на стандартний харчовий раціон проводили такими способами: дозоване споживання питної води (по 2 мл через кожну годину, у цілому до 24 мл протягом дня), споживання води без обмежень і необмежене споживання фізіологічного розчину. Забір матеріалу проводили через 1, 3, 6 і 10 діб відновного періоду після 10-денного зневоднення.

Для електронно-мікроскопічного дослідження шматочки тканин нирок фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,2-7,4, на фосфатному буфері Міллоніга. Після фіксації матеріал переносили в буферний розчин та промивали його протягом 30 хвилин. Постфіксацію проводили упродовж 60 хвилин у 1% розчині чотириокису осмію на буфері Міллоніга. Зневоднення матеріалу проводили у спиртах та ацетоні і заливали в суміш епоксидних смол та аралдиту [9, 10]

Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамикротомі LKB-3 і забарвлювали 1% водним розчином уранілацетату з контрастуванням у цитраті свинцю за Рейнольдсом. Зрізи досліджували на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К.

Всі дослідження проводились з дотриманням основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що

Оригінальні дослідження

використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.) і наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Результати дослідження та їх обговорення.

Проведені в десятиденний термін безводного періоду ультраструктурні дослідження дозволили встановити у тканині нирок експериментальних тварин низку ознак, які характерні для порушень гемодинаміки зі зниженням інтенсивності кровотоку через гемомікроциркуляторне русло в результаті порушення його пропускної здатності. Звуження просвіту гемокапілярів виникало внаслідок значного збільшення розмірів ядер ендотеліоцитів. При випинанні таких ядер у просвіт мікросудин площа їх просвіту зменшувалася іноді більш, ніж удвічі. Каріолема місцями утворювала інвагінації з їх заглибленням у каріоплазму. Дифузний еухроматин і чітко контуровані ядра свідчили про функціональну активність таких клітин (рис. 1). Другою структурою, яка впливала із зовні на площу перетину просвіту гемокапілярів були подоцити і їх псевдоподії. У результаті їх тиску на стінки мікросудин наявні у просвіті еритроцити набували вираженої деформації відповідно до форми просвіту самого гемокапіляра.

У результаті таких порушень гемомікроциркуляції в епітеліоцитах проксимальних відділів ниркових каналців виникали відчутні зміни дистрофічно-дегенеративного характеру. Незважаючи на компенсаторне збільшення кількості мітохондрій, всі вони підлягали деструктивним змінам, у вигляді руйнуванням крист. Фактично зберігалися лише контури органел із запустілим вмістом (рис. 2). Внаслідок дегідратації цитоплазми мітохондрії щільно прилягали одні до других, формуючи таким чином цілі поля. У багатьох місцях можна помітити відшарування щіткової облямівки, окремі часточки якої вільно розташовувалися в міжклітинних просторах.

Ремодельовання структурних компонентів нирок білих щурів у відновний період після моделювання тяжкого ступеня зневоднення при застосуванні різних методів регідратації було однотипним за характером, але відрізнялося за інтенсивністю проявів, особливо на 1-шу добу відновного періоду.

Найбільш вираженими були ультраструктурні зміни при необмеженому застосуванні питної води. Причому зміни, що були виявлені при тяжкому ступені зневоднення, не тільки зберігалися, але і значно поглиблювалися та доповнювалися додатковими ознаками. Вони торкалися як елементів гемомікроциркуляторного русла, так і епітеліоцитів проксимального відділу ниркових каналців.

Щодо гемокапілярів, то їх просвіт був значно звуженим і заповненим форменими елементами крові в результаті стазу еритроцитів, які, як правило, були деформованими і нерідко складалися у вигляді

«монетних стовпчиків» (рис.3).

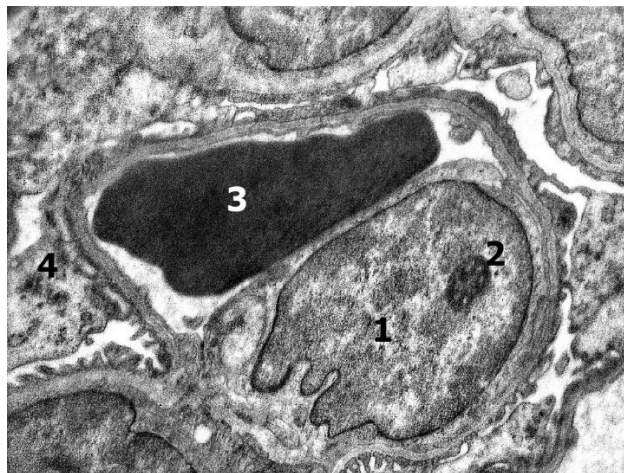


Рис. 1. Ультраструктурна організація структурних компонентів нирки щура через 10 діб безводного періоду: 1 – ядро ендотеліоцита, 2 – ядро ендотеліоцита, 3 – еритроцит у просвіті гемокапіляра, 4 – ядро подоцита. $\times 18000$

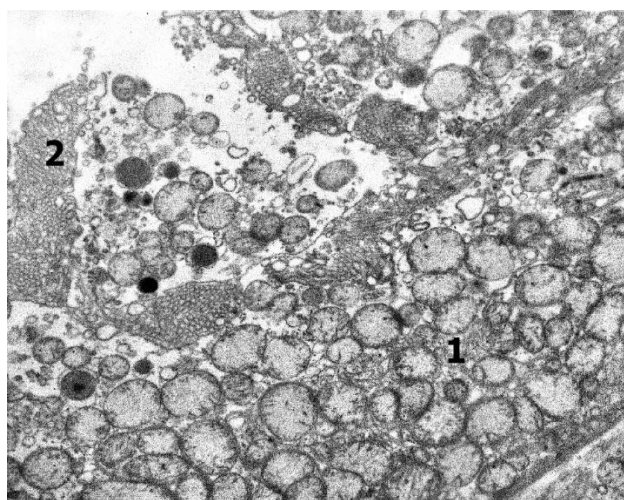


Рис. 2. Ультраструктурна організація структурних компонентів нирки щура через 10 діб безводного періоду: 1 – мітохондрії із зруйнованими кристами в цитоплазмі епітеліоцита проксимального відділу ниркового каналця, 2 – фрагмент щіткової облямівки. $\times 18000$

При цьому цитоплазма ендотеліоцитів ставала просвітленою і містила органили з ознаками деструкції. Базальні мембрани набували розмитих контурів.

Такі розлади гемомікроциркуляції супроводжувалися вираженими дистрофічно-деструктивними процесами різного ступеня в клітинах епітелію проксимальних відділів ниркових каналців. Ядра одних із них ще зберігали дифузно розташований еухроматин, інші, навпаки, містили грубо

конденсований гетерохроматин, між грудочками якого проглядалися абсолютно прозорі поля в каріоплазмі (рис.4).

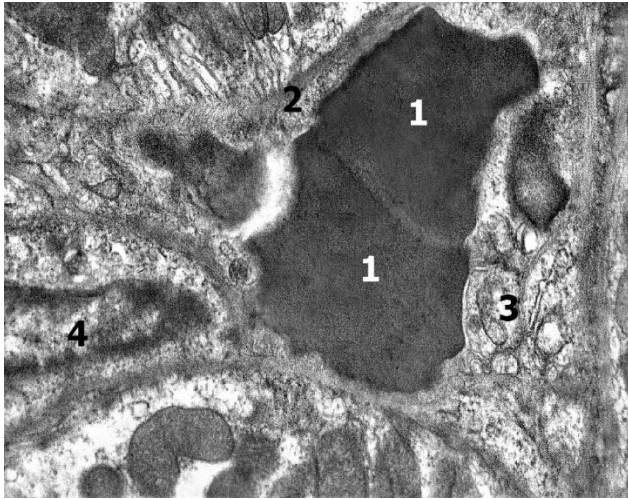


Рис. 3. Ультраструктурна організація структурних компонентів нирки щура через 1 добу після дегідратації тяжкого ступеня при необмеженому застосуванні питної води: 1 – еритроцити у просвіті звуженого гемокапіляра, 2 – базальна мембрана, 3 – цитоплазма і органели ендотеліоцита, 4 – ядро епітеліоцита проксимального відділу ниркового каналця. x 18000

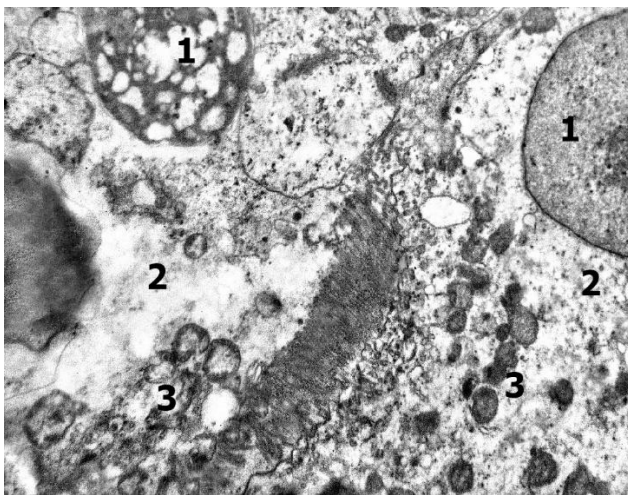


Рис. 4. Ультраструктурна організація структурних компонентів нирки щура через 1 добу після дегідратації тяжкого ступеня при необмеженому застосуванні питної води: 1 – ядра епітеліоцитів проксимального відділу ниркового каналця у різному функціональному стані, 2 – цитоплазма епітеліоцитів проксимального відділу ниркового каналця, 3 – мітохондрії епітеліоцитів проксимального відділу ниркового каналця у різному функціональному стані. x 18000

Цитоплазма епітеліоцитів у всіх випадках виглядала світлою в результаті різного ступеня гідратованості. У цитоплазмі містилася порівняно невелика кількість мітохондрій, морфофункціональний стан яких відображав активність самих клітин: від невеликих електронно щільних до органел із зруйнованими кристами.

При застосуванні з метою регідратації фізіологічного розчину ультраструктурні зміни багато в чому були подібними до тих, які виявлені при необмеженому застосуванні питної води. Однак ступінь їх вираженості значно менший. При цьому просвіт гемокапілярів також помітно звужений і містив деформовані еритроцити. Ендотеліоцити дещо набрякли із просвітленою цитоплазмою, однак базальні мембрани більш структуровані (рис. 5).

Для епітеліоцитів проксимального відділу ниркових каналців також були притаманні явища

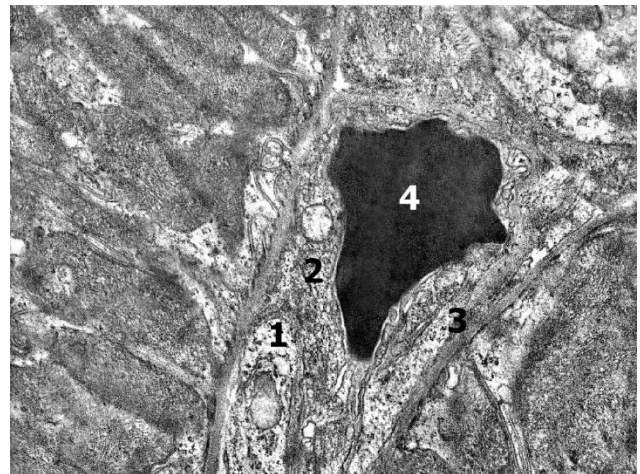


Рис. 5. Ультраструктурна організація структурних компонентів нирки щура через 1 добу після дегідратації тяжкого ступеня при необмеженому фізіологічному розчині: 1 – ядро ендотеліоцита, 2 – цитоплазма ендотеліоцита, 3 – базальна мембрана, 4 – деформований еритроцит у просвіті гемокапіляра. x 18000

гідропічної дистрофії з просвітленням цитоплазми, в якій розміщувалися невеликі електронно щільні мітохондрії. Ядра таких клітин мали добре контуровану каріолему і містили дифузний еухроматин (рис.6).

Найменші відхилення в ультраструктурі були при дозованому застосуванні питної води. Просвіт капілярів - помірно звужений за рахунок випинання в нього окремих, збільшених у розмірах ядер ендотеліоцитів. Більша ж частина ядер ендотеліоцитів набувала видовженої веретеноподібної форми. Форма еритроцитів, кількість яких помітно зменшувалася у просвіті гемокапілярів, була майже не зміненою, наближаючись до овально-круглої, базальні мембрани – контуровані (рис.7).

Оригінальні дослідження

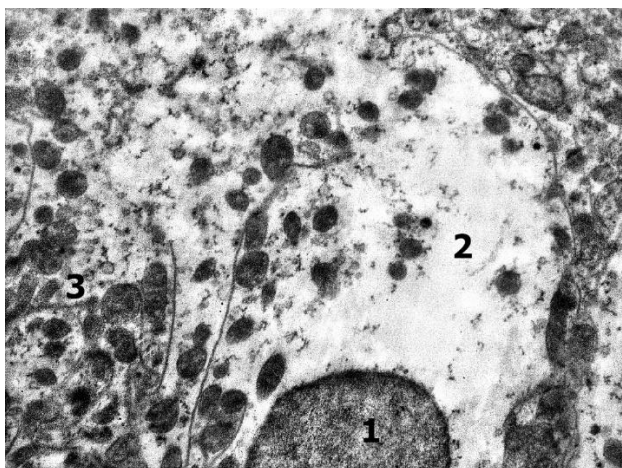


Рис. 6. Ультраструктурна організація структурних компонентів нирки щура через 1 добу після дегідратації тяжкого ступеня при необмеженому фізіологічному розчині: 1 – ядро епітеліоцита проксимального відділу ниркового каналця, 2 – цитоплазма епітеліоцита проксимального відділу ниркового каналця, 3 – мітохондрії. x 14000

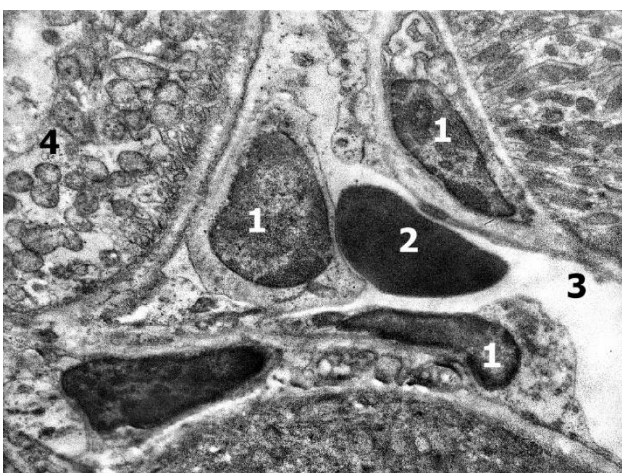


Рис. 7. Ультраструктурна організація структурних компонентів нирки щура через 1 добу після дегідратації тяжкого ступеня при дозованому застосуванні питної води: 1 – ядра ендотеліоцитів, 2 – еритроцит, 3 – просвіт гемокapіляра, 4 – мітохондрії епітеліоцита проксимального відділу ниркового каналця. x 1600

Покращення гемодинамічних умов сприяло досить швидкому відновленню ультраструктури епітеліоцитів проксимального відділу ниркових каналців. При помірній гідратації цито- і каріоплазми ядра епітеліоцитів зберігали округлу форму з чіткою каріолемою. Мітохондрії переважно з чіткими кристами набували звичного просторового розташування: більш хаотично у біляядерній зоні й упорядкованими стовпчиками при наближенні до цитомембрани (рис.8).

Через 3 доби відновного періоду відчутні зміни ще реєструвалися лише у тварин, яким застосовували питну воду без обмежень. Особливо вираженими вони були в гемомікроциркуляторному руслі і полягали, на відміну від 1-добового відновного періоду, в розширенні просвіту гемокapілярів за рахунок зменшення розмірів ендотеліоцитів і зокрема їх ядер, які уже не так помітно випиналися у просвіт мікросудин. Про зниження функціональної активності ендотеліоцитів свідчила також конденсація гетерохроматину і його периферійне розміщення в ядрах. На цьому тлі спостерігалася одночасна функціональна активація епітеліоцитів проксимального відділу ниркових каналців. Це підтверджувалося наявністю в їх цитоплазмі новоутворених мітохондрій з електронно щільним матриксом і типовим впорядкованим розташуванням (рис.9). Відновлювався стан щіткової облямівки епітеліоцитів.

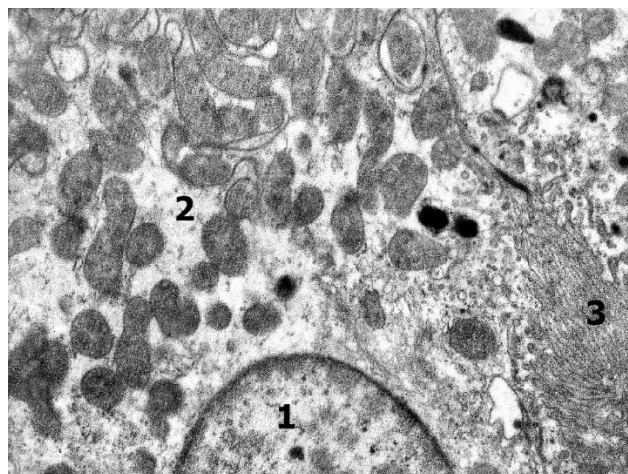


Рис. 8. Ультраструктурна організація структурних компонентів нирки щура через 1 добу після дегідратації тяжкого ступеня при дозованому застосуванні питної води: 1 – ядро епітеліоцита проксимального відділу ниркового каналця, 2 – мітохондрії епітеліоцита проксимального відділу ниркового каналця, 3 – щіткова облямівка. x 16000

Дещо іншими ознаками характеризувався 3-денний період регідратації із застосуванням фізіологічного розчину. Просвіт гемокapілярів - помірно звужений. Цитоплазма ендотеліоцитів мала звичну електронну щільність, базальні мембрани структуровані. На цьому тлі привертало увагу значне посилення функціональної активності епітеліоцитів проксимального відділу ниркових каналців, яке підтверджувалося збільшенням кількості і розмірів різної форми мітохондрій із електронно щільним матриксом (рис.10).

Щодо дозованого застосування питної води для корекції водно-сольового балансу, то через 3 доби

відновного періоду ультраструктурна організація як компонентів гемомікроциркуляторного русла, так і епітеліоцитів проксимального відділу ниркових каналців суттєво не відрізнялася від такої в інтактних тварин.

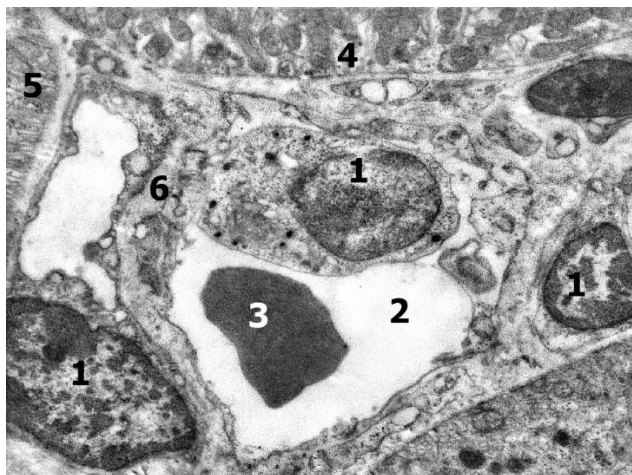


Рис. 9. Ультраструктурна організація структурних компонентів нирки щура через 3 доби після дегідратації тяжкого ступеня при застосуванні питної води без обмежень: 1 – ядра ендотеліоцитів, 2 – просвіт гемокапіляра, 3 – еритроцит, 4 – мітохондрії епітеліоцита проксимального відділу ниркового каналця, 5 – щіточкова облямівка епітеліоцита проксимального відділу ниркового каналця. $\times 14000$

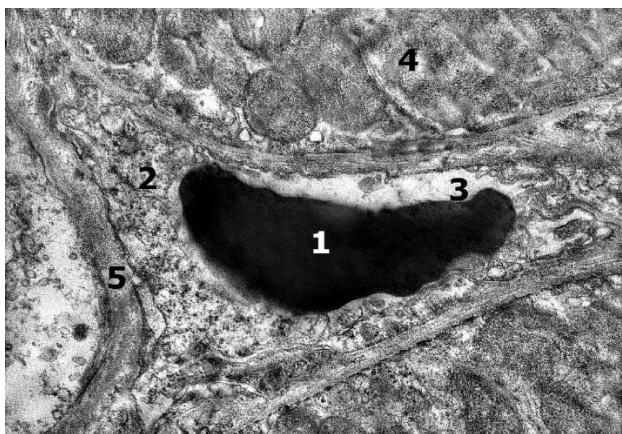


Рис. 10. Ультраструктурна організація структурних компонентів нирки щура через 3 доби після дегідратації тяжкого ступеня при застосуванні питної води без обмежень: 1 – еритроцит, 2 – цитоплазма ендотеліоцита, 3 – просвіт гемокапіляра, 4 – мітохондрії епітеліоцита проксимального відділу ниркового каналця, 5 – базальна мембрана. $\times 14000$

Через 6 і тим більше через 10 діб відновного періоду суттєвих відхилень у структурних

компонентах нирок не спостерігалось вже ні при жодному із застосованих методів регідратації.

Таким чином, результати проведеного нами дослідження свідчать, що застосування різних методів регідратації після обезводнення тяжкого ступеня у щурів мають якісно однаковий, але різний у кількісному відношенні вплив на процеси відновлення в паренхімі нирок. При вживанні з метою регідратації питної води без обмеження вже через одну добу зміни, що були виявлені при тяжкому ступені зневоднення, не тільки зберігалися, але і значно поглиблювалися. Вони торкалися як елементів гемомікроциркуляторного русла, так і епітеліоцитів проксимального відділу ниркових каналців. Щодо гемокапілярів, то їх просвіт був значно звуженим і заповненим форменими елементами крові в результаті стазу еритроцитів. Такі розлади гемомікроциркуляції супроводжувалися вираженими дистрофічно-деструктивними процесами різного ступеня у клітинах епітелію проксимальних відділів ниркових каналців. Аналогічні за характером зміни були відзначені і в інших органах при застосуванні різних методів регідратації після загального зневоднення тяжкого ступеня [1, 5].

При застосуванні фізіологічного розчину без обмеження його вживання динаміка функціонального стану стінок гемокапілярів і епітеліоцитів проксимальних відділів ниркових каналців була подібною до такої, що відзначена в попередній групі спостереження із застосуванням питної води без обмеження. Однак інтенсивність змін була дещо меншою, а темпи їх розвитку – дещо вищими.

Найефективнішою була дозована корекція питною водою. При застосуванні такого методу регідратації відбувалося поступове, більш швидке у часі і практично повне відновлення морфофункціонального стану структурних компонентів гемокапілярів та епітеліоцитів проксимального відділу ниркового каналця.

Встановлений характер і динаміка реакцій гемомікроциркуляторного русла і залежних від цього епітеліоцитів проксимальних відділів ниркових каналців можуть бути наслідком зміни об'єму циркулюючої крові та її реологічних властивостей, які характерні для стану обезводнення організму і відновлення водного балансу [Нагорная, 2011; Нетюхайло, 2012; Сапожников 2015].

Висновки

1. Застосування різних методів відновлення водного балансу після безводного періоду в щурів здійснює на структурну організацію їх нирок і відновні процеси в них якісно однаковий, але різний у кількісному відношенні вплив.

2. При проведенні корекції водою без обмеження її споживання в першу добу спостерігалось подальше поглиблення розладів кровообігу, що були зареєстровані після 10-денного зневоднення. Через три доби були відзначені зворотні зміни у ниркових

Оригінальні дослідження

тілях та судинах, які продовжувалися у наступні 6 і 10 діб спостереження та були спрямовані на відновлення морфофункціонального стану структурних компонентів нирок.

3. Застосування фізіологічного розчину без обмежень його вживання було порівняно ефективнішим, ніж необмежене застосування питної води. Однак характер і динаміка структурного ремоделювання у нирках були аналогічними, хоча і менш інтенсивними.

4. Найбільш ефективним було дозоване

застосування питної води, яке дозволяє поступово і в коротші терміни відновити нормальний морфофункціональний стан нирок після попереднього загального зневоднення тяжкого ступеня.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення ефективності різних методів регідратації після загального зневоднення тяжкого ступеня дозволить уточнити найбільш ефективне дозування і оптимальний режим застосування засобів, що використовуються для відновлення водного балансу.

Список літератури

1. Герасимюк ІЄ, Вацик МО. Особливості ремоделювання кровоносних судин легень щурів при застосуванні різних методів регідратації після загального зневоднення. Вісник проблем біології і медицини. 2019;1(2):272-76.
2. Гринцова НБ, Ходорова І, Романюк АМ. Морфологічні перебудови аденогіпофізу щурів за умов загального зневоднення організму у віковому аспекті. Екологічні науки. 2020;2:7-10.
3. Кришталь МВ, Гоженко АІ, Сірман ВМ. Патолофізіологія нирок. Одеса: Фенікс; 2020. 144 с.
4. Вільхова ІВ. Гостре та хронічне ушкодження нирок внаслідок дії опіоїдів. Огляд літератури. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(3):14-21.
5. Герасимюк ІЄ, Вацик МА, Герасимюк МІ. Особенности структурных изменений в легких крыс при применении различных методов регидратации после общего обезвоживания. GEORGIAN MEDICAL NEWS. 2019;1(286):106-11.
6. Pham SL, Bickel JP, Moritz ML, Levin JE. Discovering knowledge on pediatric fluid therapy and dysnatremias from quantitative data found in electronic medical records. AMIA Annu Symp Proc. 2010;2010:652-56.
7. Салига ЮТ, Снітинський ВВ. Електронна мікроскопія біологічних об'єктів. Львів: Світ; 1999. 152 с.
8. Сікора ВЗ, Ткач ГФ, Бумейстер ВІ, Погорелов МВ, Болотна ІВ. Методика експериментального відтворення водно-електролітних розладів. Збірник матеріалів науково-практичної конференції «Морфологічний стан тканин і органів систем організму в нормі та патології» 10-11 червня 2009 р. Тернопіль: Укрмедкнига; 2009. с. 160-61.
9. Шарাপова ОМ. Структурні зміни в селезінці щурів після опромінення електромагнітним полем і наступному введенні розчину ехінацеї. Медичні перспективи. 2012;17(4):17-20.
10. Reynolds ES. The Use of Lead Citrate at a High pH as an Electron Opaque Stain in Electron Microscopy. J Cell Biol. 1963;17(1):208-12.
11. Нетюхайло ЛГ, Філатова ВЛ, Філатова ОВ. Водно-сольовий обмін (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2012;1:32-7.
12. Сапожников ОП, Максимова ОС. Морфологічні й ультраструктурні зміни у легенях щурів молодого віку за умов впливу загальної дегідратації. «Морфологічні дослідження – виклики сучасності». Збірник тез доповідей Науково-практичної конференції (Суми, 23-24 квітня 2015 року). м. Суми: Сумський державний університет; 2015. 76 с.

References

1. Herasymuk IYe, Vatsyk MO. Osoblyvosti remodeliuvannya krovonosnykh sudyn lehen' schuriv pry zastosuvanni riznykh metodiv rehidratsii pislia zahal'noho znevodnennia [Features of remodeling of blood vessels in the lungs of rats when using different rehydration methods after general dehydration]. Visnyk problem biolohii i medytyny. 2019;1(2):272-76. (in Ukrainian).
2. Hryntsova NB, Khodorova I, Romaniuk AM. Morfolohichni perebudovy adenohipofizu schuriv za umov zahal'noho znevodnennia orhanizmu u vikovomu aspekti [Morphological changes in the adenohypophysis of rats under conditions of general dehydration of the body in terms of age]. Ekolohichni nauky. 2020;2:7-10. (in Ukrainian).
3. Kryshthal' MV, Hozhenko AI, Sirman VM. Patofiziologhiia nyrok [Pathophysiology of the kidneys]. Odesa: Feniks; 2020. 144 p. (in Ukrainian).
4. Vil'khova IV. Hostre ta khronichne ushkodzhennia nyrok vnaslidok dii opioidiv. Ohliad literatury [Acute and chronic opioid-induced kidney injury. A review of the literature]. Ukrains'kyi zhurnal medytyny, biolohii ta sportu. 2021;6(3):14-21. (in Ukrainian).
5. Herasymuk IYe, Vatsyk MA, Herasymuk MY. Features of structural changes in the lungs of rats when using various methods of rehydration after general dehydration. GEORGIAN MEDICAL NEWS. 2019;1(286):106-11.
6. Pham SL, Bickel JP, Moritz ML, Levin JE. Discovering knowledge on pediatric fluid therapy and dysnatremias from quantitative data found in electronic medical records. AMIA Annu Symp Proc. 2010;2010:652-56.
7. Salyha YuT, Snityns'kyi VV. Elektronna mikroskopiia biolohichnykh ob'ektiv [Electron microscopy of biological objects]. Lviv: Svit; 1999. 152 p. (in Ukrainian).
8. Sikora VZ, Tkach HF, Bumeister VI, Pohorielov MV, Bolotna IV. Metodyka eksperymental'noho vidtvorennia vodno-elektrolitnykh rozladiv. Zbirnyk materialiv naukovo-praktychnoi konferentsii «Morfolohichni stan tkany i orhaniv system orhanizmu v normi ta patolohii» 10-11 chervnia 2009 r. [Methods of experimental reproduction of water-electrolyte disorders. Collection of materials of the scientific and practical conference "Morphological state of tissues and organs of body systems in normal and pathological conditions" June 10-11, 2009]. Ternopil: Ukrmedknyha; 2009. p. 160-61. (in Ukrainian).
9. Sharapova OM. Strukturni zminy v selezintsi schuriv pislia oprominennia elektromagnitnym polem i nastupnomu vvedenni rozchynu ekhinatsei [Structural changes in the spleen of rats after electromagnetic field irradiation and subsequent administration of echinacea solution]. Medychni perspektyvy. 2012;17(4):17-20. (in Ukrainian).

10. Reynolds ES. The Use of Lead Citrate at a High pH as an Electron Opaque Stain in Electron Microscopy. J Cell Biol. 1963;17(1):208-12. DOI: 10.1083/jcb.17.1.208.
11. Netiukhailo LH, Filatova VL, Filatova OV. Vodno-sol'ovyi obmin (ohliad literatury) [Water-salt metabolism (literature review)]. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2012;1:32-7. (in Ukrainian).
12. Sapozhnikov OP, Maksymova OS. Morfolohichni y ul'trastrukturni zminy u leheniakh schuriv molodoho viku za umov vplyvu zahal'noi dehidratatsii. "Morfolohichni doslidzhennia – vyklyky suchasnosti" [Morphological and ultrastructural changes in the lungs of young rats under the influence of general dehydration. "Morphological studies – challenges of the present"]. In: Collection of abstracts of the Scientific and Practical Conference (Sumy, April 23-24, 2015). Sumy: Sums'kyi derzhavnyi universytet; 2015. 76 p. (in Ukrainian).

Відомості про авторів

Вахновська Христина Іванівна – аспірант, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-7848-332X>.

Герасимюк Ілля Євгенович – д-р мед. наук, завідувач кафедри анатомії людини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна. <https://orcid.org/0009-0002-0656-0749>.

Information about the authors

Herasymiuk Ilia - DM, Head of the Department of Human Anatomy, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-7848-332X>.

Vakhnovska Khrystyna – postgraduate, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine. <https://orcid.org/0009-0002-0656-0749>.

Надійшла до редакції 03.05.25 р.

Підписано до друку 27.06.2025 р.

© Х.І. Вахновська, І.Є. Герасимюк, 2025

РАНОВА ІНФЕКЦІЯ ЗОВНІШНЬОГО ВУХА**Ю.Й. Голик¹, В.С. Савчин^{1,2}, О.Б. Матвійчук¹, М.М. Будник³, В.І. Коваль⁴**¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна²Львівський обласний госпіталь ветеранів війни та репресованих імені Юрія Липи, м. Львів, Україна³Комунальне некомерційне підприємство «2-га міська поліклініка», м. Львів, Україна⁴Комунальне некомерційне підприємство «5-та міська клінічна поліклініка», м. Львів, Україна**Ключові слова:** зовнішнє вухо, рана, нагноєння, профілактика.Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 70-73.**DOI:** 10.24061/2413-
0737.29.2.114.2025.12**E-mail:** holyk1212@gmail.com
oleh.matviychuk@yahoo.com
dr_savchyn@meta.ua
bandera_6@ukr.net
viktor1lviv@ukr.net**Резюме. Мета роботи** – з'ясувати частоту, ймовірні причини нагноєння післятравматичних ран зовнішнього вуха.**Матеріал і методи.** Упродовж 2006-2021 років в опікове відділення Львівського обласного госпіталю ветеранів війни та репресованих імені Юрія Липи м. Львова в ургентному порядку поміщено на лікування 49 постраждалих з травмами зовнішнього вуха, отриманими під час дорожніх аварій – 17 (34,7%), бійки – 16 (32,7%), роботи з ріжучими інструментами – 10 (20,4%), укусу собаки – 6 (12,2%). Першу медичну допомогу потерпілим надано лікарями швидкої допомоги, травмпунктів та хірургічних кабінетів поліклінік. Первинна хірургічна обробка ран полягала в зупинці кровотечі, видаленні сторонніх тіл та згустків крові, промиванні ран розчинами антисептиків, кусаних – мильним розчином. Швів не накладали. До 12 годин від отримання травми госпіталізовано 26 (53,1%) потерпілих, після 12 годин – 23 (46,9%).**Результати дослідження.** Операції виконано впродовж 1 год від госпіталізації – 23 (46,9%), 2-4 год – 13 (26,5%), 5-8 год – 13 (26,6%) потерпілим. Одноетапні операції застосовано у 25 (51,1%) випадках, двоетапні – у 24 (48,9%). Автохрящ для заміщення дефекту використано у 24 (48,9%) пацієнтів, позавушний клапоть – у 25 (51,1%) випадках. Післяопераційні ускладнення виникли в 7 (14,3%) пацієнтів: нагноєння рани – у 3 (6,1%), флегмона – у 2 (4,1%), некроз клаптя – у 2 (4,1%). Серед госпіталізованих до 12 годин від отримання травми ускладнення розвинулось в 1 (3,8%), після 12 годин – у 4 (17,4%). Можна припустити, що причиною цього стала поява інфекції в уражених тканинах, а проведення належної первинної хірургічної обробки рани вже не було спроможне її зупинити. Якщо в постраждалих із кусаними ранами нагноєння рани виникло у 2 (4,1%), то в решті – у 3 (6,1%) осіб.**Висновки.** Нагноєння рани при заміщенні посттравматичних дефектів зовнішнього вуха – найчастіше післяопераційне ускладнення. Звернення за спеціалізованою медичною допомогою після 12 годин від отримання травми та кусані рани – фактори підвищеного ризику нагноєння рани вуха.**WOUND INFECTION OF THE OUTER EAR****Yu. Holyk, V. Savchyn, O. Matviychuk, M. Budnyk, V. Koval****Key words:** external ear, wound, suppuration, prevention.Bukovinian Medical Herald. 2025.
V. 29, № 2 (114). P. 70-73.**Resume. The aim of the research** to find out the frequency, probable causes of suppuration of post-traumatic wounds of the external ear.**Material and methods.** During 2006-2021, 49 patients with injuries of the external ear sustained during road accidents - 17 (34.7%), fights - 16 (32.7%), work with cutting tools - 10 (20.4%), dog bites - 6 (12.2%) were admitted to the burn unit of Yurii Lypa Lviv Regional Hospital for War Veterans and Repressed Persons on an urgent basis. First aid was provided to the victims by ambulances, doctors in trauma centers and surgical rooms of polyclinics. Primary surgical treatment of the wounds consisted of stopping the bleeding, removing foreign bodies and blood clots, washing the wounds with antiseptic solutions, and the bitten wounds with soapy water. No stitches were applied. Up to 12 hours after the injury, 26 (53.1%) victims were hospitalized, after 12 hours - 23 (46.9%).

Results of the study. Surgeries were performed within 1 hour of hospitalization in 23 (46.9%), 2-4 hours in 13 (26.5%), and 5-8 hours in 13 (26.6%). One-stage surgeries were used in 25 (51.1%) cases, two-stage surgeries - in 24 (48.9%). Autocartilage was used to replace the defect in 24 (48.9%) patients, and a posterior flap was used in 25 (51.1%) cases. Postoperative complications occurred in 7 (14.3%) patients: wound suppuration - 3 (6.1%), phlegmon - 2 (4.1%), flap necrosis - 2 (4.1%). Among those hospitalized up to 12 hours after the injury, 1 (3.8%) developed a complication, and 4 (17.4%) - after 12 hours. It can be assumed that the reason for this was the appearance of infection in the affected tissues, and proper primary surgical treatment of the wound was no longer able to stop it. While 2 (4.1%) of the victims with bitten wounds developed wound suppuration, the rest - 3 (6.1%).

Conclusions. 1. Wound suppuration in the replacement of posttraumatic defects of the external ear is the most common postoperative complication. 2. Seeking specialized medical care after 12 hours from the injury and biting wounds are factors of increased risk of ear wound suppuration.

Вступ. Нагноєння ран – характерне і найчастіше ускладнення планової, і особливо, невідкладної хірургії [1,2]. На противагу операційним, рани, нанесені у побуті при різних обставинах, є завжди контамінованими в більшості патогенними мікроорганізмами різного ступеня агресивності (аеробів та анаеробів). Підвищений ризик нагноєння мають кусані рани – домашніми та дикими тваринами, а також людиною [5,16,17]. Багаторічний досвід хірургії, передовсім амбулаторно-поліклінічної ланки, свідчить про часте нагноєння ран нижніх кінцівок, тулуба, натомість, значно рідше – голови і шиї. Саме цей факт дає можливість досягнути бажаного естетичного результату реконструктивно-відновчих операцій при травматичних ушкодженнях зовнішнього вуха [3,5,6]. В інших випадках можливий небажаний перебіг ускладнення аж до втрати органа. Питання частоти та ймовірних причин нагноєння післятравматичних ран зовнішнього вуха, їх профілактика заслуговують на поглиблене висвітлення.

Мета дослідження - з'ясувати частоту, ймовірні причини нагноєння післятравматичних ран зовнішнього вуха.

Матеріал і методи. Упродовж 2006-2021 років в опікове відділення обласного госпіталю ветеранів війни та репресованих імені Юрія Липи м. Львова в ургентному порядку поміщено на лікування 49 постраждалих із травмами зовнішнього вуха, отриманими під час дорожніх аварій, – 17 (34,7%), бійки – 16 (32,7%), роботи з різючими інструментами – 10 (20,4%), укусу собаки – 6 осіб. Переважали чоловіки – 33 (67,3%). Вік пацієнтів знаходився в межах 18-47 років, середній – (27,1±3,3).

Першу медичну допомогу потерпілим було надано лікарями швидкої допомоги, травмпунктів та хірургічних кабінетів поліклінік. Первинна хірургічна обробка ран полягала в зупинці кровотечі, видаленні сторонніх тіл та згустків крові, промиванні ран розчинами антисептиків, кусаних – мильними розчинами. Швів не накладали. Із марлевими пов'язками пацієнти були скеровані до стаціонару, що мав можливість виконання пластичних операцій у

режимі 24/7. До 12 годин від отримання травми госпіталізовано 26 (53,1%) потерпілих, після 12 годин – 23 (46,9%). Ушкодження поділяли на дефекти верхньої, середньої і нижньої третин вухної раковини [9,10]. Дефект верхньої третини вухної раковини стверджено у 24 пацієнтів, середньої – у 18 і нижньої – у 7 госпіталізованих.

Результати дослідження та їх обговорення. Операції виконано впродовж 1 год від госпіталізації – 23 (46,9%), 2-4 год – 13 (26,5%), 5-8 год – 13 (26,6%) особам. Хірургічні втручання виконано під наркозом: ендотрахеальним – 26 (53,1%), довенним – 13 (26,5%), місцевою анестезією – 10 (20,4%). Одноетапні операції застосовано у 25 (51,1%) випадках, двоетапні – у 24 (48,9%). Автохрящ для заміщення дефекту використано у 24 (48,9%) пацієнтів, позавушний клапоть – у 25 (51,1%) випадках. Тривалість операцій була в межах (33,1 – 108,4) хвилин, у середньому – (46,3±9,6).

Тривалість перебування у стаціонарі – (17±5,6) днів. Післяопераційні ускладнення виникли у 7 (14,3%) пацієнтів: нагноєння рани – у 3 (6,1%), флегмона – у 2 (4,1%), некроз клаптя – у 2 (4,1%). Нагноєння рани в жодному разі не виходило поза межі вухної раковини (рис. 1).

Гнійні виділення з рани виникли на 3-5-й день після відновної операції. Після зняття швів та промивання рани розчинами антисептиків накладали пов'язки з левомеколем, які змінювали щодня. Посів гнійного екsudату виявив ріст грампозитивної позалікарняної мікрофлори (золотистий стафілокок, стрептокок), чутливої до цефалоспоринів. Незважаючи на відсутність ознак системної запальної відповіді, хворим призначали прийом антибіотиків (інгібіторозахищені пеніциліни в поєднанні з метронідазолом) протягом 7 днів. Каскадних гнійно-септичних ускладнень не було. Пацієнти продовжували лікування в поліклініках за місцем проживання до повного одужання.

Нагноєння ран, прорізування швів та некроз клаптів у постраждалих із травмою зовнішнього вуха – характерні ускладнення після відновно-реконструктивних операцій [2, 3]. Отримані в

Оригінальні дослідження



Рис. 1. Пацієнт К. Нагноєння рани вуха

дослідженні дані близькі до повідомлень у спеціальній літературі. Отож, частота нагноєнь ран, за даними авторів, становить 2,5-4,8% [6,7]. Серед оперованих нами пацієнтів – 10,2%. Особливої уваги заслуговують групи пацієнтів з гнійними рановими ускладненнями. Так, якщо серед госпіталізованих до 12 годин від отримання травми ускладнення розвинулось в 1 (2,1%) пацієнта, то після 12 годин – у 4 (8,4%). Можна припустити, що причиною цього стала поява інфекції в уражених тканинах, а проведення належної первинної хірургічної обробки рани вже не було спроможне її зупинити. Якщо в

постраждалих із кусаними ранами нагноєння рани виникло у 2 (4,2%), то в решті – у 3 (6,3%) пацієнтів. Про підвищений ризик гнійно-септичних ускладнень у потерпілих із кусаними ранами вуха повідомили й інші клініцисти [10,16,17,18]. Застосована нами тактика при появі ознак нагноєння післяопераційної рани зовнішнього вуха (повне або часткове зняття швів, дренажування «сліпих» кишень, пов'язки з антисептиками, антибіотикотерапія).

Застосована в дослідженні тактика лікування в більшості відповідає такій авторам [1,4,8,11,13,14]. Водночас, не вважаємо за доцільне застосування пов'язок із розчинами антибіотиків у лікуванні гнійних ран [15].

Висновки

1. Нагноєння рани при заміщенні посттравматичних дефектів зовнішнього вуха – найчастіше післяопераційне ускладнення.

2. Звернення за спеціалізованою медичною допомогою після 12 годин від отримання травми та кусані рани – фактори підвищеного ризику нагноєння рани вуха.

Перспективи подальших досліджень.

Опрацювання оптимального варіанта операцій при травмі вуха та профілактиці раневої інфекції.

References

1. Mykychak IV. Travmy shchelepno-lytsevoi dilianky klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh [Maxillofacial injuries evidence-based clinical guidelines]. 2023. (in Ukrainian).
2. Khrapach VV, editor. Osnovy plastychnoi ta rekonstruktyvnoi khirurhii [Fundamentals of Plastic and Reconstructive Surgery]. Vinnytsia "TVORY"; 2021. 149 p. (in Ukrainian).
3. Abukhder M, Tarassoli S, Hassan R, Onions E, Nasri Elmi S, Whelan R. Exploring Aesthetic Outcomes and Complications in Auricular Reconstruction Utilising Autologous Cartilage: A Systematic Review and Narrative Synthesis. Cureus. 2024;16(3):56345. DOI: 10.7759/cureus.56345.
4. Awad MA, Mahmoud A, Deshisha MA, Salam YZ. Complete auricular avulsion and reconstruction techniques: a literature review. The Egyptian Journal of Otolaryngology. 2024;40:149-63. DOI: 10.1186/s43163-024-00719-w.
5. Kyrnizakis DE, Karatzanis AD, Bourolas CA. Nonmicrosurgical reconstruction of the auricle after traumatic amputation due to human bite. Head & Face Medicine. 2006;2:45-72. DOI: 10.1186/1746-160X-2-45.
6. Kolodzinski MN, Kon M, Egger S, Breugem CC. Mechanisms of ear trauma and reconstructive techniques in 105 consecutive patients. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017;274(2):723-28. DOI: 10.1007/s00405-016-4299-4.
7. Kobus K, Szczyt M, Latkowski I, Wojcicki P. Reconstruction of the auricle. Br J Plast Surg. 2002;55(8):645-51. DOI: 10.1054/bjps.2002.3966.
8. Ebrahimi A, Kazemi A, Rasouli HR, Maryam Kazemi M, Motamedi MHK. Reconstructive Surgery of Auricular Defects: An Overview. Trauma Mon. 2015;20(4):28202. DOI: 10.5812/traumamon.28202.
9. Bhavani SG, Prasad KV, Chandralekha M, Najma S, Nikhila C. Study on reconstruction of auricular defects in patients with acute injuries in a tertiary care hospital. Int J Acad Med Pharm. 2023;5(6):622-24.
10. Kumar U, Jain P. Novel Classification of Posttraumatic Ear Deformities and its Surgical Management. Indian J Plast Surg. 2020;53(2):280-86. DOI: 10.1055/s-0040-1715187.
11. Nojoumi A, Woo BM. Management of Ear Trauma. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2021;33(3):305-15. DOI: 10.1016/j.coms.2021.04.001.
12. Katwala PK, Pawar VA, Katwala PP, Parmar KH. A clinical study of external ear reconstruction: a study of 20 cases. Int Surg J. 2019;6(11):4072-79. DOI: 10.18203/2349-2902.isj20195125.
13. Setiawan D, Stephanieb A, Fitra YJ. A case report: the staged retro auricular flaps for auricle reconstruction after traumatic amputations. Jurnal Rekonstruksi dan Estetik. 2023;8(1):41-54. DOI: 10.20473/jre.v8i1.45402.
14. Siegert R, Magritz R. Reconstruction of the auricle. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2007;6:13-22.
15. Gailey AD, Farquhar D, Clark JM, Shockley WW. Auricular avulsion injuries and reattachment techniques: A systematic review. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2020;5(3):381-89. DOI: 10.1002/lio2.372.
16. Rothe K, Tsokos M, Handrick W. Animal and human bite wounds. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(25):433-42. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0433.
17. Piccart F, Dormaar JT, Coropciuc R, Schoenaers J, Bila M, Politis C. Dog bite injuries in the head and neck region: a 20-year review. Craniomaxillofac Trauma Reconstr. 2019;12(3):199-204. DOI: 10.1055/s-0038-1660441.
18. Mendoza JM, Chi JJ. Reconstruction of animal bite injuries to the head and neck. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.

2019;27(5):407-12. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000564.

Відомості про авторів

Голик Юрій Йосипович – канд. мед. наук, доцент кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-2367-7204>.

Матвійчук Олег Богданович – д-р мед. наук, професор кафедри загальної хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-5864-1535>.

Савчин Василь Степанович – канд. мед. наук, асистент кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. Завідувач відділення термічної травми та реконструктивної хірургії Львівського обласного госпіталю ветеранів війни та репресованих імені Юрія Липи, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-0931-1628>.

Будник Михайло Михайлович – лікар-хірург, комунальне некомерційне підприємство “2-га міська поліклініка”, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0009-0034-5025-5698>.

Коваль Віктор Іванович - лікар-хірург, комунальне некомерційне підприємство “5-та міська поліклініка”, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0009-003x-5025-3452>.

Information about authors

Y. Holyk - Docent, Department of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-2367-7204>.

O. Matviychuk - Doctor of Medicine, professor, Department of General Surgery Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-5864-1535>.

V. Savchyn - PHD, assistant Department of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy Danylo Halytsky Lviv National Medical University faculty of Postgraduate Education Doctor surgeon, Yuria Lypy regional veterans hospital, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-0931-1628>.

M. Budnyk - doctor surgeon, Communal non-profit enterprise “2 city polyclinic”, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0009-0034-5025-5698>.

V. Koval - doctor surgeon, Communal non-profit enterprise “5 city polyclinic”, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0009-003x-5025-3452>.

Надійшла до редакції 23.05.25 р.

Підписано до друку 27.06.2025 р.

© Ю.Й. Голик, В.С. Савчин, О.Б. Матвійчук, М.М. Будник, В.І. Коваль, 2025

PATHOPHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF MODULATION OF GABA RECEPTOR ACTIVITY IN EXPERIMENTAL ALZHEIMER'S DISEASE

Ye.P. Dreznal, T.I. Kmet

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: Alzheimer's disease, carbacetam, behavioral response, memory.

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 2 (114). P. 74-79.

DOI: 10.24061/2413-0737.29.2.114.2025.13

E-mail: dreznal555@gmail.com



Resume. The annual increase in the number of older people in the world leads to the fact that diseases associated with human aging are becoming increasingly relevant. Existing and new data indicate a significant role of the GABA-ergic system in the mechanisms of Alzheimer's disease. In particular, it is known that the use of GABA-ergic compounds is associated with improved cognition. Some of the nootropics counteract the neurotoxicity of β -amyloid through the activation of GABA-ergic neurotransmission and themselves exhibit anti-amyloidogenic effects, which leads to a decrease in its deposition. Nevertheless, there are still many unclear questions, the answers to which could contribute to the prevention and treatment of the pathology.

Objective of the work was to study the effect of carbacetam, as a modulator of GABA receptors, on behavioral response of rats of different ages with scopolamine induced Alzheimer's disease.

Material and methods. The experiments were conducted on nonlinear albino mature and old male rats. Alzheimer's disease was simulated by scopolamine hydrochloride (Sigma, USA) introduced intraperitoneally (i/p) in the dose of 1 mg/kg of the body weight once a day for 27 days. On the 28th day, carbacetam was introduced intraperitoneally at a dose of 5 mg/kg once a day during 14 days. The functional state of the central nervous system was assessed by the behavioral response of rats in "open field" and conditioned passive avoidance reflex (CPAR) tests. The results were processed statistically by means of the t-Student criterion. The differences were considered statistically confident with $p \leq 0,05$.

Results. Based on our research, we established that carbacetam positively changes indicators of motor, orientation-learning activity, emotional reactions and vegetative behavior in rats with Alzheimer's disease. An increased latent period of entrance into the dark block after the introduction of carbacetam reflects effective maintenance of the conditioned passive avoidance reflex to electric painful stimulation. It demonstrates the improvement of cognitive function of rats of different ages with Alzheimer's disease promoted by the new endogenic modulator of the GABA-ergic system.

Conclusion. Modulation of GABA receptors with carbacetam confirms the suggestion concerning their role in the mechanisms of adaptation, learning activity and memory in rats of different age with experimental Alzheimer's disease.

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ ГАМК-РЕЦЕПТОРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ХВОРОБІ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Є.П. Дрезналь, Т.І. Кметь

Ключові слова: хвороба Альцгеймера, карбацетам, поведінкові реакції, пам'ять.

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 2 (114). С. 74-79.

Резюме. Щорічне збільшення у світі кількості людей старшого віку призводить до того, що захворювання, пов'язані зі старінням людини, набувають все більшої актуальності. Існуючі та нові дані свідчать про значну роль ГАМК-ергічної системи в механізмах розвитку хвороби Альцгеймера. Зокрема відомо, що використання ГАМК-ергічних сполук пов'язане з покращенням пізнання. Деякі з ноотропів протидіють нейротоксичності β -амілоїду через активацію ГАМК-ергічної нейротрансмісії та самі по собі виявляють антиамілоїдогенну дію, що призводить до зниження його відкладення. Тим не менш, залишається багато незрозумілих питань, відповіді на які могли б сприяти профілактиці та лікуванню патології.

Мета роботи – вивчення впливу карбацетаму, як модулятора ГАМК-рецепторів, на поведінкову реакцію щурів різного віку зі скополаміноіндукованою хворобою Альцгеймера.

Матеріал і методи. Експерименти проводили на нелінійних білих статевозрілих і старих самцях щурів. Хворобу Альцгеймера моделювали скополаміну гідрохлоридом (Sigma, США), який вводили внутрішньоочеревинно (в/п) у дозі 1 мг/кг маси тіла 1 раз на добу протягом 27 днів. На 28-му добу внутрішньоочеревно вводили карбацетам у дозі 5 мг/кг 1 раз на добу протягом 14 днів. Функціональний стан центральної нервової системи оцінювали за поведінковою реакцією щурів у «відкритому полі» та тестами умовного рефлексу пасивного уникнення. Результати обробляли статистично за допомогою t-критерію Стюдента. Відмінності вважали статистично достовірними при $p \leq 0,05$.

Результати. На основі наших досліджень ми встановили, що карбацетам позитивно змінює показники рухової, орієнтовно-навчальної активності, емоційних реакцій і вегетативної поведінки у щурів із хворобою Альцгеймера. Збільшення латентного періоду входу в темний блок після введення карбацетаму свідчить про ефективну підтримку умовного рефлексу пасивного уникнення на електричне больове подразнення. Показано покращення когнітивних функцій щурів різного віку з хворобою Альцгеймера за допомогою нового ендogenous модулятора ГАМК-ергічної системи.

Висновок. Модуляція ГАМК-рецепторів карбацетамом підтверджує припущення щодо їх ролі в механізмах адаптації, навчальної діяльності та пам'яті у щурів різного віку з експериментальною хворобою Альцгеймера.

Introduction. The annual increase in the number of older people worldwide results in the occurrence of diseases associated with human aging that become more and more relevant. For example, approximately 6,9 million Americans at the age of 65 and older live with Alzheimer's disease today. This amount could rise to 13,8 million by 2060 in case medical programs are not developed to prevent or treat this condition since it remains the fifth leading cause of death among the population aged 65 and older [1]. It is usually diagnosed in people over 65 years of age, but unfortunately, its prevalence and "rejuvenation" have been observed recently. Early-onset dementia accounts for up to 9% of its occurrence.

Alzheimer's disease is a multifactorial progressive neurodegenerative disease characterized by protein conformation disturbance followed by subsequent protein aggregation, dysfunction and death of brain neurons [2]. The etiology of the disease is not clearly understood; therefore, a number of theories have been suggested over the last few decades. Today, there are many hypotheses concerning the development of the disease, which form the base for a large number of strategies of therapeutic effect in progressive neurodegenerative diseases. Treatment of the pathology studies involves the use of drugs of various pharmacological groups, which, in the majority of cases, are unable to stop the progression of the brain damage process. Therefore, the search for new ways to correct the pathology focuses on preserving and possibly restoring nerve cells and neural connections, which is quite relevant.

Over the past decade, numerous scientific studies have shown that the use of GABA-ergic compounds is linked to improved cognition. Specific nootropic agents counteract the neurotoxicity of β -amyloid by activating GABA-ergic neurotransmission, and they exhibit an anti-amyloidogenic

effect, resulting in a decrease in its deposits [3, 4, 5].

In particular, it is known about the role of GABA in the formation of long-term memory [6]. As well as information from our previous publications [7], where it was reported that the behavior of sexually mature rats with Alzheimer's disease in the "open field" and conditioned passive avoidance reflex (CPAR) tests after administration of carbacetam for 14 days characterizes a probable significant limitation of their signs of neurological deficit and its integral indicators. Therefore, we were interested in studying the same data in old individuals and comparing them with the results of sexually mature animals, taking into account the statistical data of the predisposition to this pathology in the elderly and to expand the understanding of the pathogenetic mechanisms of neurodegenerative processes.

Objective. Objective of the work was to study the effect of carbacetam, as a modulator of GABA receptors, on behavioral response of rats of different ages with scopolamine induced Alzheimer's disease.

Material and methods. The experiments were conducted on nonlinear albino mature and old male rats, kept under standard vivarium conditions, on well-balanced forage and with free access to water. The study was conducted keeping to the main principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (18.03.1986); the EU Directives № 609 of 24.11.1986, and the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 690 of 23.09.2009 (Protocol № 5 of 16.12.24. of the Commission on Biomedical Ethics on compliance with the moral and legal rules of conducting medical scientific research of Bukovina State Medical University). At the beginning of the study, all the rats were divided into two groups: 1 –

Оригінальні дослідження

control group; 2 – rats with simulated Alzheimer's disease. At the beginning of the experiment, all rats were divided into two groups: the first group was control rats; the second group was rats with a model of Alzheimer's disease, which was created by intraperitoneal (i/p) administration of scopolamine hydrochloride (Sigma, USA) at a dose of 1 mg/kg body weight once a day for 27 days [7]. On the 28th day, the group of rats with simulated Alzheimer's disease was divided into two subgroups: the rats introduced to the physiological solution (saline) and the rats with i/p introduction of carbacetam in the dose of 5 mg/kg of the body weight [7].

The functional state of the central nervous system was studied using the "open field" and CPAR tests [8]. As is known, the "open field" test is designed to study the behavior of rodents under new stressful conditions and allows you to assess the characteristics of individual behavioral elements; the level of emotional and behavioral activity of animals; the strategy of exploratory/protective behavior and signs of neurological deficit [9]. It was carried out using a chamber with plastic walls, where the floor was divided into equal squares with holes that imitate a burrow at the intersection of lines. Rats of all groups were placed in the center of the chamber in turn and the time of the adaptation period of "immobility" – the latent period was recorded, after which their behavior was observed for 3 min. At the same time, the following indicators were recorded: motor activity – the number of crossed squares; orienting and exploratory activity – the number of vertical stands, inspection of holes; emotional reactions – grooming (washing), fecal boluses (defecation), urination (urination).

Memory was assessed using the CPAR test or the "dark-light chamber" test, which is designed to study the behavior of animals under a free choice of comfortable conditions and the state of memory processes. A chamber was used to conduct it, which consisted of a lighted and dark compartments, which were connected by an opening that imitates a burrow. The floor of the chamber in the dark compartment was electrified. Rats were placed in the light compartment. After the time spent in the lighted compartment, the rats entered the dark compartment, the opening was closed, and the rodents were stimulated with a stabilized electric current of 0.8 mA (electropain stimulation). The time of the latent period was recorded. Rats in which the latent period of entering the dark compartment exceeded 3 min and which tried to re-enter the dark compartment were removed from the experiment.

The results were processed statistically by means of the parametric t-Student criterion, nonparametric Mann-Whitney U-criterion. The differences were considered statistically confident with $p \leq 0,05$.

Results and discussion. The "open field" test makes it possible to learn the behavioral response of rats, assess the degree and dynamics of certain behavioral elements, the level of emotional-behavioral response, learning and defensive behavior of animals, the ability to remember orientation stimuli, symptoms of neurological deficiency, and locomotor stereotype. As the results of our studies, we examined carbacetam effect on the behavioral response of

mature and old rats during experimental Alzheimer's disease.

Under conditions of the test, the duration of the adjacent latent period in mature rats with simulated Alzheimer's disease was 67,5 % longer (Fig. 1) than in the group of intact control. The similar period was 56,1 % longer in the group of old rats in comparison with the intact control.

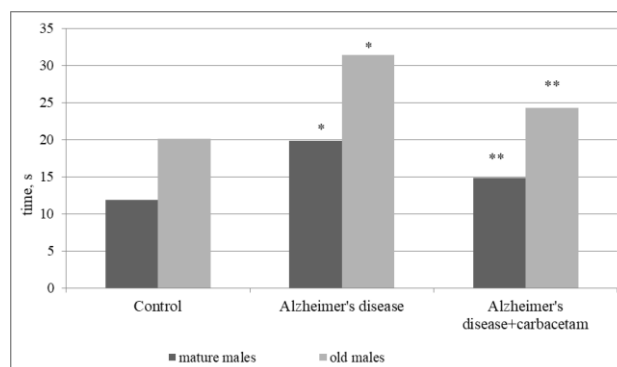


Fig. 1. Latency period indicators of male rats of different ages with Alzheimer's disease in the «open field» test
Notes: * – statistical significance in comparison of mean values with the control; ** – statistical significance in comparison with the Alzheimer's disease group

This parameter 25,2 % decreased in mature rats introduced to carbacetam during 14 days, 22,7 % – in old rats, and it did not differ reliably from that of the control. Considering the peculiarities of the test including light open space and strange surroundings, we can suggest occurrence of certain tension and behavioral changes of rats. This parameter is indicative of confusion, fear, disorientation in the strange surroundings. Moreover, mature rats demonstrate marked disorientation. Nevertheless, carbacetam introduction improves the parameter studied, especially in mature rats. It is indicative of the activation of natural adaptive reactions under the influence of modulation of GABA receptors, which play an important role in memorization processes [10].

The study of indicators of learning activity (Fig.2.) found 23,7 % decrease of motor (horizontal) activity of mature rats with experimental Alzheimer's disease and 40,2% decrease in old rats in comparison with the control group. Although, 14-day carbacetam introduction promoted increase of learning activity in both groups.

Thus, it 19,9 % increased in mature rats and 29,8 % in old ones. Improvement of horizontal motor activity might be associated with inhibition of psychological tension in animals provided by activation of GABA receptors [11].

Further study of rats' behavior in "open field" test showed changes in orientation-learning behavior. Thus, frequency of vertical positions (rising on the hind legs) compared to the intact control (Fig.3), in mature rats with Alzheimer's disease 58,8 % decreased and 83,2 % – in old ones.

At the same time, the use of the modulator of GABA receptors promoted the increase of this indicator by 83,2%

in mature rats and 68,5 % in old rats. Studying the learning activity of rats (Fig.4.) we found that the amount of holes examined by rats with Alzheimer's disease 41,5 % decreased in mature rats and 55,6 % in the old ones compared.

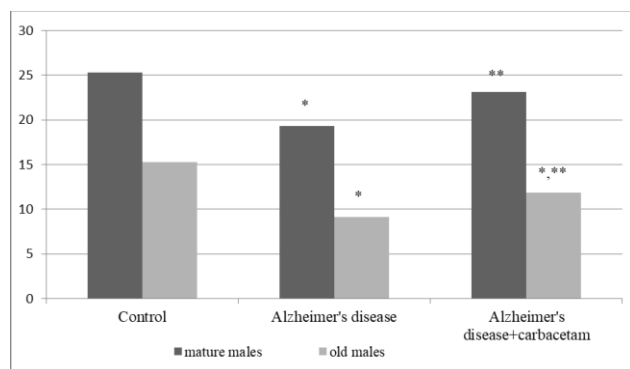


Fig. 2. Indicators of motor (horizontal) activity of male rats of different ages with Alzheimer's disease in the «open field» test

Notes: * – statistical significance in comparison of mean values with the control; ** – statistical significance in comparison with the Alzheimer's disease group

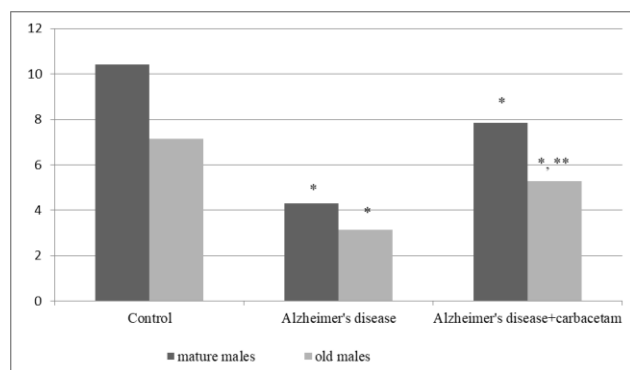


Fig. 3. Indicators of vertical (orienting) activity of male rats of different ages with Alzheimer's disease in the «open field» test

Notes: * – statistical significance in comparison of mean values with the control; ** – statistical significance in comparison with the Alzheimer's disease group

After carbacetam correction the above indicators 32,7 and 75,0 % increased respectively. Therefore, the results obtained enable us to suggest that carbacetam is able to decrease anxiety level and improve cognitive mechanisms.

One of the constituent parts in studying the animal behavior in “open field” are emotional reactions and vegetative behavior (Fig. 5a, 5b, 5c). We analyzed the following: grooming, urination and fecal bolus reflecting the anxiety level of animals.

Thus, in the group of mature rats with Alzheimer's disease grooming 43,9% decreased and in the group of old rats it 64,3% decreased compared to the control group. At the same time, these groups demonstrated a tendency to reduce the amount of urination and fecal bolus. Under

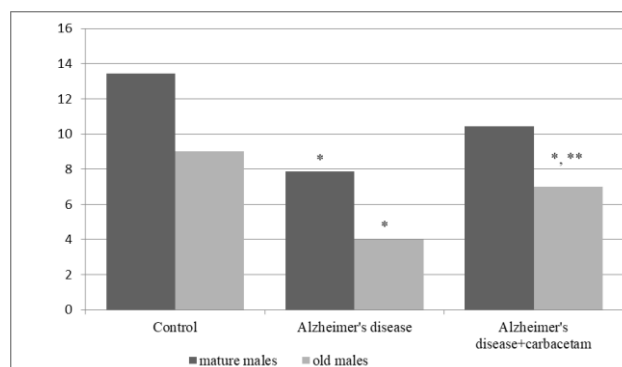


Fig. 4. Indicators of exploratory activity of male rats of different ages with Alzheimer's disease in the «open field» test

Notes: * – statistical significance in comparison of mean values with the control; ** – statistical significance in comparison with the Alzheimer's disease group to the control group

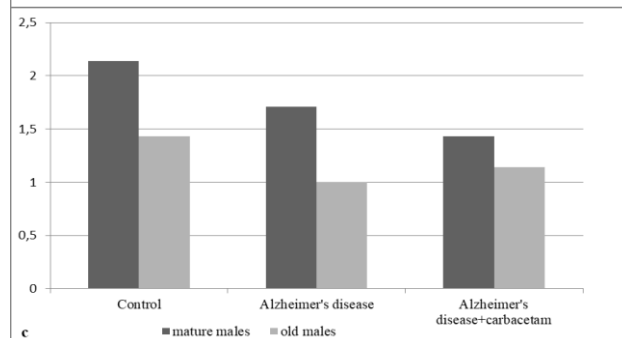
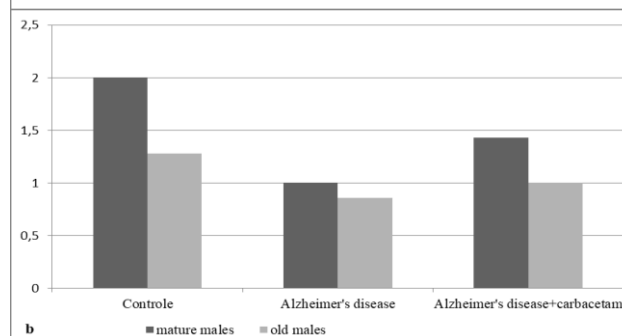
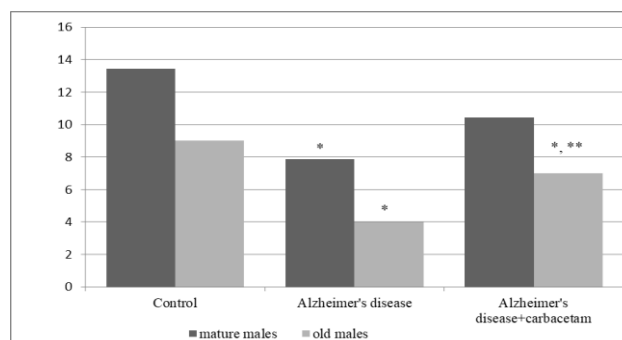


Fig. 5. Indicators of anxiety in rats in the «open field» test: a – grooming, b – urination, c – fecal boluses

Notes: * – statistical significance in comparison of mean values with the control; ** – statistical significance in comparison with the Alzheimer's disease group

Оригінальні дослідження

carbacetam effect, grooming indicator increased in comparison with the similar one in rats with simulated pathology. Thus, it was 64,3% higher in mature rats, and 75,5% higher in old ones. Further analysis of vegetative behavior did not find changes in urination and defecation, which in general enables to suggest that carbacetam does not produce a significant effect on emotional level of rats with Alzheimer's disease under the experimental conditions. The results obtained indicate a moderate activating effect of the modulator of GABA receptors on the emotional control system.

Considering the fact that one of the main signs of Alzheimer's disease is cognitive function, we have examined this disorder by means of CPAR test. The results of CPAR test showed that the control group of rats formed a stable reflex in response to painful simulation with electric current (Fig.6, 7). Thus, comparison of the latent period duration in rats from the control group before carbacetam introduction with the results obtained from the animals 24 hours after the first entrance of rats into the dark block determined increased interval of time in 2,8 times in mature rats and 2,1 times – in old ones. In the group of rats which got carbacetam during this period the indicator increased 1,2 times and 1,1 times respectively.

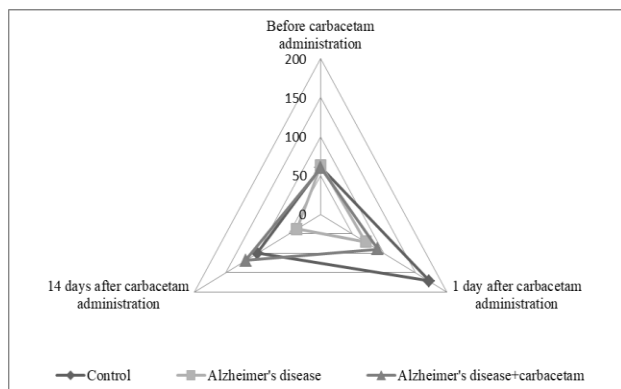


Fig.6. Effect of carbacetam on the latency period of entry into the dark compartment of mature male rats with Alzheimer's disease in the CPAR, $M \pm m$

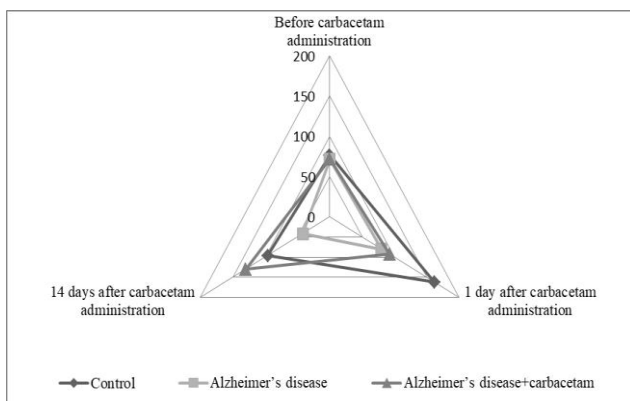


Fig.7. Effect of carbacetam on the latency period of entry into the dark compartment of old male rats with Alzheimer's disease in the CPAR, $M \pm m$

We analyzed the duration of the latent period on the 14th day after carbacetam introduction. It should be noted that in comparison with the control group, this indicator 2,6 times decreased in mature rats with Alzheimer's disease and 2,4 times in old rats. At the same time, the animals which received carbacetam presented its 3,1 time increase as compared to the groups of experimental pathology. Therefore, we can suggest memory deterioration in rats with Alzheimer's disease and its improvement after GABA receptor modulation.

Thus, during our studies we found that carbacetam produces a positive effect upon the indicators of motor, orientation-learning activity, emotional reactions and vegetative behavior of rats with Alzheimer's disease of different ages. It provides the basis for suggesting that GABA receptors play a specific role in the mechanisms of adaptation, cognitive activity, and memory. At the same time, we should admit that old rats with Alzheimer's disease presented marked changes in their behavior. The results of our study can be explained by scientific information available that age changes depend on certain neuron subpopulations and their synaptic contacts [12, 13]. A delicate balance between excitatory and inhibitory circuits is fundamental to neuroplasticity and all the aspects of brain function. Age changes in GABA signals can disturb this balance and change susceptibility to diseases, which we observe in our studies [14, 15].

The results obtained in our experiments indicating the available activating effect on locomotion and increased motor activity can be explained by a reduced level of stress and anxiety in experimental animals. It is indicative of anxiolytic properties of carbacetam due to the effect on GABA receptors. The spatial-temporal activity of GABAergic interneurons of the hippocampus is known to be crucial for the regulation of the neuron network activity associated with memory [16]. It is responsible for the maintenance of the excitatory/inhibitory balance and synchronization of activity of several populations of pyramidal neurons in the hippocampus [17]. GABA is known to participate in the formation of learned fear. Certain scientific evidence indicates that GABA-ergic system takes part both, in the formation and consolidation of conditional fear stimuli. GABA activity might be associated with other cognitive processes, including working memory and inhibition of thoughts [18].

Thus, modulation of GABA receptors realized by carbacetam confirms the suggestion about their role in the mechanisms of adaptation, cognitive activity and memory in rats of different ages with experimental Alzheimer's disease.

Conclusions. 1. In old male rats with Alzheimer's disease, according to the «open field» and CPAR tests, changes in behavioral reactions were detected: an increase in the latent period of "immobility", a decrease in motor, orientation-exploratory activity; a reduction in the latent period of entry into the dark compartment, the violations of which are more pronounced than in sexually mature individuals.

2. Carbacetam, as a modulator of GABA receptors, reduces the duration of the latent period of "immobility",

increases motor, orientation-exploratory activity and does not change the frequency of vegetative reactions - fecal boluses and defecations, which indicates a decrease in neurological deficit and its integral indicators with better results in sexually mature rats compared to these old rodents.

Prospects for further research. The obtained data encourage further study of the impact of GABA receptor modulation on the condition of other organs, which may serve as a theoretical basis for identifying opportunities for correction and prevention of neurodegenerative processes.

References

1. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2024;20(5):3708-3821. DOI: 10.1002/alz.13809.
2. Miao J, Ma H, Yang Y, Liao Y, Lin C, Zheng J, et al. Microglia in Alzheimer's disease: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic potentials. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1201982. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1201982.
3. Kwakowsky A, Calvo-Flores Guzmán B, Govindpani K, Waldvogel HJ, Faull RL. Gamma-aminobutyric acid A receptors in Alzheimer's disease: highly localized remodeling of a complex and diverse signaling pathway. *Neural Regen Res.* 2018;13(8):1362-63. DOI: 10.4103/1673-5374.235240.
4. Jiménez-Balado J, Eich TS. GABAergic dysfunction, neural network hyperactivity and memory impairments in human aging and Alzheimer's disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2021;116:146-59. DOI: 10.1016/j.semcdb.2021.01.005.
5. Osse AML, Pandey RS, Wirt RA, Ortiz AA, Salazar A, Kimmich M, et al. Reduction in GABAB on glia induce Alzheimer's disease related changes. *Brain Behav Immun.* 2023;110:260-75. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.03.002.
6. Tinok AA, Karabay A, Jong J, Balta G, Akyürek EG. Effects of gamma-aminobutyric acid on working memory and attention: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover trial. *J Psychopharmacol.* 2023 Jun;37(6):554-65. DOI: 10.1177/02698811231161579.
7. Kmet OG, Ziablitsev SV, Filipets ND, Kmet TI, Slobodian XV. Carbacetam effect on behavioral reactions in experimental Alzheimer's disease. *Arch Med Biol.* 2019;54(1):124-29. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.1.17>
8. Kmet OG, Filipets ND, Kmet TI, Hrachova TI, Vepruk YM, Vlasova KV. Pharmacological correction of cognitive disorders in experimental neurodegeneration caused by 2 type diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology.* 2019;70(4):52-9. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.4.07>
9. Monarca RI, Silva RFB, Gabriel SI, Cerveira AM, von Merten S. The Presence of a Shelter in an Open Field Test Has Differential Effects on the Behavior and Stress Response of Two Mouse Species. *J Exp Zool A Ecol Integr Physiol.* 2025;343(4):480-92. DOI: 10.1002/jez.2904.
10. Sakimoto Y, Oo PM, Goshima M, Kanehisa I, Tsukada Y, Mitsushima D. Significance of GABAA Receptor for Cognitive Function and Hippocampal Pathology. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12456. DOI: 10.3390/ijms222212456.
11. Jie F, Yin G, Yang W, Yang M, Gao S, Lv J, et al. Stress in Regulation of GABA Amygdala System and Relevance to Neuropsychiatric Diseases. *Front Neurosci.* 2018;12:562. DOI: 10.3389/fnins.2018.00562.
12. Verduran M, Zimmer L. Hippocampal 5-HT1A receptor expression changes in prodromal stages of Alzheimer's disease: Beneficial or deleterious? *Neuropharmacology.* 2017;123:446-54. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.06.021.
13. Almutairi S, Sivadas A, Kwakowsky A. The Effect of Oral GABA on the Nervous System: Potential for Therapeutic Intervention. *Nutraceuticals.* 2024;4(2):241-59. <https://doi.org/10.3390/nutraceuticals4020015>
14. Jiménez-Balado J, Eich TS. GABAergic dysfunction, neural network hyperactivity and memory impairments in human aging and Alzheimer's disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2021;116:146-59. DOI: 10.1016/j.semcdb.2021.01.005.
15. Radulescu CI, Doostdar N, Zabouri N, Melgosa-Ecenarro L, Wang X, Sadeh S, et al. Age-related dysregulation of homeostatic control in neuronal microcircuits. *Nat Neurosci.* 2023;26:2158-70. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01451-z>
16. Jiménez-Balado J, Eich TS. GABAergic dysfunction, neural network hyperactivity and memory impairments in human aging and Alzheimer's disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2021;116:146-59. DOI: 10.1016/j.semcdb.2021.01.005.
17. Kim HR, Martina M. Bidirectional Regulation of GABAA Reversal Potential in the Adult Brain: Physiological and Pathological Implications. *Life.* 2024;14(1):143. DOI: 10.3390/life14010143.
18. Koyun AH, Talebi N, Werner A, Wendiggensen P, Kuntke P, Roessner V, et al. Interactions of catecholamines and GABA+ in cognitive control: Insights from EEG and 1H-MRS. *Neuroimage.* 2024;293:120619. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2024.120619.

Information about the authors:

Dreznal Ye.P. – Postgraduate Student of the Department of Pathological Physiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine <https://orcid.org/0009-0004-2141-1498>.

Kmet T.I. – Head of the Department of Hygiene and Ecology, Bukovinian State Medical University, MD, Professor, Chernivtsi, Ukraine <https://orcid.org/0000-0002-2850-9111>.

Відомості про авторів

Дрезналь Є.П. – аспірант кафедри патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна <https://orcid.org/0009-0004-2141-1498>.

Кметь Т.І. – завідувач кафедри гігієни та екології Буковинського державного медичного університету, професор, д-р мед. наук, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-2850-9111>.

*Надійшла до редакції 13.06.25 р.
Підписано до друку 27.06.2025 р.
© Є.П. Дрезналь, Т.І. Кметь, 2025*

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ЛІКУВАННЯ ЕКТРОПІОНУ НИЖНЬОЇ ПОВІКИ ЗА ДОПОМОГОЮ ПОЛІПРОПІЛЕНОВИХ СІТЧАСТИХ МАТЕРІАЛІВ

Р.Л. Валіхновський

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

Ключові слова: рубцевий ектропіон, реконструктивна хірургія, кантопексія, стабілізація повіки.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 80-90.

DOI: 10.24061/2413-0737.29.2.114.2025.14

E-mail:
r.valikhnovskyi@gmail.com



Резюме. Мета роботи – оцінка клінічної ефективності та безпечності застосування поліпропіленової сітки в комплексному хірургічному лікуванні рубцевого ектропіону нижньої повіки.

Матеріал і методи. У межах проспективного клінічного спостереження прооперовано 58-річну пацієнтку з посттравматичним рубцевим ектропіоном. Виконано комбіноване втручання: імплантація поліпропіленової сітки (80×20 мм), латеральна кантопексія, ревізія рубців. Застосовано інструментальні методи діагностики (ультразвукова томографія, КТ), біомеханічний контроль натягу імплантату (0,4 Н), а також стандартизоване динамічне спостереження до 6 місяців.

Результати дослідження. Показано зменшення горизонтальної діастазу з 2,1 мм до 0,3 мм, повне відновлення герметизації повіки та відсутність рецидиву. Імплантат успішно інтегрувався у фіброзно-васкуляризовану тканину без контурних дефектів чи ускладнень. Пацієнтка відзначила зникнення дискомфорту, покращення зорового сприйняття та задоволення результатом як з функціонального, так і з естетичного погляду. Отримані результати свідчать про високу ефективність та безпечність запропонованої методики. Поліпропіленова сітка забезпечує двовекторну стабілізацію повіки та може розглядатися як альтернатива традиційним трансплантаційним методам у складних випадках.

Висновки. Підкреслюють ефективність комплексного індивідуалізованого підходу та необхідність подальших досліджень для удосконалення лікувальних стратегій при складних формах ектропіону.

CLINICAL CASE OF TREATMENT OF LOWER EYELID ECTROPION USING POLYPROPYLENE MESH MATERIALS

R.L. Valikhnovskyi

Key words: cicatricial ectropion, reconstructive surgery, canthopexy, eyelid stabilisation.

Bukovinian Medical Herald. 2025.
V. 29, № 2 (114). P. 80-90.

Resume. The aim of the research to evaluate the clinical effectiveness and safety of using polypropylene mesh in the complex surgical treatment of cicatricial ectropion of the lower eyelid.

Materials and methods. As part of a prospective clinical observation, a 58-year-old patient with post-traumatic cicatricial ectropion was operated on. A combined intervention was performed: implantation of a polypropylene mesh (80×20 mm), lateral canthopexy, and scar revision. Instrumental diagnostic methods (ultrasound tomography, CT), biomechanical control of implant tension (0.4 N), as well as standardised dynamic observation for up to 6 months, were used.

Results of the study. The reduction of horizontal diastasis from 2.1 mm to 0.3 mm, complete restoration of eyelid sealing and absence of recurrence were shown. The implant was successfully integrated into the fibrovascularized tissue without contour defects or complications. The patient reported the disappearance of discomfort, improved visual perception, and satisfaction with the result from both functional and aesthetic perspectives. The results obtained indicate the high effectiveness and safety of the proposed technique. The polypropylene mesh provides two-vector stabilisation of the eyelid and can be considered an alternative to traditional transplantation methods in complex cases.

The findings highlight the effectiveness of a comprehensive individualised approach and the need for further research to improve treatment strategies for complex forms of ectropion.

Вступ. Ектропіон нижньої повіки є одним із найпоширеніших патологічних станів у офтальмології, що супроводжується виворотом повікового краю назовні та неповною герметизацією очного яблука, що призводить до експозиції кон'юнктивальної оболонки. Цей стан викликає значний дискомфорт у пацієнтів, зокрема подразнення, хронічну епіфору, фотофобію, а також підвищує ризик розвитку серйозних ускладнень, таких як кератит, ерозії рогівки та навіть втрата зору. Окрім фізіологічних ускладнень, ектропіон має виражений негативний вплив на якість життя хворих через порушення естетичного вигляду обличчя та пов'язані з цим психологічні проблеми (Reyad et al., 2022).

Латеральний тарзальний стрип (LTS) є однією з найчастіше застосовуваних класичних хірургічних методик корекції ектропіону нижньої повіки, яка зарекомендувала себе як високоефективна в лікуванні інволюційних та окремих форм паралітичного ектропіону (X. Hou et al. 2021, H. Lee et al. 2023)

У дослідженні W. Cho et al. (2024) показано, що комбіноване застосування поліпропіленової сітки та латеральної кантопексії забезпечує значне покращення функціонального стану повіки, зменшує ризик післяопераційних ускладнень і рецидивів, відкриваючи нові перспективи для лікування рубцевого ектропіону.

L. Sbitan et al. (2025) у своєму систематичному огляді проаналізували сучасні методики лікування порушень положення нижньої повіки, зокрема рубцевих форм ектропіону, і підкреслили важливість індивідуалізації хірургічного підходу та поєднання різних методів для досягнення оптимального результату. S.A. Nacaroglu et al. (2022) у своєму дослідженні з'ясували, що попри статистично значущі зміни морфометричних показників очної щілини після хірургії (зменшення MRD-2 та збільшення НРА), ці зміни не корелювали з клінічним успіхом втручання. Це свідчить про необхідність комплексної функціональної оцінки повіки під час планування оперативного лікування.

Мета дослідження – оцінка клінічної ефективності та безпечності застосування поліпропіленових сітчастих матеріалів у комплексному хірургічному лікуванні рубцевого ектропіону нижньої повіки на прикладі клінічного випадку.

Для досягнення цієї мети визначені такі основні завдання:

1. Провести детальну клінічну та інструментальну оцінку стану пацієнта з рубцевим ектропіоном.
2. Виконати комбіноване хірургічне втручання з імплантацією поліпропіленової сітки та латеральною кантопексією.
3. Проаналізувати функціональні та естетичні результати лікування у післяопераційному періоді.

Матеріал і методи. У цьому дослідженні розглянуто клінічний випадок лікування ектропіону нижньої повіки за допомогою поліпропіленових сітчастих матеріалів. У межах проспективного клінічного спостереження, проведеного у Valikhnovski

Surgery Institute (м. Київ, Україна), прооперовано 58-річну пацієнтку з вираженими рубцево-атрофічними змінами, що сформувалися внаслідок травми обличчя, отриманої в результаті дорожньо-транспортної пригоди.

Клінічна оцінка пацієнтки включала бімікроскопію очного яблука, вимірювання тесту Ширмера (10 мм), визначення горизонтальної діастазі нижньої повіки (2,1 мм) і snap-back-тест, що засвідчив втрату еластичності зв'язкового апарату. Для уточнення топометричних співвідношень між фіброзними структурами та орбітальним краєм застосовано високочастотну ультразвукографію та тонкошарову комп'ютерну томографію орбіт у корональній і сагітальній площинах. Візуалізація підтвердила інтактність тарзальної пластинки, проте виявила значний фіброз м'яких тканин у ділянці підочнояблужного краю з вираженим нижнім вектором тракції.

Операція виконувалася під внутрішньовенним потенційно контрольованим наркозом у поєднанні з місцевою інфільтраційною анестезією 0,5% бупівакаїном з адреналіном (1:200 000). Субциліарний доступ із латеральним продовженням дозволив виконати точне розшарування до поверхневої скроневої фасції, сформувати тунель та імплантувати поліпропіленову сітку розміром 80 × 20 мм. Сітка була зафіксована вузловими швами PDS 2-0 до тарзо-орбітальної перегородки медіально та безперервним швом Prolene 3-0 до скроневої фасції латерально з динамометричним контролем натягу (0,4 Н). Паралельно здійснено латеральну кантопексію через додатковий мікророзріз з підняттям зв'язки на 3 мм.

Післяопераційна оцінка включала клінічний огляд, фотодокументацію у стандартизованих умовах та інструментальні методи (флюоресцеїновий тест, УЗД-сканування). Динамічне спостереження тривало до 6 місяців та включало об'єктивні параметри (зменшення діастазі до 0,3 мм, відновлення прилягання до кон'юнктиви, нормалізацію тесту Норна, інтеграцію імплантату) та суб'єктивну оцінку пацієнтки (відсутність дискомфорту, покращення зорового комфорту). Середні значення порівнювались за допомогою t-тесту, тоді як для аналізу категоріальних змінних використовувався χ^2 -тест. Критичний рівень статистичної значущості приймався як $p < 0,05$.

Усі етапи дослідження відповідали чинним міжнародним етичним стандартам. Пацієнт підписав інформовану згоду, а протокол дослідження був схвалений Етичним комітетом Valikhnovski Surgery Institute.

Окрім емпіричних методів, у дослідженні використовувався теоретичний метод, який полягав у системному огляді, аналізі та узагальненні сучасної наукової літератури щодо патогенезу, діагностики та лікування ектропіону нижньої повіки. Цей підхід дозволив комплексно осмислити наявні клінічні стратегії, виявити актуальні тенденції і проблемні аспекти, що підкреслює важливість індивідуалізованого та комплексного лікування у

Оригінальні дослідження

складних випадках.

Результати дослідження та їх обговорення**Клінічна природа, діагностика та сучасні стратегії лікування ектропіону нижньої повіки.**

Найпоширенішим є інволюційний ектропіон, який спостерігається переважно в пацієнтів літнього віку і асоційований із горизонтальною слабкістю повіки та дезінсерцією ретракторів (Galatoire et al., 2011; Tao et al., 2025; Fernández Canga et al., 2020; Bashour, 2020). Паралітичний тип ектропіону формується внаслідок парезу чи паралічу лицевого нерва, найчастіше внаслідок паралічу Белла, тоді як механічний спричиняється екзогенними масами або набряком, що тягнуть повіку вниз. Вроджений ектропіон трапляється рідко, однак є складовою певних синдромів. Тарзальний ектропіон, що часто характеризується вираженим виворотом та кератинізацією кон'юнктиви, розглядається як особливо тяжка форма. Тести на визначення слабкості повіки (snap-back test, lid distraction test, lateral pinch and twist test) допомагають оцінити ступінь горизонтальної нестабільності (Kam et al., 2012). Для об'єктивізації тяжкості ектропіону застосовуються шкали, зокрема Ectropion Grading Scale (EGS) (Rubino et al., 2025).

Тактика лікування ектропіону нижньої повіки базується на етіологічному підході. Консервативна терапія може включати зволоження очної поверхні та тейпування повіки, однак у більшості випадків, особливо при значних анатомічних дефектах, потрібне хірургічне втручання. Основна мета хірургічної корекції полягає у відновленні анатомії повіки, забезпеченні її функціональної герметизації, відновленні дренажу слюзи та покращенні зовнішнього вигляду. Вибір техніки залежить від патофізіологічного механізму: горизонтальної слабкості, рубцювання передньої пластинки, дезінсерції ретракторів або паралічу.

Однією з найпоширеніших процедур є LTS, що забезпечує корекцію горизонтальної слабкості шляхом фіксації смужки тарзальної тканини до латерального краю орбіти (Koreský et al., 2022; Tao et al., 2025).

Для корекції медіального ектропіону застосовується методика медіального веретена або процедура "Lazy-T", які дозволяють скоригувати слабкість медіального кантика і виворіт слізної точки (Syed and Skorin, 2023; Hesse, 2011). У пацієнтів із комбінованим ураженням часто вдаються до поєднання медіальної корекції з LTS.

Кантопексія та кантопластика є ефективними процедурами для стабілізації положення повіки. Кантопексія менш інвазивна і застосовується як профілактичний захід, тоді як кантопластика передбачає реконструкцію латерального кута ока (Reyad et al., 2022). У випадках з рубцевими ураженнями застосовуються повношарові шкірні трансплантати, особливо FTSG, з донорських ділянок, таких як верхня повіка або постаурикулярна зона. За даними H.J. Kim et al. (2013) та A. Gómez (2024), ці методики демонструють високу приживлюваність і прийнятні естетичні результати. Незважаючи на

обмеження периферійного зору, ця методика є ефективною для захисту рогівки, особливо в поєднанні з LTS (Kwon et al., 2015). Серед сучасних мінімально інвазивних методів слід згадати використання філерів на основі гіалуронової кислоти та аутологічного жирового трансплантата, які забезпечують об'ємну підтримку повіки при легкому або помірному рубцевому ектропіоні (Garza et al., 2012; Tanwar et al., 2022).

Оптимальна терапевтична стратегія формується на основі оцінки переважаючого анатомічного дефекту, загального стану пацієнта та прогнозованих естетичних і функціональних результатів. Таке узагальнення дозволяє не лише стандартизувати вибір хірургічної тактики, але й забезпечити доказову основу для прийняття клінічного рішення (табл. 1).

Актуалізується тенденція до впровадження комбінованих хірургічних стратегій, які одночасно впливають на кілька патогенетичних механізмів розвитку ектропіону, що особливо важливо при рецидивних або тяжких формах патології.

Однією з таких комбінованих методик є суперотемпоральна транспозиція шкіри (STS), яка застосовується як додаткова процедура до латерального тарзального стріпа (LTS) або до процедури Біка (Tao et al., 2025). Ця методика розроблена для забезпечення додаткової стабільності повіки та зменшення натягу на шви задньої пластинки, що особливо актуально при тарзальних формах ектропіону, коли ізольоване горизонтальне укорочення є недостатнім (Rubino et al., 2025).

У випадках із вираженим рубцевим процесом особливу цінність становить поетапний підхід, який починається з докладної передопераційної оцінки ступеня тяжкості ураження та моделювання розрізів залежно від локалізації дефекту. Наступні етапи включають інтраопераційне вивільнення рубця, повторну переоцінку ситуації, виконання латеральної кантопластики або тарзального стріпа за потреби та закриття дефекту композитним клаптом або шкірним трансплантатом. Такий алгоритм дозволяє врахувати непередбачувані інтраопераційні зміни та адаптувати об'єм втручання до конкретного випадку (Wang et al., 2025). Згідно з ретроспективним аналізом 26 пацієнтів, застосування цього підходу дало змогу досягти значного зниження вираженості ектропіону, полегшення симптомів та рівня задоволеності на рівні 92.3%, без випадків раннього некрозу клаптів. Частота ускладнень та рецидивів залишалася низькою.

Загалом комбіновані хірургічні підходи дедалі більше позиціонуються як стратегія вибору для складних випадків, адже вони дозволяють впливати на різні елементи патогенезу ектропіону, а не обмежуються корекцією лише одного компонента, наприклад, горизонтальної слабкості.

Паралельно з цим у клінічну практику впроваджуються нехірургічні або малоінвазивні техніки, що знаходять застосування переважно при легких або помірних формах ектропіону, а також у пацієнтів із високими хірургічними ризиками або

Таблиця 1

Огляд стандартних хірургічних методик корекції ектропіону нижньої повіки (дані 2020-2025 рр.)

Методика	Основне показання	Короткий опис	Повідомлена ефективність (%)	Ключові ускладнення/обмеження (2020-2025)
Латеральний тарзальний стрип (LTS)	Інволюційна слабкість	Формування та фіксація латерального тарзального стрипа до окістя	~95%	Тимчасові: біль, набряк, епіфора. Рідко: гранульома, інфекція (залежить від шва). Рецидив можливий
Процедура Біка	Інволюційна слабкість	Латеральна клиноподібна резекція	Висока (в комбінації)	Потенційна деформація кантального кута
Медіальне веретено	Медіальний ектропіон/ виворіт слізної точки	Ромбоподібна ексцизія кон'юнктиви/ ретракторів медіально	Висока (в комбінації з LTS)	Зазвичай виконується в комбінації
Кантопластика/ Кантопексія	Слабкість кантуса, профілактика	Хірургічна стабілізація латерального/ медіального кантуса	Ефективна для стабілізації	Залежить від конкретної техніки
Повношаровий шкірний трансплантат (FTSG)	Рубцевий ектропіон (дефіцит передньої пластинки)	Пересадка шкіри з донорської ділянки (напр., верхня повіка)	Висока приживлюваність (~100%)	Контрактура (нижча за STSG), ускладнення донорської ділянки, залишковий ектропіон, зміни вигляду з часом
Місцеві клапті	Рубцевий ектропіон, реконструкція	Переміщення васкуляризованих тканин (напр., клапоть Тріп'є)	Хороша відповідність тканин	Потенційний некроз (рідко), ускладнення донорської ділянки, можлива етапність
Підтяжка середньої зони обличчя	Ектропіон з птозом середньої зони, складні випадки	Підняття та фіксація тканин щоки	Висока ефективність у складних випадках	Рецидив можливий, ризик кровотечі (SOOF)
Тарзорафія	Важка експозиція, паралітичний ектропіон	Часткове зшивання повік	Ефективна для захисту рогівки	Обмеження поля зору, косметичні недоліки

Джерело: складено автором на основі A. Ghias and S.E. Bevans (2023), M. Moledina (2024), B.K. Tao et al. (2025).

низькою готовністю до оперативного втручання. Так, філери на основі гіалуронової кислоти (ГК) вводяться пресептально або підшкірно під війковий край з метою надання додаткового об'єму, підтримки тканин та стимуляції неоклагенезу через механічне розтягнення (Baek et al., 2018, Mitchell et al., 2018, L.K. Veloso et al.(2023, Diaspro and Sito, 2020).

Ще одним напрямом мінімально інвазивної корекції ектропіону є використання аутологічного жирового трансплантата (Autologous Fat Grafting, AFG). Цей метод базується на ін'єкції очищеного жиру пацієнта, збагаченого стовбуровими клітинами жирової тканини (ASCs), у зону нижньої повіки з метою відновлення об'єму, пом'якшення рубців і покращення трофіки тканин (Tanwar et al., 2022, Lupo

et al., 2016; Yang et al., 2021, Lee et al., 2022).

Додаткові методи, зокрема неаблятивне фракційне лазерне шліфування, внутрішньорубцеві ін'єкції стероїдів, масаж рубців та застосування силіконового гелю, розглядаються як допоміжні заходи для лікування гіпертрофічних або келоїдних змін, сприяючи дозріванню рубцевої тканини.

Таким чином, спектр сучасних хірургічних та нехірургічних методів лікування ектропіону постійно розширюється. Для узагальнення інформації доцільним є представлення порівняльного аналізу новітніх інноваційних підходів з оцінкою їх клінічної ефективності, новизни та обмежень, що наведено у таблиці 2.

Оригінальні дослідження

Таблиця 2

Огляд сучасних інновацій в хірургії ектропіону нижньої повіки (дані 2020-2025 рр.)

Інновація/ Методика	Основне показання/ Застосування	Короткий опис новизни	Повідомлені результати/ Успішність (%)	Ключові переваги/ Обмеження (2020- 2025)
Суперотемпоральна транспозиція шкіри (STS)	Важкий, рецидивний, тарзальний ектропіон	Ад'ювантний клапоть передньої пластинки для посилення LTS/Біка	Задовільні (пілот, 1-6 міс.)	Посилена стабільність. Більше рубцювання, потрібні довгострокові дані
3-етапна комбінована методика	Інволюційний ектропіон	Поєднує скорочення, вивільнення шкіри, міокутанний клапоть	93.2%	Комплексна корекція. Обмежена серія випадків
Поетапний підхід (рубцевий)	Рубцевий ектропіон	Структурований алгоритм з інтраопераційною переоцінкою	Висока задоволеність (92.3%)	Адаптивність до складних випадків. Залежить від досвіду хірурга
Філери ГК	Легкий-помірний рубцевий ектропіон, нехірургічні кандидати	Ін'єкції для об'єму/підтримки, потенційна стимуляція колагену	Змінна, покращення симптомів	Мінімально інвазивний, оборотний. Тимчасовий ефект, вища частота рецидивів порівняно з хірургією
Аутологічний жировий трансплантат (AFG)	Легкий-помірний рубцевий ектропіон, рубці, об'єм	Ін'єкції власного жиру для об'єму та регенерації (ASCs)	Покращення рубців/ектропіону (пілот)	Біосумісний, регенеративний потенціал. Непередбачувана резорбція, потрібні довгострокові дані
Модифікації LTS	Інволюційний ектропіон	Зміни в техніці швів, комбінації	Висока успішність, низький рецидив	Потенційно кращі результати порівняно зі стандартною LTS
Лазерне шліфування (неаблятивне)	Рубцевий ектропіон	Стимуляція ремоделювання колагену	Допоміжний метод	Обмежені дані щодо ефективності як самостійного лікування

Джерело: складено автором на основі V. Tanwar et al. (2022), P. Bhoutekar and R. Winters (2023), K. Eftekhari (2025).

Завершуючи аналіз, варто підкреслити, що успішне лікування ектропіону нижньої повіки залежить не лише від правильного вибору хірургічної техніки, а й від комплексної діагностики, точного визначення домінуючого патофізіологічного механізму, а також індивідуального планування втручання. Новітні методики, зокрема комбіновані та мінімально інвазивні, відкривають нові можливості для безпечного й ефективного лікування, особливо в

складних або рецидивних випадках, однак потребують подальших досліджень для підтвердження їх довгострокової ефективності.

Клінічний випадок реконструкції нижньої повіки при рубцевому ектропіоні з використанням поліпропіленової сітки.

Важливим компонентом оцінки ефективності новітніх хірургічних стратегій є документальне обґрунтування на основі клінічних кейсів. Пацієнтка

58 років звернулася до клініки із вираженим ектропіоном лівої нижньої повіки рубцево-атрофічного генезу. В анамнезі наявне опікове ушкодження обличчя у дитячому віці, після якого сформувалися дисеміновані гіпопигментовані й фіброзно ущільнені рубці середньої та нижньої третини лица, особливо в ділянці щоки. Це зумовило поступове порушення нормальної підтримки нижньої повіки, її відтягування назовні та вниз, а також хронічне подразнення бульбарної кон'юнктиви, світлобоязнь, слюзотечу, епізоди поверхневої кератопатії й погіршення якості зору ввечері через рефлекторний блефароспазм (рис. 1).



Рис. 1. Фото до хірургічного реконструктивного лікування пацієнтки
Джерело: складено автором.

Під час біомікроскопії виявлено ознаки помірної епітелопатії у паралімбальній зоні, а результат тесту Ширмера становив 10 мм, що відповідає нижній межі фізіологічної норми, однак потребує спостереження в умовах порушеної повікової герметизації. Горизонтальна діастаза повіки становила 2,1 мм, що перевищує допустимі анатомічні межі, а негативний результат snar-back-тесту підтвердив істотне зниження еластичності зв'язкового апарату. Важливо зазначити, що клінічний огляд виявив грубі шкірні рубці, які тісно фіксувались до скроневої фасції та спричиняли нижній вектор тракції, що додатково посилював ступінь вивороту та провокував вторинні трофічні зміни кон'юнктиви і війкового краю.

Для топометричної оцінки анатомічних співвідношень між рубцевими масивами і краєм орбіти, а також для визначення ступеня вертикального дефіциту тканин було застосовано височастотну ультрасонографію та тонкошарову комп'ютерну томографію орбіт у корональній і сагітальній проєкціях. Отримані зображення підтвердили цілісність тарзальної пластинки, проте засвідчили наявність вираженого фіброзу м'яких тканин у проєкції підочномкового краю, що створювало направлений донизу тракційний компонент. При цьому скронева край орбіти залишався інтактним, що дозволяло використати його як стабільну точку для фіксації латерального кінця алопластичного каркасу. На основі клініко-візуалізаційних даних мультидисциплінарна команда сформувала план втручання, який включав імплантацію

поліпропіленової сітки як замітника глибокої опорної структури, латеральну кантопексію та обмежену резекцію атрофічної шкіри з ревізією рубцевих тяжів. Важливим завданням було забезпечення горизонтальної та вертикальної стабілізації нижньої повіки без створення надлишкового натягу або ризику гіперкорекції.

Операцію виконано під внутрішньовенним потенційно керованим наркозом у поєднанні з місцевою інфільтраційною анестезією 0,5% розчином бупівакаїну з адреналіном у співвідношенні 1:200 000. Розріз здійснено за субциліарною методикою на відстані 5 мм нижче війкового краю з подовженням у латеральному напрямку відповідно до природної шкірної складки. Після розшарування тканин до рівня поверхневої жирової клітковини щоки проведено делікатну мобілізацію рубцевих зрощень і сформовано тунель у площині між підшкірною жировою тканиною та скроневою фасцією. У підготовлений простір заведено поліпропіленову сітку розміром 80 × 20 мм, яка попередньо була адаптована із врахуванням 10% технологічного надлишку для компенсації можливої усадки після інтеграції. Медіальний край клаптя зафіксували двома вузловими швами PDS 2-0 до тарзо-орбітальної перегородки, наближаючи лінію натягу до осі механічної слабкості. Латеральний край прикріпили безперервним швом Prolene 3-0 до щільної поверхні скроневої фасції на відстані 25 мм від кантального кута, при цьому рівень натягу був стандартизований динамометрично до 0,4 Н, що дозволило уникнути надмірного впливу та забезпечити відтворювану біомеханічну підтримку.

Паралельно через додатковий мікророзріз у зоні природної латеральної зморшки виконано кантопексію із підняттям латеральної зв'язки на 3 мм вище початкової позиції з її фіксацією вузловим швом Ethibond 2-0 до внутрішньої поверхні латерального орбітального краю. Таким чином, відновлено горизонтальний опорний вектор повіки. Після досягнення адекватного гемостазу шкірний розріз закрито безперервним дермально-епідермальним швом Prolene 6-0, який видалено на п'ятий день після операції. Загальна тривалість втручання становила 52 хвилини, а інтраопераційна крововтрата не перевищила 15 мл.

У найближчому післяопераційному періоді, протягом перших двох діб, у пацієнтки відзначалися помірний набряк і гіперемія повіки, які ефективно коригувалися холодними компресами та короткотривалим курсом системних нестероїдних протизапальних препаратів. Протягом доби після втручання проводилася профілактика інфекційних ускладнень за допомогою парентерального введення цефуроксиму, а також місцева терапія офлоксацином 0,3% у вигляді крапель чотири рази на добу протягом семи днів. Додатково використовувалася мазь із декспантенолом, яку наносили двічі на добу на шовну лінію до завершення епітелізації.

На сьомий день контрольне обстеження засвідчило повне зрощення країв рани первинним натягом,

Оригінальні дослідження

зменшення набряку на понад 70% порівняно з першим днем після втручання та щільне прилягання нижньої повіки до бульбарної кон'юнктиви. Діастаза зменшилась до 0,3 мм, а тест відтягування став негативним, що вказувало на відновлення пружних властивостей повікового апарату. Пальпаторно сітка не визначалася, що підтверджувало відсутність контурного дефекту. Через 30 днів шкірні рубці набули перламутрового забарвлення та гармонійно інтегрувалися в прилеглу тканину. Суб'єктивно пацієнтка зазначала зникнення симптомів дискомфорту, повну відсутність слъзотечі та нормалізацію зволоження рогівки.

На 90-й день після операції проведено контрольне ультразвукове дослідження, яке не виявило наявності сером чи кіст. Імплантована поліпропіленова сітка виглядала як лінійна структура середньої ехогенності без акустичних тіней, що свідчило про її успішну інтеграцію в новоутворену фіброзно-васкуляризовану тканину. Через шість місяців фотодокументація, виконана в стандартизованих умовах, засвідчила стабільність досягнутого ефекту, симетричне положення повіки відносно контралатерального боку, чітку лінію "canthal tilt" та повну відсутність рецидивів ектропіону навіть при активних мімічних рухах (рис.2). У пацієнтки не виявлено жодних ознак повторного утворення рубцевих тяжів. Під час пальпебрального тесту з відтягуванням нижньої повіки на 3 мм спостерігалось її негайне повернення в анатомічне положення без затримки, що підтверджувало ефективне відновлення еластично-фасціального каркасу.



Рис. 2. Фото після хірургічного реконструктивного лікування пацієнтки
Джерело: складено автором.

Підсумовуючи клінічні спостереження, слід зазначити, що застосована техніка поліпропіленової алопластики в поєднанні з латеральною кантопексією та цілеспрямованою ревізією рубцевих тяжів забезпечує одночасне усунення двох головних патофізіологічних чинників формування ектропіону – вертикального дефіциту підтримки та горизонтальної розтягнутості. Поліпропіленова сітка, завдяки своїй інертності, великопористій архітектурі та оптимальному модулю пружності, створює міцний внутрішній каркас, що поступово заміщується зрілою сполучною тканиною без надмірного фіброзу, а мінімальний, точно контрольований натяг при фіксації

до скроневої фасції усуває ризик гіперкорекції та не викликає додаткових трофічних порушень шкіри. Саме ця комбінація факторів, підтверджена об'єктивними біомеханічними й морфологічними показниками, забезпечує довгострокову стабільність результату, відсутність рецидиву та високу задоволеність пацієнтки, що дозволяє рекомендувати метод як ефективну альтернативу традиційним автотрансплантаційним чи хрящовим технікам у складних випадках рубцевого ектропіону.

Порівняльний аналіз, обговорення та суперечливі питання.

Аналіз наукових джерел за 2020-2025 рр. свідчить про еволюцію хірургічних підходів до лікування ектропіону нижньої повіки: збереження класичних технік супроводжується впровадженням інноваційних стратегій і матеріалів. Найбільшу клінічну стабільність при інволюційних формах демонструє латеральна тарзальна стабілізація (LTS), яка, згідно з A. Diaspro and G. Sito (2020), залишається золотим стандартом корекції горизонтальної слабкості. Водночас її ефективність значною мірою знижується при супутньому вертикальному дефіциті тканин або рубцевих змінах.

Комбіновані втручання, такі як LTS з плікацією ретракторів або з медіальним веретенем, знаходять застосування при складних випадках ектропіону, де необхідна мультифакторна корекція (Al-Mujaini et al., 2023). Особливої уваги заслуговують техніки, спрямовані на відновлення вертикальної підтримки повіки. У цьому контексті підтяжка середньої зони обличчя, як додатковий етап лікування, виявилася ефективною при середньощочковому птозі, що супроводжує рубцеві чи інволюційні форми (Weinberg, 2013; Zhang et al., 2023).

Повношарові шкірні трансплантати (FTSG) широко використовуються для подовження передньої пластинки, зокрема в умовах дефіциту тканин після опікових або посттравматичних ушкоджень. Як зазначають I. Mol and D. Paridaens (2019), їх поєднання з кантопластиком дає позитивні результати навіть у складних клінічних випадках. З іншого боку, частковошарові трансплантати мають нижчу ефективність через вищу частоту контрактур.

Інноваційні підходи спрямовані на адаптацію класичних технік до складних ситуацій. Так, STS, запропонована як доповнення до LTS, забезпечує посилення латеральної підтримки повіки, хоча супроводжується ризиком післяопераційного рубцювання (Arouakone et al., 2025). Подібну цінність має і триетапна комбінована методика реконструкції повіки, яка інтегрує латеральну резекцію, вивільнення шкіри та переміщення міокутанного клаптя (Miotti et al., 2023).

Посттравматичні форми ектропіону потребують персоналізованого підходу, що враховує структуру рубцевої тканини та зони тракції. У цьому контексті ефективним виявилось використання дермального трансплантата (Vishwanath et al., 2024), а також впровадження синтетичних матеріалів, як

поліпропіленова сітка, що створює стабільний внутрішній каркас, зокрема у випадках, коли класичні трансплантати неефективні.

Мінімально інвазивні підходи – гіалуринова кислота (ГК) та аутологічна жирова тканина (AFG) – привертають увагу як засоби тимчасової або додаткової корекції. R.M. Garza et al. (2012) першими запропонували використання ГК як філера у нижню повіку, підкреслюючи її тимчасовий ефект і простоту застосування. Проте клінічні дані свідчать про високу частоту рецидивів та можливі побічні ефекти, наприклад синці, набряк, ефект Тіндала (Diaspro and Sito, 2020).

AFG має значно вищий регенеративний потенціал, здатність пом'якшувати рубцеву тканину і відновлювати об'єм. Проте головним обмеженням залишається непередбачувана резорбція. Як вказує K. Eftekhari (2025), ефективність методу залежить від техніки забору, очищення та ін'єкції жирового матеріалу, а також від біологічних властивостей тканин реципієнта. A. Vasavada and B.S. Raggio (2023) додатково підкреслюють роль стовбурових клітин жирової тканини в модулюванні загоєння та рубцювання.

Ці малоінвазивні методи набули експериментального застосування навіть у ветеринарній хірургії: Y. Kim et al. (2020) демонстрували використання субдермального філера для корекції повікового положення у собак. Цей досвід підтверджує універсальність методу, однак не дає достатньої бази для широкого використання в офтальмохірургії людини без додаткових досліджень.

Принцип індивідуалізованого лікування підтримується сучасними аналітичними моделями. Наприклад, R. Selvaraj et al. (2021) акцентують на важливості морфотипу ектропіону для прогнозування результатів, тоді як J.D. Rossetto et al. (2019) деталізують роль медикаментозних та дерматологічних чинників у розвитку рубцевих форм. У цьому контексті S. Ortiz-Pérez (2021) обґрунтовує важливість мультидисциплінарного підходу, особливо в складних дерматохірургічних випадках нижньої повіки, коли ізольована офтальмологічна тактика виявляється недостатньою. Такий підхід передбачає участь не лише офтальмохірургів, а й дерматологів, пластичних хірургів, реабілітологів.

Попри розвиток технік, рецидиви залишаються актуальною проблемою. Основні причини – недооцінка вертикального тракційного компонента, залишкові рубцеві тяжі, слабкість м'язового апарату. Як зазначає Y. Wang et al. (2025), переоцінка невдалих випадків має враховувати помилки планування, неправильну фіксацію або недооцінку супутніх патологій. У ревізійних втручаннях можуть бути використані як STS, так і остеотомічна латеральна тарзопластика (Zhang et al., 2023).

Клінічна ефективність методик додатково ускладнюється так званим “фактором хірурга”, який характеризується суб'єктивною варіабельністю у виконанні техніки, що унеможливує пряме

порівняння результатів без урахування цього чинника (Reyad et al., 2022). Через це особливої актуальності набуває створення багатоцентрових реєстрів, а також потреба у проведенні проспективних РКД із тривалим терміном спостереження (не менше 1-2 років), які дозволять оцінити не лише короткострокову, але й довготривалу ефективність методів.

Галузь рухається у напрямку більш анатомічно точних і персоналізованих методів лікування, враховуючи складний багатофакторний характер ектропіону. Хоча класичні методики, зокрема LTS, залишаються основою лікування, зараз активно вивчаються додаткові процедури (STS, підтяжка середньої зони обличчя) та мінімально інвазивні методи (гіалуринова кислота, аутологічна жирова тканина) з метою подолання обмежень і покращення результатів, особливо при складних або рецидивних випадках. Водночас спостерігається суттєвий дефіцит якісних порівняльних досліджень, що ускладнює обґрунтований вибір методики. Майбутні наукові роботи мають зосередитись на рандомізованих контрольованих дослідженнях та тривалому спостереженні пацієнтів.

Лікування рубцевого та рецидивного ектропіону залишається особливо складним, часто вимагаючи комплексного підходу та застосування передових методик. Незважаючи на значний прогрес, хірургічні методи корекції нижньої повіки мають низку невирішених питань і потребують подальших досліджень для оптимізації клінічних результатів. У літературі постійно підкреслюється необхідність проведення більшої кількості проспективних рандомізованих контрольованих досліджень, які порівнюють різні хірургічні техніки (наприклад, LTS, модифіковану LTS, процедуру Біка, комбіновані втручання; а також порівняння трансплантації вільного шкірного клаптя з іншими методами чи порівняння хірургії з мінімально інвазивними процедурами). Це сприятиме формуванню більш надійних доказових рекомендацій.

Нагальна потреба існує у стандартизації показників оцінки результатів, впровадженні єдиних шкал та проведенні високоякісних РКД, що відображає прагнення галузі до об'єктивності та доказової медицини на тлі різноманіття технік та індивідуальних переваг хірургів. Особливо важливо проводити дослідження з тривалим періодом спостереження (понад 1-2 роки) для оцінки стійкості результатів, зокрема нових методик, таких як STS, філери гіалуринової кислоти та аутологічна жирова тканина, а також для вивчення механізмів рецидиву. Незважаючи на обнадійливі короткострокові результати нових методів, ключовим завданням лишається підтвердження їхньої довготривалої ефективності та здатності запобігати повторним випадкам.

Подальші дослідження мають допомогти краще визначити показання до застосування конкретних методик з урахуванням типу і тяжкості ектропіону, віку пацієнта, якості тканин та історії попередніх операцій. Розробка вдосконалених діагностичних

Оригінальні дослідження

інструментів і алгоритмів відбору пацієнтів сприятиме більш точному вибору методів лікування. Також важливим напрямом є вивчення способів підвищення довговічності та передбачуваності ефекту філерів (оптимальні фізико-хімічні властивості, техніки введення) та аутологічної жирової тканини (методи забору і обробки для покращення приживлюваності, роль адипоцитарних стовбурових клітин). Дослідження потенціалу адипоцитарних стовбурових клітин для регенерації тканин і модулювання рубцювання також має великий науковий інтерес.

Окрім того, актуальним є розвиток і оцінка нових матеріалів для спейсерів (крім традиційних, як-от тверде піднебіння, хрящ, дерма) для реконструкції задньої пластинки або підтримки при вираженій ретракції чи тяжкому ектропіоні, включно із синтетичними та резорбованими матеріалами. Важливе значення мають дослідження оптимальних методик і строків профілактики післяопераційного ектропіону, зокрема після нижньої блефаропластики чи видалення пухлин, а також ролі превентивної підтримки кантуса.

Висновки

Сучасні підходи до лікування ектропіону нижньої повіки повинні базуватись на усвідомленні його поліетіологічної природи та складної патофізіології. Ефективна терапія цього стану потребує системного, мультидисциплінарного підходу, що поєднує анатомічно обґрунтовану діагностику, індивідуалізовану оцінку морфотипу пацієнта та застосування хірургічних і мінімально інвазивних методик, адаптованих до клінічної ситуації.

На основі аналізу сучасної літератури та клінічного випадку підтверджено, що універсальною метою хірургічного лікування є відновлення як горизонтальної, так і вертикальної стабільності нижньої повіки. Це особливо важливо у складних випадках, коли ізольовані втручання не забезпечують достатнього функціонального чи естетичного результату. У таких ситуаціях комбіновані хірургічні стратегії, що включають латеральну кантопексію, підтяжку середньої зони обличчя, транспозицію тканин або імплантацію внутрішніх підтримувальних

структур, демонструють найбільшу ефективність і стабільність результатів.

Результати лікування пацієнтки з рубцевим ектропіоном, представлені у цьому дослідженні, підтверджують ефективність поєднання поліпропіленової сітки як двовекторного стабілізатора з латеральною кантопексією. Відзначено не лише анатомічне відновлення контурів повіки та зменшення діастази з 2,1 мм до 0,3 мм, але й повну герметизацію очного яблука, відсутність рецидиву протягом шести місяців спостереження, високий рівень естетичного задоволення та зникнення суб'єктивних симптомів, таких як слюзотеча, дискомфорт і світлобоязнь. Цей клінічний випадок ілюструє доцільність застосування алопластичних матеріалів як альтернативи традиційним трансплантатам у складних формах ектропіону.

Разом із тим, зростає інтерес до мінімально інвазивних методів, зокрема до ін'єкцій гіалуронової кислоти та аутологічної жирової тканини, які можуть бути використані у легших формах захворювання або в пацієнтів з високим хірургічним ризиком. Однак їхній клінічний ефект часто є тимчасовим, тому такі підходи потребують подальших досліджень щодо довготривалої безпечності та ефективності, особливо при повторних або змішаних типах деформацій.

Ключовим напрямом розвитку є стандартизація діагностичних шкал, впровадження об'єктивних інструментів оцінки результатів та проведення багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень. Це дозволить підвищити рівень доказовості клінічних рішень, створити уніфіковані протоколи лікування і забезпечити зіставність результатів між клініками різних країн. Таким чином, універсально доцільною є стратегія, що поєднує патогенетичне обґрунтування, індивідуальне моделювання втручання та міждисциплінарну експертизу. Такий підхід дає змогу досягати функціональної стабільності, мінімізувати ризик рецидиву, забезпечити естетичну цілісність і, найголовніше, суттєво покращити якість життя пацієнтів незалежно від географічної локалізації клінічного випадку.

References

1. Alghoul MS, Bricker JT. Repair of lower eyelid cicatricial entropion with midface lift, spacer graft, and drill hole canthoplasty. *Aesthet Surg J Open Forum*. 2020;3(1):045. DOI: 10.1093/asjof/ojaa045.
2. Al Mujaini AS, Ul Kadir SM, Maurya RP. Outcomes of combined procedures compared to various single techniques for involutional entropion. *Oman J Ophthalmol*. 2023;16(3):439-45. DOI: 10.4103/ojo.ojo_43_23.
3. Apouakone J, Fazaa E, Hajj L, Lipa G, Cassier S, Dunet E. Upper eyelid myocutaneous flap and external tarsorrhaphy, two combined minimally invasive techniques in the functional and cosmetic correction of cicatricial ectropion of the lower eyelid: an experience of two clinical cases follow in short term. *Mod Plast Surg*. 2025;15:21-31. DOI: 10.4236/mps.2025.151002.
4. Baek S, Chung JH, Yoon ES, Lee BI, Park SH. Algorithm for the management of ectropion through medial and lateral canthopexy. *Arch Plast Surg*. 2018;45(6):525-33. DOI: 10.5999/aps.2018.00836.
5. Biesman BS, Green JB, George R, Jacob C, Palm M, Jones DH, et al. A multicenter, randomized, evaluator blinded study to examine the safety and effectiveness of hyaluronic acid filler in the correction of infraorbital hollows. *Aesthet Surg J*. 2024;44(9):1001-13. DOI: 10.1093/asj/sjae073.
6. Cho W, Kim CG, Jang EA, Kim KN. Lateral tarsoplasty combined with a full thickness skin graft for managing severe lower eyelid ectropion following the subciliary approach for infra orbital rim fracture: a retrospective observational study. *Life (Basel)*. 2024;14(3):314. DOI: 10.3390/life14030314.
7. Clauss KD, Bineshfar N, Walsh HL, Johnson TE. Burn induced cicatricial eyelid retraction: a challenging case and review of

- management principles. *J Burn Care Res.* 2024;45(4):1076-9. DOI: 10.1093/jbcr/irae072.
8. Diaspro A, Sito G. Hyaluronic acid for lower eyelid and tear trough rejuvenation: review of the literature. *Plast Aesthet Res.* 2020;7:62. DOI: 10.20517/2347-9264.2020.143.
 9. Fernández Canga P, Varas Meis E, Castiñeiras González J, Prada García C, Rodríguez Prieto MÁ. Ectropion in dermatologic surgery: exploration and reconstruction techniques. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(3):229-35. DOI: 10.1016/j.ad.2019.06.004.
 10. Galatoire O, Basdekidou C, Langlois B, Jacomet PV. Managing cicatricial ectropion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(14):1566. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2352274>
 11. Garza RM, Lee GK, Press BH. Tarsal ectropion repair and lower blepharoplasty: a case report and review of literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012;65(2):249-51. DOI: 10.1016/j.bjps.2011.06.035.
 12. Hesse RJ. Medial ectropion repair of lower eyelids with a cicatricial component. *Ochsner J.* 2011;11(2):122-4. <https://www.ochsnerjournal.org/content/11/2/122>
 13. Hou X, Guo Y, Li S, Lin M, Jia R, Rokohl A, et al. Lateral tarsal strip procedure for involutional ectropion: a retrospective analysis of 85 cases and a comprehensive literature review. *Adv Ophthalmol Pract Res.* 2021;1(1):100004. DOI: 10.1016/j.aopr.2021.100004.
 14. Kam KY, Cole CJ, Bunce C, Watson MP, Kamal D, Olver JM. The lateral tarsal strip in ectropion surgery: is it effective when performed in isolation? *Eye (Lond).* 2012;26(6):827-32. DOI: 10.1038/eye.2012.34.
 15. Kim HJ, Hayek B, Nasser Q, Esmali B. Viability of full thickness skin grafts used for correction of cicatricial ectropion of lower eyelid in previously irradiated field in the periocular region. *Head Neck.* 2013;35(1):103-8. DOI: 10.1002/hed.22934.
 16. Kim Y, Kang S, Seo K. Hyaluronic acid subdermal filler for correction of lower eyelid entropion in a cat. *J Vet Clin Sci.* 2020;37(5):292-4. DOI: 10.17555/jvc.2020.10.37.5.292.
 17. Kopecký A, Rokohl AC, Wawer Matos PA, Němčanský J, Heindl LM. Cheek midface lifting with lateral canthoplasty for the repair of complex iatrogenic lower eyelid ectropion. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32(4):2085-92. DOI: 10.1177/11206721211039334.
 18. Kwon KY, Jang SY, Yoon JS. Long term outcome of combined lateral tarsal strip with temporal permanent tarsorrhaphy for correction of paralytic ectropion caused by facial nerve palsy. *J Craniofac Surg.* 2015;26(5):e409-12. DOI: 10.1097/SCS.0000000000001875.
 19. Lee H, Cha E, Baek S. Outcomes of lateral tarsal strip in conjunction with a minimal skin muscle excision underlying cauterization in Korean patients with involutional entropion. *Front Surg.* 2022;9:870751. DOI: 10.3389/fsurg.2022.870751.
 20. Lee H, Shin H, Kim J, Baek S. Clinical importance of the lateral tarsal strip procedure by a single experienced oculoplastic surgeon: 8 years of experience in a tertiary medical center (cross sectional study). *J Craniofac Surg.* 2023;34(7):2124-8. DOI: 10.1097/SCS.00000000000009576.
 21. Lupo F, Ioppolo L, Pino D, Meduri A, d'Alcontres FS, Colonna R, et al. Lipograft in cicatricial ectropion. *Ann Ital Chir.* 2016;87(5):466-69. <https://annaliitalianidichirurgia.it/index.php/aic/article/view/2377/2177>
 22. Miotti G, Zeppieri M, Pederzani G, Salati C, Parodi PC. Modern blepharoplasty: from bench to bedside. *World J Clin Cases.* 2023;11(8):1719-29. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i8.1719.
 23. Mitchell DA, Lyons AB, Moy RL. Correction of cicatricial and involutional lower eyelid ectropion with hyaluronic acid. *JAAD Case Rep.* 2018;4(7):628-30. <https://doi.org/10.1016/j.jdcrr.2018.04.014>
 24. Mol I, Paridaens D. Efficacy of lateral eyelid block excision with canthoplasty and full thickness skin grafting in lower eyelid cicatricial ectropion. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(4):e657-61. DOI: 10.1111/aos.13958.
 25. Moledina M, Ahmed I, Ranji A, Chipeta C, Caesar R, Malik A. Lateral tarsal strip procedure: comparison of absorbable sutures and non absorbable polypropylene suture. Does the suture type matter? *Eye (Lond).* 2024;38(4):752-6. DOI: 10.1038/s41433-023-02768-6.
 26. Nacaroglu SA, Karabulut GO, Cabuk KS, Fazil K, Taskapili M. The effect of lower eyelid malposition repair on palpebral fissure size changes. *Beyoglu Eye J.* 2022;7(2):109-14. DOI: 10.14744/bej.2022.75537.
 27. Ortiz Pérez S. Comment on "Ectropion in dermatologic surgery: exploration and reconstruction techniques". *Actas Dermosifiliográficas.* 2021;112(4):385-8. DOI: 10.1016/j.ad.2020.10.005.
 28. Park E, Lewis K, Alghoul MS. Comparison of efficacy and complications among various spacer grafts in the treatment of lower eyelid retraction: a systematic review. *Aesthet Surg J.* 2017;37(7):743-54. DOI: 10.1093/asj/sjx003.
 29. Reyad K, Abdelhalim M, Talal R. Revisiting lateral tarsal strip procedure for correction of late lower eyelid malposition following lower blepharoplasty. *Egypt J Plast Reconstr Surg.* 2022;46(1):15-9. <http://dx.doi.org/10.21608/ejprs.2022.220425>
 30. Rossetto JD, Gracitelli CPB, Osaki TH, Osaki MH. Diseases, conditions, and drugs associated with cicatricial ectropion. *Arq Bras Oftalmol.* 2019;82(4):345-53. DOI: 10.5935/0004-2749.20190068.
 31. Rubino C, Trignano E, Dore S, Pinna A, Tsatsaris N, Ziani F, et al. 3 Step combined technique for correction of involutional lower eyelid ectropion: a case series. *J Clin Med.* 2024;14(1):128. DOI: 10.3390/jcm14010128.
 32. Sbitan L, Tanous H, Jardak MN, Camargo CP. Towards optimal management of lower eyelid malpositions: a systematic review of treatment effectiveness and safety. *Clinics (Sao Paulo).* 2024;80:100547. DOI: 10.1016/j.clinsp.2024.100547.
 33. Selvaraj R, Krishnamoorthy S, Vaithianathan V. A study of the various etiologies and sequelae to ectropion and entropion. *TNOA J Ophthalmic Sci Res.* 2021;59(4):350-3. DOI: 10.4103/tjosr.tjosr_97_21.
 34. Tanwar V, Pushker N, Agrawal S, Bhari N, Bhatia S, Gupta S, et al. Autologous fat grafting for the correction of cicatricial ectropion. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2022;75(12):4496-512. DOI: 10.1016/j.bjps.2022.10.004.
 35. Tao BK, Dhivakaran T, Butt FR, Balas M, Hussain A, Nijhawan N, et al. Ectropion repair techniques and the role of adjunctive superotemporal skin transposition for tarsal ectropion. *J Clin Med.* 2025;14(3):827. DOI: 10.3390/jcm14030827.
 36. Veloso LK, Ferreira G, Marques JP, Meneghim RLFS, Galindo AF, Padovani CR, et al. Short term qualitative and quantitative analyses of preseptal injection of hyaluronic acid on the treatment of acquired lower eyelid cicatricial ectropion. *Arq Bras Oftalmol.* 2023;87(5):e20220245. DOI: 10.5935/0004-2749.2022-0245.
 37. Wang Y, Yang J, Yu S, Jin R, Gu C, Lu L. A stepwise approach to surgical decision making for lower eyelid ectropion: insights from a retrospective study. *Aesthet Surg J.* 2025;45(4):341-6. DOI: 10.1093/asj/sjae250.
 38. Yang F, Ji Z, Peng L, Fu T, Liu K, Dou W, et al. Efficacy, safety and complications of autologous fat grafting to the eyelids and

Оригінальні дослідження

periorbital area: a systematic review and meta analysis. PLoS One. 2021;16(4):02485-05. DOI: 10.1371/journal.pone.0248505.

39. Zhang L, Chen Y, Li Y, Li D. Restoration of the lateral canthus and stabilization of the lower eyelid after failed esthetic lateral canthoplasty. J Craniofac Surg. 2023;34(8):2257-60. DOI: 10.1097/SCS.00000000000009630.

Відомості про авторів

Валіхновський Р.Л. – докторант кафедри хірургії №1, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна. ORCID iD: orcid.org/0000-0002-6037-3752.

Information about the author

Valikhnovskyi R.L. – doctoral student of the Department of Surgery No. 1, Shupyk National Healthcare University, Kyiv, Ukraine. ORCID iD: orcid.org/0000-0002-6037-3752.

Надійшла до редакції 23.05.25 р.

Підписано до друку 27.06.2025 р.

© Р.Л. Валіхновський, 2025

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

О.С. Годованець

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: новонароджений, гіпоксія, гіпоксично-ішемічне ураження, вільнорадикальне окиснення, антиоксидантна система захисту.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 91-98.

DOI: 10.24061/2413-
0737.29.2.114.2025.15

E-mail:
godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua



Резюме. Баланс механізмів вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи захисту є важливою умовою адаптації організму при переході до нових умов існування після народження. Вплив гіпоксії за умов морфо-функціональної незрілості в передчасно народжених дітей (ПНД) є причиною розвитку порушень внутрішньоклітинного метаболізму, що спричиняє дисметаболічний дистрес-синдром, який є предиктором розвитку тяжких форм соматичної дисфункції в постнатальному періоді. Формування розладів фізичного, нервово-психічного розвитку, розвиток функціональної та хронічної патології у дітей у подальші роки життя є наслідком перенесеного гіпоксичного ураження організму після народження.

Мета дослідження – вивчити діагностичну цінність маркерів вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи захисту організму в передчасно народжених при перинатальній патології, за умов пологового стресу та гіпоксії, на основі дослідження пуповинної крові.

Матеріал і методи. Основну групу склали 38 дітей, народжених при терміні гестації 32-34 тижні, які мали клінічні прояви перинатальної патології тяжкого ступеня; групу порівняння склали 27 умовно здорових ПНД гестаційним віком при народженні від 35 до 37 тижнів, показники додаткових методів обстеження яких слугували контрольними для порівняння результатів новонароджених основної дослідної групи. Критеріями виключення були: термін гестації, вік дитини при народженні 37 повних тижнів і більше, маса тіла 2500 г і більше, наявність ознак внутрішньоутробної інфекції та природжених вад розвитку. Проаналізовано особливості адаптації дітей після народження і патологічні стани раннього неонатального періоду з урахуванням провідної симптоматики захворювань. Проаналізовано особливості адаптації дітей після народження і патологічні стани раннього неонатального періоду з урахуванням провідної симптоматики захворювань. Додаткові методи дослідження включали комплекс показників ВРО та АОСЗ, а саме: рівень малонового альдегіду та окиснювальної модифікації білків; рівень церулоплазміну, каталази, HS-груп, активність глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, глутатіон-S-трансферази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Обстеження проведено із дотриманням основних положень про права людини та біомедицину. Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням ліцензованих програм Statistica (StatSoft Inc., Version 7), Microsoft Excel (AtteStat, Version 12.5) та MedCalc Software (Version 16.1).

ANALYSIS OF OXIDATIVE STRESS INDICATORS IN PERINATAL PATHOLOGY IN PREMATURE INFANTS

O.S. Godovanets

Key words: newborn, hypoxia, hypoxic-ischaemic injury, free radical oxidation, antioxidant defense system.

Bukovinian Medical Herald. 2025.
V. 29, № 2 (114). P. 91-98.

Resume. The balance between free radical oxidation mechanisms and the antioxidant defense system is an important condition for the body's adaptation to new conditions of existence after birth. The effect of hypoxia in conditions of morpho-functional immaturity in premature babies (PB) is the cause of the development of intracellular metabolism disorders, which causes dysmetabolic distress – a syndrome that is a predictor of the development of severe forms of somatic dysfunction in the postnatal period. The formation of disorders of

Оригінальні дослідження

physical and neuropsychological development, as well as the development of functional and chronic pathology in children in later years of life, is a consequence of hypoxic damage to the body after birth.

The aim of the study was to investigate the diagnostic value of markers of free radical oxidation and the body's antioxidant defense system in premature infants with perinatal pathology under conditions of birth stress and hypoxia based on the study of umbilical cord blood.

Material and methods. The main group consisted of 38 children born at 32-34 weeks of gestation who had clinical manifestations of severe perinatal pathology; the comparison group consisted of 27 conditionally healthy PNDs with a gestational age at birth of 35 to 37 weeks, whose additional examination results served as controls for comparison with the results of the newborns in the main study group. The exclusion criteria were: gestational age of 37 full weeks or more at birth, body weight of 2500 g or more, signs of intrauterine infection and congenital malformations. The characteristics of children's adaptation after birth and pathological conditions of the early neonatal period were analysed, taking into account the leading symptoms of diseases. The characteristics of children's adaptation after birth and pathological conditions of the early neonatal period were analysed, taking into account the leading symptoms of diseases. Additional research methods included a set of indicators of VRO and AOSZ, namely: malondialdehyde and oxidative modification of proteins; ceruloplasmin, catalase, HS groups, glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione-S-transferase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. The examination was conducted in compliance with the basic provisions on human rights and biomedicine. Statistical processing of the obtained data was performed using licensed software Statistica (StatSoft Inc., Version 7), Microsoft Excel (AtteStat, Version 12.5) and MedCalc Software (Version 16.1).

Вступ. При переході від внутрішньоутробного до позаутробного існування, за умов пологового оксидативного стресу (ОС), в організмі новонароджених відбуваються складні метаболічні зміни, зокрема активація системи вільнорадикального окиснення (ВРО) та ланок антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) [1, 2, 3]. Упродовж декількох хвилин після народження парціальний тиск кисню (P_{aO_2}) за фізіологічних умов збільшується з 3,3 кПа (25–35 мм рт. ст.) до 10,5 кПа (80–90 мм рт. ст.). Цей процес відбувається зазвичай у доношених дітей приблизно за 5 хвилин, у недоношених - за 7-8 хвилин, що сприяє становленню самостійного дихання та перебудові кровообігу. Фізіологічно кисень відіграє ключову роль в енергозабезпеченні клітин та синтезі аденозинтрифосфату (АТФ) у ході процесів окиснювального фосфорилування. Дефіцит кисню є важливим фактором порушення функціонування та ушкодження клітин і тканин організму, саме тому гіпоксію розглядають як загальний енергетичний дистрес-синдром [4, 5, 6]. Патогенез гіпоксії багатогранний, характеризується складною динамікою, широким спектром поліорганичних і функціонально-метаболічних порушень на молекулярному, клітинному, органному та системному рівнях. Чисельні дані літератури свідчать про розвиток у дітей, внаслідок гіпоксичного ушкодження організму в перинатальному періоді, резидуальної неврогенної, психічної, соматичної та опорно-рухової недостатності у подальші роки життя [7, 8, 9, 10].

Збалансованість характеру взаємодії прооксидантних та антиоксидантних механізмів в організмі дитини, яка народжується, до певної міри визначає характер адаптації до умов позаутробного життя. Сучасні дані клініко-молекулярних досліджень свідчать, що ОС, поряд із механізмами ексайтотоксичності та запалення, є одним із провідних механізмів гіпоксичного ушкодження організму, що призводить до формування функціональної та хронічної патології у подальші роки життя [5, 6, 11]. Недостатня активність компонентів АОСЗ відіграє суттєву роль у формуванні клінічних проблем адаптації в недоношених дітей у ранньому неонатальному періоді. Саме це зумовлює доцільність проведення досліджень для виявлення критичного рівня показників, які супроводжують розвиток тяжких клінічних проявів перинатальної патології за умов морфофункціональної незрілості при передчасному народженні.

Для зниження частоти і тяжкості ускладнень, викликаних гіпоксією, актуальним є розробка та впровадження в практику неонатології методів ранньої діагностики дисбалансу системи ВРО та АОСЗ організму, порушення функціонування яких спричиняє зміни молекулярної організації і функції біологічних мембран, викликає недостатність мітохондріального окиснення. Структурна перебудова клітинних мембран може бути як ефективною ланкою регуляції адаптаційних процесів, так і елементом пошкодження при гіпоксії, за умов стресової ситуації [12, 13]. Механізм АОСЗ є одним з основних ланок загального адаптаційного синдрому, який сприяє сталості гомеостазу організму, за умов пологового

стресу, що може бути як фізіологічним явищем, так і спричиняти тяжкі форми перинатальної патології при передчасному народженні дітей [8,9]. Залишаються недостатньо вивченими аспекти впливу ОС на формування короткочасної та довготривалої адаптації організму за умов гіпоксії у передчасно народжених дітей.

Мета роботи – вивчити діагностичну цінність маркерів вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи захисту організму в передчасно народжених при перинатальній патології, за умов пологового стресу та гіпоксії, на основі дослідження пуповинної крові.

Матеріал і методи дослідження. Проведено порівняльну оцінку показників ВРО та АОСЗ організму у ПНД, які мали клінічні форми перинатальної патології. Основну групу склали 38 дітей, народжених при терміні гестації 32-34 тижні, які мали клінічні прояви перинатальної патології тяжкого ступеня; групу порівняння склали 27 умовно здорових ПНД, гестаційним віком при народженні від 35 до 37 тижнів, показники додаткових методів обстеження яких слугували контрольними для порівняння результатів новонароджених основної дослідної групи. Критеріями виключення були: термін гестації, вік дитини при народженні 37 повних тижнів і більше, маса тіла 2500 г і більше, наявність ознак внутрішньоутробної інфекції та природжених вад розвитку. Проаналізовано особливості адаптації дітей після народження і патологічні стани раннього неонатального періоду з урахуванням провідної симптоматики захворювань.

Маса тіла, у середньому, при народженні у дітей І групи становила ($1821,1 \pm 51,85$) г, довжина тіла – ($42,2 \pm 0,33$) см, обвід голови – ($29,7 \pm 0,26$) см, обвід грудної клітки – ($27,6 \pm 0,24$) см. Маса тіла, у середньому, при народженні у дітей II групи була ($2251,5 \pm 34,14$) г, довжина тіла – ($43,7 \pm 0,08$) см, обвід голови – ($29,8 \pm 0,20$) см та обвід грудної клітки – ($27,6 \pm 0,20$) см. Дослідження відповідності ознак морфофункціональної зрілості дітей гестаційного віку при народженні проводилися з використанням шкали Баллард та таблицями перцентилів. Для оцінки порушень адаптації та загального стану дітей використовувався метод клінічного обстеження новонароджених з урахуванням бальної оцінки за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилини життя. Клінічне спостереження за дітьми в неонатальному періоді проводилося згідно з діючими рекомендаціями міжнародних і національних протоколів. Перелік захворювань раннього неонатального періоду включав визначення клінічних діагнозів згідно з МКХ Х перегляду. У ході роботи вивчено характер соматичної та акушерської патології у матерів, а також особливості перебігу вагітності та пологів.

Дослідження показників ВРО включало визначення рівня МА в еритроцитах (Young I.S., 1991), який є кінцевим продуктом ПОЛ, та ступеня ОМБ у плазмі крові (Мещишен І.Ф., 1998). Стан АОСЗ оцінювали

шляхом визначення вмісту HS-груп (Мещишен І.Ф., 2002], рівня ЦП (КФ 1.16.3.1) (Бабенко Г.О., 1999), КТ (КФ 1.11.1.6) (Goth L., 1991), активності ГП (КФ 1.11.1.9), ГР (КФ 1.8.1.7) (Howard S.A., 1998), ГСТ (КФ 2.5.1.18) (Habig H.W., 1974) та Г6ФДГ (Alegre M., 1988). Дослідження виконані на базі профільних біохімічних лабораторій Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

Обстеження дітей проводилося із дотриманням основних положень Good Clinical Practice (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.) та схвалено Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (Протокол №1 від 21.09.2023 р.). На проведення досліджень отримана інформована згода батьків пацієнтів після роз'яснення мети і завдань дослідження.

Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням ліцензованих програм Statistica (StatSoft Inc., Version 7), Microsoft Excel (AtteStat, Version 12.5) та MedCalc Software (Version 16.1). Процедури, логіка та інтерпретація одержаних результатів аналізу базувалися на основних положеннях медичної та біологічної статистики. При нормальному розподілі величин (критерій Шапіро-Уїлка $> 0,05$) використані параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. До основної групи дослідження увійшли 38 новонароджених, гестаційним віком 32-34 тижні, які мали клінічні прояви перинатальної патології тяжкого ступеня; контрольну групу склали 27 умовно-здорових ПНД із терміном гестації при народженні від 35 до 37 тижнів. Оцінка стану дітей при народженні в основній групі засвідчила тяжкі порушення гострої неонатальної адаптації. Зокрема, за показниками середня оцінка за шкалою Апгар на 1-й хв була ($4,8 \pm 0,20$) балів, на 5-й хв – ($6,0 \pm 0,06$) балів, при цьому, з оцінкою за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя 4-6 балів народилося 27 дітей (71,1%), 8 дітей (21,1%) народилися з оцінкою 0-3 бали. Слід відзначити, що 9 дітей даної групи (23,7%) народилися із задовільною оцінкою за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя, але впродовж перших двох діб стан їх значно погіршився.

На першому тижні життя у всіх дітей основної групи спостереження були ознаки респіраторного дистрес-синдрому. Оцінка за шкалою Downes 1-3 бали була у 10 (26,3%) випадків, 4-7 балів – у 22 (57,9%) випадків, більше 7 балів – у 6 (15,8%) випадків. Прояви неонатальної жовтяниці виявлені в 17 дітей (44,7%)

Оригінальні дослідження

даної групи. У 4 дітей (10,5%) відзначалися ускладнення з розвитком клінічних ознак пневмонії. На фоні морфофункціональної незрілості (МФН) у всіх новонароджених основної групи виявлені ознаки дисфункції центральної нервової системи (ЦНС). Зокрема, у 16 (42,1%) дітей відзначалися прояви гіпоксично-ішемічного ураження (ГІУ) ЦНС, у 4 (10,5%) дітей – крововиливи, у 18 (47,4%) дітей виставлений діагноз неонатальної енцефалопатії (НЕ). При цьому, 25 (65,6%) новонароджених мали синдром церебрального пригнічення, 6 (15,8%) дітей – синдром церебральної збудливості, 5 (13,2%) дітей – синдром вегетативної дисфункції, у 4 (10,5%) дітей діагностовано судомний синдром.

Клінічний перебіг перинатальної патології в новонароджених основної групи характеризувався неврологічними розладами, зокрема: ступор – 14 (36,8%) випадків або кома – 10 (26,3%) випадків; відсутність або знижена реакція на огляд – відповідно у 18 (47,4%) та 20 (52,6%) випадків; відсутність крику – у 15 (39,5%) дітей; слабкий крик – у 23 (60,5%) дітей; значно виражена дистальна флексія – у 36 (94,7%) дітей, атонія – у 2 (5,3%) дітей. Відсутність смоктального рефлексу спостерігалась у 24 (63,2%) випадків, його значне послаблення – у 14 (36,8%) випадків; рефлекс Моро – у 17 (44,7%) випадків, рефлекс Робінсона – у 20 (52,6%) випадків; зниження або відсутність фотореакції – відповідно у 10 (26,3%) та у 4 (10,5%) дітей; у 12 (31,6%) новонароджених відзначено вертикальний ністагм, у 17 (44,7%) дітей – великорозмахистий тремор підборіддя та кінцівок. Тяжкі гемодинамічні розлади діагностовані у 26 (68,4%) випадків, дихальні розлади – у 37 (97,4%) випадків; порушення харчової толерантності – у 28 (73,7%) випадків.

Показники ранньої неонатальної адаптації після народження у дітей II групи були задовільними. Середня оцінка за шкалою Апгар на 1-й хв складала $(6,7 \pm 0,08)$ балів, на 5-й хв – $(7,1 \pm 0,09)$ балів. Новонароджені цієї групи не мали порушень адаптації в постнатальному періоді, знаходились на сумісному перебуванні з матір'ю та отримували виключно грудне вигодовування.

Збалансованість характеру взаємодії прооксидантних та антиоксидантних механізмів в організмі новонароджених визначає характер адаптації до умов позаутробного життя. ОС є одним із головних механізмів гіпоксичного ураження організму, що за умов неконтрольованого підвищення продукції вільних радикалів призводить до порушень внутрішньоклітинного обміну, спричиняючи деструкцію клітинних мембран [14, 15]. Знижена активність антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) відіграє значну роль при формуванні проблем адаптації у ПНД у постнатальному періоді. Обґрунтованим є проведення наукових досліджень для визначення критичного рівня, чутливості та специфічності маркерів порушень внутрішньоклітинного обміну, для покращення можливостей

діагностики субклінічних порушень та призначення відповідної терапевтичної корекції.

У ході досліджень вивчені особливості показників ВРО та АОСЗ у ПНД перинатальної патології порівняно з контрольною групою новонароджених, які мали задовільну адаптацію після народження. Клінічні прояви перинатальної патології, за умов пологового стресу, у новонароджених основної групи супроводжувалися значно більш високим рівнем МА у сироватці крові – відповідно $(28,04 \pm 0,41)$ мкмоль/л в основній групі та $(17,95 \pm 0,13)$ мкмоль/л у контрольній групі ($p < 0,0001$). Критичний рівень підвищення показника МА при тяжкому стані новонароджених складав $> 18,86$ мкмоль/л (AUC 0,933 при $< 0,0001$; 95% ДІ 0,933 - 1,000; ЧТ 100,00%, СП 100,00%). Рівень ОМБ у сироватці крові дітей основної групи складав $(1,33 \pm 0,04)$ Е/г білка при показнику контрольної групи – $(0,76 \pm 0,02)$ Е/г білка. Критичним рівнем ОМБ при тяжкому стані новонароджених було підвищення показника $> 0,94$ Е/г білка (AUC 0,933 при $< 0,0001$; 95% ДІ 0,933 - 1,000; ЧТ 100,00%, СП 100,00%).

За результатами досліджень, встановлена вірогідна зворотна кореляційна залежність між рівнем МА ($r = -0,78$, $p < 0,05$), інтенсивністю ОМБ та гестаційним віком дітей при народженні ($r = -0,62$, $p < 0,05$). Це засвідчує той факт, що при меншому гестаційному віку в новонароджених відзначається більш значна активація процесів ВРО, що супроводжується змінами білкового обміну. Відомо, що показник ОМБ є складовою багатьох ланок, які управляють процесами синтезу, окиснення білків та протеолітичною активністю. У механізмах внутрішньоклітинного вільнорадикального пошкодження визначальними вважаються реакції металокаталізуемого окиснення. Будь-яка система, що утворює пероксид водню і відновлює Fe^{3+} до Fe^{2+} або Cu^{2+} до Cu^{+} , може спричиняти вибірккову модифікацію білків, які мають металозв'язуючу ділянку. Процеси, які впливають на клітинний рівень H_2O_2 , Fe^{3+} та Cu^{2+} , також можуть бути факторами значних метаболічних порушень. Підвищена активація ланок ВРО в організмі, за умов гіпоксичного ураження, при передчасному народженні може бути причиною дестабілізації фосфоліпідного шару клітинних мембран [10-13].

Результати досліджень показали, що активація процесів ВРО в організмі новонароджених основної групи супроводжувалася недостатністю ланок АОСЗ. Порівняння отриманих даних з урахуванням створених груп спостереження представлені в таблиці.

Аналіз даних (табл.) засвідчив вірогідні відмінності між показниками АОСЗ у новонароджених груп порівняння. Вміст ЦП показав значне зниження показника порівняно в новонароджених основної групи з контрольною – відповідно $(24,80 \pm 0,40)$ та $(59,04 \pm 1,07)$ Е/г білка ($p < 0,0001$), що вказує на недостатність функціонування даного ферменту при тяжких порушеннях адаптації. За даними літератури, функцією ЦП відновлює супероксидні радикали в крові до кисню й води, тим самим захищаючи від

пошкодження фосфоліпідної структури клітинних мембран. Він задіяний у процесі окиснення серотоніну, катехоламінів, поліамінів, поліфенолів, перетворює Fe^{2+} у Fe^{3+} , виконує роль універсальної

зовнішньоклітинної пастки для ВР, є фактором нейроендокринної регуляції й природного захисту організму за умов гіпоксичного стресу [14, 15].

Таблиця

Особливості показників АОСЗ у ПНД при перинатальній патології порівняно з контрольною групою (M±m)

Показники	Групи порівняння	
	Основна група (n=38)	Контрольна група (n=25)
ЦП плазми, Е/г білка	24,80±0,40*	59,04±1,07
КТ плазми крові, Е/хв·г білка	1,94±0,11*	5,25±0,08
НС-групи плазми крові, мкмоль/г білка	0,84±0,05*	1,67±0,08
ГП еритроцитів, мкмоль/хв·Нв	82,25±0,38*	94,23±0,53
GST плазми, мкмоль/хв·мг білка	6,33±0,10*	4,93±0,05
ГР еритроцитів, мкмоль/хв·Нв	1,78±0,11*	3,46±0,06
Г6ФДГ еритроцитів, мкмоль/хв·Нв	4,91±0,06*	6,53±0,06

Примітка: * - вірогідні відмінності порівняно з контролем, $p < 0,0001$

Активність КТ у сироватці крові новонароджених основної групи також суттєво відрізнялася у дітей основної та контрольної групи, відповідно складаючи (1,94±0,11 та 5,25±0,08) Е/хв·г білка ($p < 0,0001$). КТ міститься переважно у пероксисомах клітин, є гемовмісним ферментом, задіяним у знешкодженні нерадикальної активної форми кисню H_2O_2 [15].

Найважливішою системою захисту організму від продуктів ВРО є система глутатіону і глутатіонзалежних ферментів. Глутатіон є редокс-системою, що захищає організм від токсичної дії пероксидів. Інтенсифікація ПОЛ в організмі за умов стресу спричиняє певний дефіцит глутатіону, що супроводжується окисненням білкових НС-груп [17]. У ході досліджень відзначено значне зниження рівня НС-груп плазми крові - відповідно (0,84±0,05 та 1,67±0,08) мкмоль/г білка ($p < 0,0001$) у новонароджених основної та контрольної групи спостереження. Дефіцит НС-груп у плазмі крові при тяжких формах перинатальної патології у ПНД підтверджує недостатній рівень активності системи глутатіону, що зумовлено зниженою продукцією за умов морфофункціональної незрілості організму, а також значним розпадом при надходженні великої кількості ВР [18].

Суттєву роль у захисті організму новонароджених від токсичної дії різноманітних пероксидів відіграють ферменти глутатіонові системи - ГП та GST. Основна частина ГП локалізована в цитозолі, інша - у мітохондріях. Зменшення рівня ГП супроводжується недостатньою стійкістю організму до окисного ушкодження, що є предиктором розвитку вільнорадикальних хвороб. Аналіз результатів дослідження показав значно знижену активність ГП у дітей основної групи порівняно з контрольною - відповідно (82,25±0,38 та 94,23±0,53) мкмоль/хв·Нв ($p < 0,0001$). Відзначаючи функціональну роль ГП у захисті організму за умов підвищеного ВРО, фермент вважається одним із найважливіших компонентів АОСЗ організму [19].

Ферментативна активність GST у плазмі крові новонароджених основної групи також була зниженою порівняно з показниками контрольної групи - відповідно (6,33±0,10 та 4,93±0,05) мкмоль/хв·мг білка ($p < 0,0001$). GST є ферментом, який міститься переважно у цитозолі клітин. Головною функцією GST є захист клітин від продуктів ПОЛ шляхом їх відновлення за рахунок приєднання до субстрату молекули глутатіону або нуклеофільного заміщення гідрофобних груп. GST вважається важливим компонентом АОСЗ при захисті організму від ендогенних метаболітів, які утворюються внаслідок ОС [17, 18].

Відновлення глутатіону відбувається шляхом окиснення глюкозо-6-фосфату та 6-фосфоглюконату в пентозно-фосфатному циклі, що, у свою чергу, забезпечує утворення НАДФН [19, 20]. У регенерації глутатіону задіяні також ферменти ГР та Г6ФД. За результатами досліджень, активності зазначених показників показали суттєві відмінності з урахуванням створених груп порівняння: рівень ГР еритроцитів при тяжкому стані новонароджених був (1,78±0,11) мкмоль/хв·Нв порівняно з контрольною групою - (3,46±0,06) мкмоль/хв·Нв ($p < 0,0001$); рівень Г6ФД відповідно (4,91±0,06 та 6,53±0,06) мкмоль/хв·Нв ($p < 0,0001$). Узагальнюючи отримані дані слід зауважити, що за умов гіпоксичного ушкодження у ПНД відзначається недостатність процесів репаративного біосинтезу в організмі, у тому числі за рахунок недостатності системи глутатіону та глутатіонзалежних ферментів.

Головним завданням аналізу панелі маркерів ВРО та АОСЗ при тяжких формах перинатальної патології у ПНД було створення скринінгової моделі з урахуванням чутливості, специфічності та прогностичної значущості показників ($p < 0,05$). Оцінка результатів проводилася з урахуванням значень довірчого інтервалу: 0,9 - 1 - відмінно, 0,8 - 0,9 - дуже добре; 0,7 - 0,8 - добре, 0,6-0,7 - середнє, 0,5 - 0,6 - незадовільно. Відповідно до сучасних концепцій,

Оригінальні дослідження

визначення діагностичної цінності показників, найвищий рівень біомаркера відносно гіпотези повинен мати ЧТ – 100,0 % та СП – 100,0 %. Результати аналізу показників ВРО та АОСЗ засвідчили значні зміни, що підтверджують особливості функціонування про- та антиоксидантних механізмів за умов гіпоксії та пологового стресу при передчасному народженні дітей, їх значущість для формування тяжкості перебігу перинатальної патології.

Для визначення селективних маркерів показників АОСЗ, які дозволили оптимізувати стратегію визначення недостатності ланок АОСЗ організму за умов гіпоксичного ураження у ПНД, проведено аналіз ROC-кривих, AUROC, а також показників чутливості та специфічності. Лабораторним підтвердженням тяжкого гіпоксичного ураження організму при перинатальній патології у ПНД визначено критичні рівні наступних показників ВРО та АОСЗ організму:

- підвищення рівня МА сироватки крові при пороговому значенні $>18,86$ мкмоль/л (AUC 0,933 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 100,00%);

- підвищення рівня ОМБ сироватки крові при пороговому значенні $> 0,94$ Е/г білка (AUC 0,933 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 100,00%);

- зниження рівня ЦП плазми при пороговому значенні $\leq 29,3$ Е/г білка (AUC 1,000 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 100,00%);

- зниження рівня КТ плазми крові при пороговому значенні $\leq 2,83$ Е/хв.г білка (AUC 1,000 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 100,00%);

- зменшення рівня HS-груп плазми крові при пороговому значенні $\leq 1,29$ мкмоль/г білка (AUC 0,913 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 84,00%);

- зменшення рівня ГП еритроцитів при пороговому значенні $\leq 85,4$ мкмоль/хв•Нв (AUC 1,000 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 100,00%);

- збільшення рівня ГСТ плазми при пороговому значенні $>5,18$ мкмоль/хв•мг білка (AUC 0,997 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 96,00%);

- зменшення рівня ГР еритроцитів при пороговому значенні $\leq 2,57$ мкмоль/хв•Нв (AUC 0,999 при $<0,0001$; ЧТ 96,43%, СП 96,00%);

- зменшення рівня Г6ФДГ еритроцитів при пороговому значенні $\leq 5,36$ мкмоль/хв•Нв (AUC 1,000 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 100,00%).

Таким чином, результати проведених досліджень засвідчили значні порушення прооксидантної та антиоксидантної системи захисту організму за умов гіпоксії та пологового стресу в ПНД, що підтверджує певні особливості обміну, починаючи з порушень внутрішньоклітинного рівня, що є предиктором високого ризику цитолізу. Це зумовлює доцільність обґрунтування відповідної корекції об'єму та напрямків терапевтичного втручання з використанням засобів, що сприятимуть підвищенню активності АОСЗ, для збереження структури і функції клітинних мембран, зменшення ризику апоптозу та некрозу. Це сприятиме запобіганню розвитку тяжких форм соматичної дисфункції у ПНД, за умов гіпоксичного ураження та пологового стресу.

Висновки

1. Недостатність ланок АОСЗ при підвищеній активності ВРО у ПНД зумовлює підвищену чутливість організму до негативної дії гіпоксії під час народження, зменшуючи можливості адаптації, за умов пологового стресу, що сприяє розвитку тяжких форм перинатальної патології.

2. Діагностичними маркерами дисбалансу ВРО та АОСЗ у новонароджених є підвищений рівень МА та ОМБ, зниження рівня ЦП КТ, HS-груп та активності ферментів ГП, ГСТ, Г6ФДГ та ГР.

3. Визначення порушень на рівні внутрішньоклітинного обміну спрямовано на діагностику соматичної дисфункції на доклінічному рівні, що дозволить обґрунтувати напрямки терапевтичної корекції для запобігання розвитку тяжких форм перинатальної патології.

Список літератури

1. Сарапук ІМ, Павлишин ГА, Боршевська-Корнацька МК, Кліщ ОВ. Проблеми виходжування передчасно народжених немовлят та можливості їх вирішення. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;1:23-3. DOI: 10.11603/24116-4944.2020.1.11479.
2. Disdier C, Stonestreet BS. Hypoxic-ischemic-related cerebrovascular changes and potential therapeutic strategies in the neonatal brain. J Neurosci Res. 2020;98(7):1468-84. DOI: 10.1002/jnr.24590.
3. Яблонь ОС, Бондаренко ТВ, Власенко ВО, Бедрій НМ, Шовкопляс НА. Ураження головного мозку у передчасно народжених дітей - пацієнтів відділення інтенсивної терапії новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2022;12(1):4-8. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.1.
4. Ohuma E, Moller A-B, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. Lancet. 2023;402(10409):1261-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00878-4.
5. Baburamani AA, Ek CJ, Walker DW, Castillo-Melendez M. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? Front Physiol. 2012;3:424. DOI: 10.3389/fphys.2012.00424.
6. Яблонь ОС, Саврун ТІ, Назарчук НМ, Сергета ДП, Холод ЛП, Дзема ІО. Особливості перебігу неонатального періоду у передчасно народжених дітей з масою тіла < 1500 г залежно від стану плаценти. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2):37-44. DOI: 10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.4.
7. Koehn LM, Chen X, Logsdon AF, Lim YP, Stonestreet BS. Novel Neuroprotective Agents to Treat Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Inter-Alpha Inhibitor Proteins. Int J Mol Sci. 2020;21(23):9193. DOI: 10.3390/ijms21239193.
8. Tipple TE, Ambalavanan N. Oxygen Toxicity in the Neonate: Thinking Beyond the Balance. Clin Perinatol. 2019;46(3):435-47. DOI: 10.1016/j.clp.2019.05.001.
9. Edwards AB, Anderton RS, Knuckey NW, Meloni BP. Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Neuroprotective Peptide

- Therapies: A Case for Cationic Arginine-Rich Peptides (CARPs). *Brain Sci.* 2018;8(8):147. DOI: 10.3390/brainsci8080147.
10. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:61-72. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035.
 11. Lembo C, Buonocore G, Perrone S. Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(11):1672. DOI: 10.3390/antiox10111672.
 12. Perrone S, Laschi E, Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:23-31. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.034.
 13. Vento M. Oxidative stress in the perinatal period. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:1. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.028.
 14. Lee JW, Davis JM. Future applications of antioxidants in premature infants. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(2):161-6. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3283423e51.
 15. Millar LJ, Shi L, Hoerder-Suabedissen A, Molnár Z. Neonatal Hypoxia Ischaemia: Mechanisms, Models, and Therapeutic Challenges. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:78. DOI: 10.3389/fncel.2017.00078.
 16. Wang Y, Wu Y, Li T, Wang X, Zhu C. Iron Metabolism and Brain Development in Premature Infants. *Front Physiol.* 2019;10:463. DOI: 10.3389/fphys.2019.00463.
 17. Moore TA, Ahmad IM, Zimmerman MC. Oxidative Stress and Preterm Birth: An Integrative Review. *Biol Res Nurs.* 2018;20(5):497-512. DOI: 10.1177/1099800418791028.
 18. Perrone S, Santacroce A, Longini M, Proietti F, Bazzini F, Buonocore G. The Free Radical Diseases of Prematurity: From Cellular Mechanisms to Bedside. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:7483062. DOI: 10.1155/2018/7483062.
 19. Reid GK, Berardinelli AJ, Ray L, Jackson AR, Neish AS, Hansen JM, et al. Timing of developmental reduction in epithelial glutathione redox potential is associated with increased epithelial proliferation in the immature murine intestine. *Pediatr Res.* 2017;82(2):362-69. DOI: 10.1038/pr.2017.49.
 20. Quispe RL, Jaramillo ML, Galant LS, Engel D, Dafre AL, Teixeira da Rocha JB, et al. Diphenyl diselenide protects neuronal cells against oxidative stress and mitochondrial dysfunction: Involvement of the glutathione-dependent antioxidant system. *Redox Biol.* 2019;20:118-29. DOI: 10.1016/j.redox.2018.09.014.

References

1. Sarapuk IM, Pavlyshyn HA, Borshevska-Kornatska MK, Klisch OV. Problemy vykhodzhuvannya peredchasno narodzhennykh nemovliat ta mozhlyvosti yikh vyryshennia [Problems of caring for premature babies and possible solutions]. *Aktual'ni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii.* 2020;1:23-30. DOI: 10.11603/24116-4944.2020.1.11479. (in Ukrainian).
2. Disdier C, Stonestreet BS. Hypoxic-ischemic-related cerebrovascular changes and potential therapeutic strategies in the neonatal brain. *J Neurosci Res.* 2020;98(7):1468-84. DOI: 10.1002/jnr.24590.
3. Yablon' OS, Bondarenko TV, Vlasenko VO, Bedrii NM, Shovkopliash NA. Urazhennia holovnoho mozku u peredchasno narodzhennykh ditei - patsientiv viddilennia intensyvnoi terapii novonarodzhennykh [Brain damage in premature infants - patients of the neonatal intensive care unit]. *Neonatalogiia, khirurgiia ta perynatal'na medytsyna.* 2022;12(1):4-8. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.1. (in Ukrainian).
4. Ohuma E, Moller A-B, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2023;402(10409):1261-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00878-4.
5. Baburamani AA, Ek CJ, Walker DW, Castillo-Melendez M. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? *Front Physiol.* 2012;3:424. DOI: 10.3389/fphys.2012.00424.
6. Yablon' OS, Savrun TI, Nazarchuk NM, Serheta DP, Kholod LP, Dzema IO. Osoblyvosti perebihu neonatal'noho periodu u peredchasno narodzhennykh ditei z masoiu tila < 1500 h zalezno vid stanu platsenty [Features of the neonatal period in premature babies with a body weight < 1500 g depending on the condition of the placenta]. *Neonatalogiia, khirurgiia ta perynatal'na medytsyna.* 2020;10(2):37-44. DOI: 10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.4. (in Ukrainian).
7. Koehn LM, Chen X, Logsdon AF, Lim YP, Stonestreet BS. Novel Neuroprotective Agents to Treat Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Inter-Alpha Inhibitor Proteins. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9193. DOI: 10.3390/ijms21239193.
8. Tiple TE, Ambalavanan N. Oxygen Toxicity in the Neonate: Thinking Beyond the Balance. *Clin Perinatol.* 2019;46(3):435-47. DOI: 10.1016/j.clp.2019.05.001.
9. Edwards AB, Anderton RS, Knuckey NW, Meloni BP. Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Neuroprotective Peptide Therapies: A Case for Cationic Arginine-Rich Peptides (CARPs). *Brain Sci.* 2018;8(8):147. DOI: 10.3390/brainsci8080147.
10. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:61-72. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035.
11. Lembo C, Buonocore G, Perrone S. Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(11):1672. DOI: 10.3390/antiox10111672.
12. Perrone S, Laschi E, Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:23-31. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.034.
13. Vento M. Oxidative stress in the perinatal period. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:1. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.028.
14. Lee JW, Davis JM. Future applications of antioxidants in premature infants. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(2):161-6. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3283423e51.
15. Millar LJ, Shi L, Hoerder-Suabedissen A, Molnár Z. Neonatal Hypoxia Ischaemia: Mechanisms, Models, and Therapeutic Challenges. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:78. DOI: 10.3389/fncel.2017.00078.
16. Wang Y, Wu Y, Li T, Wang X, Zhu C. Iron Metabolism and Brain Development in Premature Infants. *Front Physiol.* 2019;10:463. DOI: 10.3389/fphys.2019.00463.
17. Moore TA, Ahmad IM, Zimmerman MC. Oxidative Stress and Preterm Birth: An Integrative Review. *Biol Res Nurs.* 2018;20(5):497-512. DOI: 10.1177/1099800418791028.
18. Perrone S, Santacroce A, Longini M, Proietti F, Bazzini F, Buonocore G. The Free Radical Diseases of Prematurity: From Cellular Mechanisms to Bedside. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:7483062. DOI: 10.1155/2018/7483062.

Оригінальні дослідження

19. Reid GK, Berardinelli AJ, Ray L, Jackson AR, Neish AS, Hansen JM, et al. Timing of developmental reduction in epithelial glutathione redox potential is associated with increased epithelial proliferation in the immature murine intestine. *Pediatr Res.* 2017;82(2):362-69. DOI: 10.1038/pr.2017.49.
20. Quispe RL, Jaramillo ML, Galant LS, Engel D, Dafre AL, Teixeira da Rocha JB, et al. Diphenyl diselenide protects neuronal cells against oxidative stress and mitochondrial dysfunction: Involvement of the glutathione-dependent antioxidant system. *Redox Biol.* 2019;20:118-29. DOI: 10.1016/j.redox.2018.09.014.

Відомості про автора

Годованець Олексій Сергійович – канд. мед. наук, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1474-7642>. ResearcherID: B-1224-2017.

Information about the author

Oleksii Godovanets - MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1474-7642>. ResearcherID: B-1224-2017.

*Надійшла до редакції 08.05.25 р.
Підписано до друку 27.06.2025 р.
© О.С. Годованець, 2025*

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СВІТЛОКЛІТИННОГО ВАРІАНТА ПАПІЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

М.В. Скалецький¹, З.З. Масна², Г.Р. Лопушанська¹, М.Є. Габа²

¹ КНП ЛОР “Львівська обласна клінічна лікарня”

² ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

Ключові слова: карцинома, щитоподібна залоза, ультразвукове дослідження, гістологічне дослідження, хірургічне лікування.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 99-102.

DOI: 10.24061/2413-
0737.29.2.114.2025.16

E-mail: scaletskyi99@gmail.com



Резюме. Сучасні дані наукової медичної літератури свідчать, що метастази в щитоподібну залозу, незважаючи на її добре кровопостачання, трапляються досить рідко та становлять близько 1-3% злоякісних пухлин даного органа. Натомість, результати вивчення серій автопсій засвідчують наявність метастазів у щитоподібній залозі до 24% пацієнтів із поширеним злоякісним процесом.

Мета дослідження - вивчити клінічний випадок пацієнта з папілярною карциномою щитоподібної залози.

Розглянуто клінічний випадок: Пацієнт М., 75 років, звернувся з приводу багатовузлового зоба.

Результати дослідження. На момент звернення гормони ЩЗ відповідали стану еутирозу, скарги – наявність вузлів у щитоподібній залозі та відчуття дискомфорту. В анамнезі є операційні втручання: 25 років тому – лівобічна нефректомія, спленектомія з приводу новоутворення в нирці (виписки не надано); 10 років тому – простатектомія та орхектомія з приводу злоякісного новоутворення простати (виписки не надано). Лабораторні показники в межах норми.

На підставі анамнестичних даних, результатів об'єктивного обстеження та даних ультразвукового дослідження, пацієнту поставлено діагноз: багатовузловий еутиреоїдний зоб.

Тироїдектомію проведено в плановому порядку. Підозри щодо онкологічного захворювання ні до, ні в часі операційного втручання не виникало.

Гістологічний висновок: Світлоклітинний варіант папілярної карциноми щитоподібної залози.

Висновок онколога: проведено лікування здійснене за радикальною схемою та радіойодтерапія даному пацієнту не показана. Призначено замісну терапію – “еутирокс” - 100 мкг.

При повторних оглядах стан пацієнта задовільний, скарги відсутні.

Висновок

Хоча метастази в щитоподібну залозу трапляються рідко, їх слід розглядати в пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями в анамнезі, зокрема, з нирково-клітинним раком.

CLINICAL CASE OF THE CLEAR CELL VARIANT OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA

M.V. Skaletskyi, Z.Z. Masna, H.R. Lopushanska, M.Ye. Haba

Key words: carcinoma, thyroid gland, ultrasound examination, histological examination, surgical treatment.

Bukovinian Medical Herald. 2025.
V. 29, № 2 (114). P. 99-102.

Resume. Contemporary medical literature indicates that metastases to the thyroid gland are relatively rare despite its rich vascular supply, accounting for approximately 1–3% of all malignant thyroid tumors. However, autopsy series studies demonstrate that metastases in the thyroid gland can be found in up to 24% of patients with advanced malignant disease.

Objective. To examine a clinical case of a patient with papillary thyroid carcinoma.

A clinical case was reviewed: Patient M., 75 years old, presented with a multinodular goiter.

Results and Discussion: At the time of presentation, thyroid hormone levels were consistent with a euthyroid state. The patient complained of the presence of

Оригінальні дослідження

thyroid nodules and a sensation of discomfort. His medical history included previous surgical interventions: 25 years ago – left nephrectomy and splenectomy due to a renal neoplasm (discharge summaries not available); 10 years ago – prostatectomy and orchiectomy due to a malignant prostate tumor (no documentation provided). Laboratory parameters were within normal limits. Based on the medical history, physical examination, and ultrasound findings, a diagnosis of multinodular euthyroid goiter was established. A planned thyroidectomy was performed. No suspicion of malignancy was raised either prior to or during the surgical procedure. Histological Conclusion: Clear cell variant of papillary thyroid carcinoma. Oncologist's Conclusion: The treatment was carried out according to a radical protocol, and radioiodine therapy is not indicated for this patient. Replacement therapy with Euthyrox 100 mcg was prescribed. At follow-up visits, the patient's condition was satisfactory, with no complaints reported.

Conclusion: Although metastases to the thyroid gland are rare, they should be considered in patients with a history of malignant tumors, particularly renal cell carcinoma.

Вступ. Сучасні дані наукової медичної літератури свідчать, що метастази в щитоподібну залозу, незважаючи на її добре кровопостачання, трапляються досить рідко та становлять близько 1-3% злоякісних пухлин даного органа. Натомість, результати вивчення серій автопсій засвідчують наявність метастазів у щитоподібній залозі до 24% пацієнтів із поширеним злоякісним процесом. Упродовж останніх десятиліть спостерігається тенденція до частішого виявлення цих уражень, яку різні дослідники пов'язують із покращенням візуалізації сучасних методів променевого обстеження пацієнтів, збільшенням виживаності онкологічних хворих та загальним підвищенням клінічної обізнаності.

Можливо, невисокий відсоток ураженості метастазами, що свідчить про певну стійкість щитоподібної залози до метастазування, зумовлений високою концентрацією йоду, насиченою оксигенацією та імунним мікрооточенням. Проте серед поширених первинних злоякісних новоутворень, які, долаючи вказані бар'єри, дають метастази в щитоподібну залозу, різні дослідники називають нирково-клітинний рак (НКТ), метастази якого виявляють навіть через десятиліття після нефректомії [1-5]; рак молочної залози [6]; пухлини легенів і шлунково-кишкового тракту [3, 7]; меланоми та саркоми [8].

Часто безсимптомні метастази в щитоподібній залозі виявляють випадково під час планових обстежень пацієнтів [1]. За даними різних авторів, метастази можуть виникати через десять і більше років після резекції первинної пухлини [5, 9].

Крім візуалізаційних методів, ключовими в діагностичному процесі залишаються тонкоігольова аспіраційна цитологія (ТАБ) та імуногістохімія (ІГХ) [1, 6, 8-10].

До основних стратегій лікування новоутворень щитоподібної залози належать:

- Хірургічна резекція (середня виживаність 62 місяці) [9, 11, 12].
- Системна терапія [4, 6].

- Променева терапія та абляційні методи.
- Мультидисциплінарний підхід з індивідуальним плануванням лікування [13].

Прогноз захворювання чи ремісії залежить від типу первинної пухлини, тяжкості захворювання та вибору стратегії лікування [3, 6, 8, 11, 14].

Мета дослідження - вивчити клінічний випадок пацієнта з папілярною карциномою щитоподібної залози.

Розглянуто клінічний випадок: Пацієнт М., 75 років, звернувся з приводу багатовузлового зоба.

З анамнезу відомо, що вузли у ЩЗ виявлено 2 роки тому, при амбулаторному обстеженні (випадкова знахідка). Додаткових обстежень не проходив, лікування не було призначено.

Результати дослідження та їх обговорення. Зі слів пацієнта – має супутнє захворювання – артеріальну гіпертензію. Ліків на постійній основі не приймає. На момент звернення гормони ЩЗ відповідали стану еутирозу, скарги на наявність вузлів в щитоподібній залозі та відчуття дискомфорту. В анамнезі є операційні втручання: 25 років тому – лівобічна нефректомія, спленектомія з приводу новоутворення в нирці (виписки не надано); 10 років тому – простатектомія та орхектомія з приводу злоякісного новоутворення простати (виписки не надано).

Лабораторні показники в межах норми.

При ультразвуковому обстеженні встановлено, що щитоподібна залоза розміщена типово, побільшена до II ст. Права частка представлена конгломератом вузлів, з колоїдними включеннями по 5-8 мм, розмірами 35x22 мм. Ліва частка – ізоехогенний конгломерат на 2/3 об'єму, розміром 29x12 мм.

Патологічних лімфатичних вузлів не виявлено.

На підставі анамнестичних даних, результатів об'єктивного обстеження та даних ультразвукового дослідження, пацієнту поставлено діагноз: багатовузловий еутиреодний зоб.

Тироїдектомію проведено в плановому порядку. Підозри щодо онкологічного захворювання ні до, ні

під час операційного втручання не виникало.

Упродовж післяопераційного періоду ускладнень не було.

Видалену залозу скеровано для гістологічного дослідження та отримано висновок: Світлоклітинний варіант папілярної карциноми щитоподібної залози.

Зіставивши результати патогістологічного дослідження з даними анамнезу, встановлено діагноз: метастаз світлоклітинної пухлини нирки.

Рекомендовано провести імуногістохімічне дослідження, оскільки дана пухлина також нагадує метастаз світлоклітинної нефротеліальної карциноми.

Для подальшого обстеження та вибору тактики лікування пацієнта скеровано в регіональний онкологічний центр, де отримано висновок, що проведене лікування здійснене за радикальною схемою та радіойодтерапія даному пацієнту не показана. Призначено замісну терапію – “еутирокс” – 100 мкг.

Пацієнт проігнорував рекомендації щодо імуногістохімічного дослідження та КТ обстеження.

При повторних оглядах стан пацієнта задовільний, скарги відсутні.

За даними контрольного ультразвукового обстеження в місці ложа щитоподібної залози паренхіми в типових місцях не виявлено. Побільшені, патологічно змінені лімфовузли по передній поверхні ший не візуалізуються (рис. 1). Висновок УЗД: стан після тотальної тиреоїдектомії.

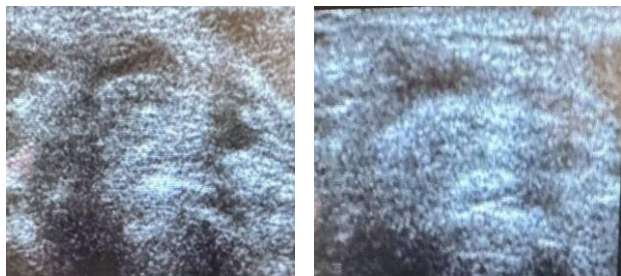


Рис. 1. УЗД нижньої ділянки ший передньої поверхні ший (проекція щитоподібної залози). Ложе щитоподібної залози без ознак паренхіми

Черговий плановий повторний огляд пацієнта заплановано через рік після перенесеного операційного втручання.

Даний клінічний випадок зіставний зі світовою тенденцією в різних аспектах:

1) Маніфестацією у щитоподібну залозу (клінічно

виявлено ураження щитоподібної залози з пальпаторним вузлом, щільним утворенням або зобом).

2) Відсутністю анамнестичних даних за опромінення ший.

3) Часом встановлення діагнозу (світова тенденція для онкологічних процесів нирки – в середньому 20 років).

Також варто зазначити, що згідно зі світовою статистикою рак нирок, легень, голови і ший та грудної залози є найпоширенішими джерелами нетиреоїдного раку, які метастазують у щитоподібну залозу.

На підставі цього, вищенаведений клінічний випадок також можна віднести радше до підтвердження попередніх наукових публікацій, що містить описи подібних випадків, зокрема, – пацієнтка з метастазами в щитоподібну залозу через 12 років після мастектомії, пацієнтка з метастазуванням у щитоподібну залозу через 17 років після нефректомії, пролікована оперативним шляхом зі сприятливим результатом [5, 6].

Описані клінічні випадки переконливо засвідчують діагностичну надійність імуногістохімічного методу дослідження; необхідність адаптації рішення щодо вибору лікувальної тактики до індивідуальних особливостей пацієнта і пухлини, а також необхідність детального і глибокого вивчення результатів проспективних багатоцентрових досліджень для уточнення хірургічних критеріїв, системних схем лікування і протоколів спостереження пацієнтів.

Висновок

Хоча метастази в щитоподібну залозу трапляються рідко, їх слід розглядати в пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями в анамнезі, зокрема, з нирково-клітинним раком. Висока клінічна обізнаність у поєднанні із сучасними діагностичними інструментами та мультидисциплінарною допомогою дозволяє поставити точний діагноз і призначити індивідуальну терапію. Хірургія пропонує лікувальний потенціал при ізольованих метастазах, у той час як системне лікування забезпечує контроль над хворобою в поширених випадках. Постійні дослідження та спільні зусилля необхідні для оптимізації результатів лікування пацієнтів онкологічного профілю.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення та удосконалення методів раннього виявлення метастазів у щитоподібну залозу дозволить оптимізувати діагностичні стратегії та критерії ухвалення рішень щодо вибору лікувальної тактики.

References

1. Ghossein CA, Khimraj A, Dogan S, Xu B. Metastasis to the thyroid gland: a single-institution 16-year experience. *Histopathology*. 2021 Mar;78(4):508-19. DOI: 10.1111/his.14246.
2. Hegerova L, Griebeler ML, Reynolds JP, Henry MR, Gharib H. Metastasis to the thyroid gland: report of a large series from the Mayo Clinic. *Am J Clin Oncol*. 2015 Aug;38(4):338-42. DOI: 10.1097/COC.0b013e31829d1d09.
3. Nixon IJ, Coca-Pelaz A, Kaleva AI, Triantafyllou A, Angelos P, Owen RP, et al. Metastasis to the Thyroid Gland: A Critical Review. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(6):1533-39. DOI: 10.1245/s10434-016-5683-4.
4. Connolly CE. Renal cell metastasis to the thyroid gland: An emerging phenomenon. *Int J Surg Case Rep*. 2018;45:104-6. DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.03.032.
5. Hryshchyshyn A, Bahrii A, Khimich S, Bohush H, Botsun P, Chuba V. Renal cell carcinoma metastasis to the thyroid gland: a case report. *J Med Case Rep*. 2024;18(1):606. DOI: 10.1186/s13256-024-04979-1.

Оригінальні дослідження

6. Wang Y, Zhou S, Yu B, Zhou P, Zhu J, Wei T, et al. Case Report and Review of Literature: Thyroid Metastases From Breast Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:631894. DOI: 10.3389/fendo.2021.631894.
7. Russell JO, Yan K, Burkey B, Scharpf J. Nonthyroid Metastasis to the Thyroid Gland: Case Series and Review with Observations by Primary Pathology. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Dec;155(6):961-68. DOI: 10.1177/0194599816655783.
8. Stergianos S, Juhlin CC, Zedenius J, Calissendorff J, Falhammar H. Metastasis to the thyroid gland: Characterization and survival of an institutional series spanning 28 years. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Jun;47(6):1364-69. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.02.018.
9. Velez Torres JM, Briski LM, Martinez Duarte E, Sadow PM, Kerr DA, Kryvenko ON. Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma Involving the Thyroid Gland: A Clinicopathologic Study of 17 Patients. *Int J Surg Pathol*. 2022 Oct;30(7):743-52. DOI: 10.1177/10668969221081729.
10. Queipo FJ, Panizo A, Yagüe A, Ruiz-Azua Y, Rodriguez I, Gutiérrez-Pecharroman A, et al. Metastatic clear cell renal cell carcinoma to the thyroid gland: A clinico-pathological and immunohistochemical study of 8 cases and review of the literature. *Rev Esp Patol*. 2019 Apr-Jun;52(2):81-6. DOI: 10.1016/j.patol.2018.08.004.
11. Beutner U, Leowardi C, Bork U, Lüthi C, Tarantino I, Pahernik S, et al. Survival after renal cell carcinoma metastasis to the thyroid: single center experience and systematic review of the literature. *Thyroid*. 2015 Mar;25(3):314-24. DOI: 10.1089/thy.2014.0498.
12. Shepherd M, Lohmann J, Nodit L, Vaghaiwalla T, Mancini M. Case Report: Metastatic renal cell carcinoma to the thyroid- A rare encounter. *Front Surg*. 2022;9:1000425. DOI: 10.3389/fsurg.2022.1000425.
13. Konturek A, Barczyński M. Management of metastases to the thyroid gland. *Ann Thyroid* 2020;5:19.

Відомості про авторів

Скалецький М.В. - лікар-інтерн хірургічного відділення №3, КНП ЛОР "Львівська обласна клінічна лікарня." <https://orcid.org/0009-0008-8092-214X>.

Масна З.З. - д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-2057-7061>.

Лопушанська Г.Р. - лікар-хірург хірургічного відділення №3, КНП ЛОР "Львівська обласна клінічна лікарня." <https://orcid.org/0009-0000-6754-1125>.

Габа М.Є. - канд. мед. наук, доцент кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-5261-0669>.

Information about the authors

Skaletskyi M.V. - doctor-intern at the Surgical Department No. 3 'Lviv Regional Clinical Hospital. <https://orcid.org/0009-0008-8092-214X>.

Masna Z.Z. - Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Operative Surgery with Topographic Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-2057-7061>.

Lopushanska H.R. - surgeon, Surgical Department No. 3, Lviv Regional Clinical Hospital. <https://orcid.org/0009-0000-6754-1125>.

Haba M.Ye. - Ph.D. in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Operative Surgery with Topographic Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5261-0669>.

Надійшла до редакції 18.05.25 р.

Підписано до друку 27.06.2025 р.

© М.В. Скалецький, З.З. Масна, Г.Р. Лопушанська, М.Є. Габа, 2025

ПОРІВНЯННЯ ПОСТТРАВМАТИЧНОЇ ДИНАМІКИ ЯКОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ І ЛОКАЛІЗАЦІЇ КІСТКОВОЇ ТРАВМИ

О.О. Адамович¹, Р.П. Криницький¹, Н.М. Войценко²

¹ДНП Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

²КНП Стоматологічна поліклініка І, м. Львів, Україна

Ключові слова: нижня щелепа, кісткоруйнівна травма, щільність, кісткова тканина, норма, експеримент.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 103-108.

DOI: 10.24061/2413-
0737.29.2.114.2025.17

E-mail: masna.zz@gmail.com



Резюме. До кісткових ушкоджень щелепно-лицевої ділянки належать травматичні злами щелеп різної етіології та постекстракційні кісткоруйнівні травми. Одним із критеріїв вибору оптимального алгоритму лікування кісткових дефектів та профілактики їх ускладнень є оцінка якості кісткової тканини щелеп, посттравматична динаміка якої залежить від виду травми та обраного способу відновлення цілісності кістки.

Мета дослідження – визначення нормативних показників щільності кісткової тканини різних ділянок нижньої щелепи в інтактного щура та з'ясування закономірностей їх динаміки після кісткоруйнівної травми.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на 35 статевозрілих безпородних щурах-самцях віком 3-3,5 місяця та масою тіла 180–210 г. Тварин розподілено на три групи по 10 особин, ще 5 тварин склали контрольну групу. Травму моделювали шляхом порушення цілісності кісткової тканини нижньої щелепи за допомогою стоматологічного бора в ділянці кута щелепи (1-ша група) і в міжзубному просторі (2-га група), та шляхом екстракції другого великого кутнього зуба (3-тя група). Контроль якості кісткової тканини травмованої, суміжних і симетричних ділянок нижньої щелепи проводили з використанням денального радіовізіографа фірми «Siemens» з програмним забезпеченням TrophyRadiology через один, два і три тижні після нанесення травми. Показники щільності визначали в умовних одиницях сірості (VOC).

Результати. Встановлено, що найнижчі показники щільності кісткова тканина тіла нижньої щелепи має в ділянці кута, найвищі – у ділянці великих кутніх зубів. Всі показники є симетричними. Посттравматична динаміка якості кісткової тканини в різних ділянках нижньої щелепи є різною, залежно від локалізації та виду травми. У ділянках травми, незалежно від її локалізації та походження, спостерігали однакову динаміку щільності кісткової тканини – упродовж двох тижнів експерименту виявлено достовірне зростання досліджуваного показника та зниження його до кінця третього тижня. Після нанесення травми в ділянку кута щелепи зміни щільності кісткової тканини в інших досліджуваних ділянках не спостерігали. Після нанесення травми в ділянці міжзубного проміжку спостерігали зниження щільності кісткової тканини в симетричній до травмованої ділянки міжзубного проміжку зліва та в ділянках різців з обох боків і зростання досліджуваного показника в ділянці великих кутніх зубів з обох боків. Після екстракції другого великого кутнього зуба щільність кісткової тканини в симетричній ділянці з протилежного боку поступово зростала, з боку нанесення травми досліджуваний показник знижувався в ділянці міжзубного проміжку та в ділянці різців. Щільність кісткової тканини кута нижньої щелепи при нанесенні кісткоруйнівної травми в інших ділянках не має вираженої динаміки і впродовж трьох тижнів експерименту не відрізняється від показників інтактних тварин.

Висновок. Упродовж посттравматичного періоду спостерігали поєднання різних причин зміни якості кістки (регенерація та жувальне навантаження), що дозволяє пояснити різну динаміку щільності кісткової тканини різних ділянок тіла нижньої щелепи при кісткоруйнівних травмах різного походження і локалізації.

COMPARATIVE ANALYSIS OF POST-TRAUMATIC DYNAMICS OF MANDIBULAR BONE QUALITY DEPENDING ON THE TYPE AND LOCATION OF BONE INJURY

O.O. Adamovych, R.P. Krynytskyi, N.M. Voitsenko

Key words: mandible, bone-destructive injury, bone density, bone tissue, norm, experiment.

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 2 (114). P. 103-108.

Resume. Bone injuries of the maxillofacial region include traumatic fractures of the jaws of various etiologies and post-extraction bone-destructive injuries. One of the key criteria in selecting the optimal treatment strategy for bone defects and preventing their complications is the assessment of jaw bone tissue quality, the post-traumatic dynamics of which depend on the type of injury and the method used to restore bone integrity.

Objective. To determine the normative density values of bone tissue in various regions of the mandible in intact rats and to identify the patterns of their post-traumatic changes.

Materials and Methods. The study was conducted on 35 sexually mature outbred male rats aged 3–3.5 months and weighing 180–210 grams. The animals were divided into three experimental groups of 10 rats each, and an additional 5 rats comprised the control group. Bone injury was modeled by disrupting the integrity of mandibular bone tissue using a dental bur in the area of the mandibular angle (Group 1) and in the interdental space (Group 2), as well as by extraction of the second molar (Group 3).

Bone tissue quality was assessed in the injured, adjacent, and contralateral regions of the mandible using a Siemens dental radiovisiograph with TrophyRadiology software, at 1, 2, and 3 weeks post-injury. Bone density was measured in conditional grayscale units (CGU).

Results and Discussion. It was established that the lowest bone density values in the mandibular body were found in the area of the mandibular angle, while the highest were observed in the region of the molars. All baseline density indicators were symmetrical. The post-traumatic dynamics of bone quality varied depending on the location and type of injury.

In the trauma zones, regardless of their anatomical location or origin, a similar pattern was observed: bone density significantly increased during the first two weeks of the experiment and decreased by the end of the third week.

After injury to the mandibular angle, no significant changes in bone density were noted in other examined regions of the mandible. In contrast, trauma in the interdental space resulted in a decrease in bone density in the contralateral (left) interdental space and in the incisor regions bilaterally, alongside an increase in bone density in the molar regions on both sides. Following extraction of the second molar, bone density in the symmetrical region on the contralateral side gradually increased, whereas on the side of the extraction, the density decreased in the interdental and incisor areas.

Bone density in the mandibular angle remained unchanged when bone-destructive injuries were inflicted in other regions, and for the entire duration of the three-week experiment, these values did not differ from those observed in the control (intact) animals.

Conclusion. During the post-traumatic period, changes in bone quality were driven by a combination of factors, including regenerative processes and masticatory load. This explains the variable dynamics of bone density across different regions of the mandibular body, depending on the origin and localization of bone-destructive injuries.

Вступ. У рейтингу частоти маніфестації різних видів травматичних ушкоджень одне з чільних місць належить травмам кісток із порушенням їх цілісності. Класифікація кісткових ушкоджень щелепно-лицевої ділянки включає травматичні злами щелеп різної етіології та постекстракційні кісткоруйнівні травми коміркових ділянок [1, 2]. Перебіг посттравматичного періоду, а також швидкість відновлення якісних

характеристик кісткової тканини залежить від багатьох чинників – віку та статі пацієнта, території проживання, наявності супутніх або фонових хронічних захворювань, шкідливих звичок та стану кісткової тканини в цілому [2-4]. Не менш важливим є обрання способу відновлення цілісності кістки – вид імобілізації, вибір остеопластичних матеріалів для заповнення кісткових дефектів, застосування

реабілітаційних заходів тощо [5,6]. Одним із критеріїв вибору оптимального алгоритму лікування кісткових дефектів та профілактики їх ускладнень є оцінка якості кісткової тканини щелеп, визначення якої проводять при радіовізіографічному або комп'ютерному томографічному обстеженні стоматологічних пацієнтів [1]. Численні клінічні та експериментальні дослідження присвячені вивченню закономірностей посттравматичної динаміки якості кісткової тканини залежно від виду травми та обраного способу відновлення цілісності кістки [7,8].

Дослідження виконане в рамках планової наукової роботи кафедри нормальної анатомії і кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією ДНП Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Морфофункціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні» (номер державної реєстрації 0120U002129).

Мета дослідження – визначення нормативних показників щільності кісткової тканини різних ділянок нижньої щелепи в інтактного щура та з'ясування закономірностей їх динаміки після кісткоруйнівної травми.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на 35 статевозрілих безпородних щурах-самцях віком 3-3,5 місяця та масою тіла 180–210 г. Упродовж експерименту тварин утримували в умовах віварію ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького». Всі дослідження проведено згідно з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/EEC(1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Тварин розподілено на три групи по 10 особин, ще 5 тварин склали контрольну групу. Тваринам двох експериментальних груп травму моделювали шляхом порушення цілісності кісткової тканини нижньої щелепи за допомогою стоматологічного бора в ділянці кута щелепи (1-ша група) і в міжзубному просторі (2-га група), тваринам 3-ї групи – шляхом видалення другого великого кутнього зуба. Операцію проводили під тіопенталовим наркозом. Всі травми наносили з правого боку.

Контроль якості кісткової тканини травмованої, суміжних і симетричних ділянок нижньої щелепи проводили з використанням дентального радіовізіографа фірми «Siemens» з програмним забезпеченням TrophyRadiology через один, два і три тижні після нанесення травми. Показники щільності визначали в умовних одиницях сірості (УОС).

Результати дослідження та їх обговорення

Результати визначення щільності кісткової тканини нижньої щелепи щура засвідчили наявність вираженої різниці значень досліджуваного показника в різних ділянках щелепи (табл. 1). Встановлено, що найнижчі показники щільності кісткова тканина тіла нижньої

щелепи має в ділянці кута, найвищі – у ділянці великих кутніх зубів. Упродовж тіла нижньої щелепи досліджувані показники не мають достовірної різниці при порівнянні симетричних ділянок.

Таблиця 1

Порівняння щільності кісткової тканини різних ділянок тіла нижньої щелепи інтактного щура (УОС)

Досліджувана ділянка	Справа	Зліва
Ділянка різців	95,17±10,48	96,37±11,42
Міжзубний простір	83,47±8,53	82,14±11,36
Ділянка великих кутніх зубів	117,35±10,14	115,32±12,13
Кут щелепи	77,17±11,23	76,13±9,75

$P \leq 0,05$

Після нанесення кісткоруйнівної травми встановлено виражену динаміку якості кісткової тканини у всіх досліджуваних ділянках у тварин всіх трьох експериментальних груп, яка була різною і характерною для кожної групи, залежно від локалізації і виду травми.

Після нанесення кісткоруйнівної травми в ділянці кута щелепи, через тиждень спостерігали різке зростання щільності кісткової тканини безпосередньо в даній ділянці. Через два тижні експерименту досліджуваний показник перевищував норму майже удвічі і сягав (142,14±12,33 УОС) проти (77,17±11,23 УОС) в інтактного щура. Після трьох тижнів експерименту щільність кісткової тканини в ділянці нанесення травми знижувалась, але залишалась значно вищою від норми (85,12±8,32 УОС). В інших ділянках тіла нижньої щелепи упродовж експерименту достовірної різниці досліджуваного показника з нормою не спостерігали (рис. 1).

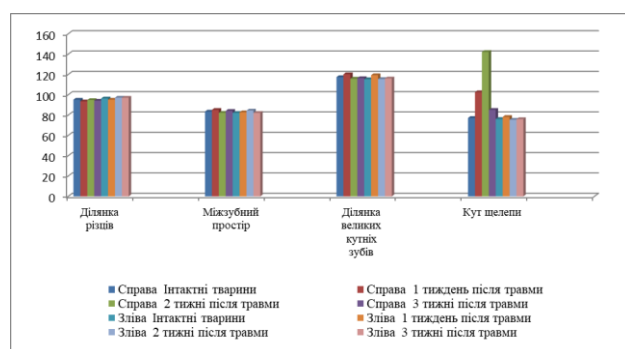


Рис. 1. Динаміка щільності кісткової тканини різних ділянок тіла нижньої щелепи щура упродовж трьох тижнів після нанесення кісткоруйнівної травми в ділянці кута щелепи (УОС)

При нанесенні травми в ділянці міжзубного проміжку щільність кісткової тканини в зоні травми зростала упродовж двох перших тижнів експерименту

Оригінальні дослідження

і на завершення другого тижня становила ($137,49 \pm 10,42$ УОС) проти ($83,47 \pm 8,53$ УОС) у нормі. До кінця третього тижня експерименту досліджуваний показник у ділянці травми знижувався до ($98,14 \pm 11,03$ УОС).

У тварин даної експериментальної групи спостерігали динаміку щільності кісткової тканини різного ступеня вираженості в інших ділянках тіла нижньої щелепи. Зокрема, у симетричній до травмованої ділянки міжзубного проміжку зліва щільність кісткової тканини знижувалась упродовж двох тижнів експерименту до ($75,12 \pm 8,32$ УОС) проти ($82,14 \pm 11,36$ УОС) в інтактних тварин і на кінець третього тижня знову піднімалась до ($80,14 \pm 9,33$ УОС).

У ділянці різців з обох боків щільність кісткової тканини знижувалась і через три тижні після нанесення травми залишалась нижчою від норми, становлячи справа ($91,14 \pm 9,47$ УОС) і зліва ($92,45 \pm 10,04$ УОС) проти ($95,17 \pm 10,48$ УОС) та ($96,37 \pm 11,42$ УОС) відповідно в інтактних шурів.

У ділянці великих кутніх зубів щільність кісткової тканини з обох боків зростала до кінця другого тижня експерименту і сягала максимального значення ($130,48 \pm 11,24$ УОС) справа та ($129,17 \pm 10,03$ УОС) зліва при показниках норми ($117,35 \pm 10,14$ УОС) та ($115,32 \pm 12,13$ УОС) відповідно. До кінця третього тижня експерименту досліджуваний показник з обох боків знижувався і становив ($122,11 \pm 9,72$ УОС) справа та ($119,41 \pm 8,34$ УОС) зліва, лише незначно перевищуючи норму.

Щільність кісткової тканини кута нижньої щелепи при нанесенні кісткоруйнівної травми в ділянці міжзубного проміжку не мала вираженої динаміки і упродовж трьох тижнів експерименту не відрізнялась від показників інтактних тварин (рис. 2).

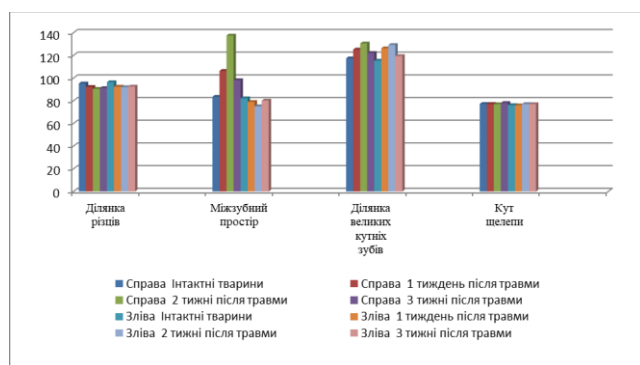


Рис. 2. Динаміка щільності кісткової тканини різних ділянок тіла нижньої щелепи щура упродовж трьох тижнів після нанесення кісткоруйнівної травми в ділянці міжзубного проміжку (УОС)

Після екстракції другого великого кутнього зуба щільність кісткової тканини в ділянці травми зростала упродовж двох тижнів експерименту, підіймаючись до максимального значення ($149,87 \pm 11,24$ УОС) проти ($117,35 \pm 10,14$ УОС) в інтактних тварин, а до кінця

третього тижня експерименту знижувалась до ($123,18 \pm 10,18$ УОС). З протилежного боку упродовж трьох тижнів експерименту спостерігали поступове зростання досліджуваного показника до ($138,12 \pm 9,24$ УОС) проти ($115,32 \pm 12,13$ УОС) у нормі.

З боку нанесення травми упродовж трьох тижнів знижувалась щільність кісткової тканини в ділянці міжзубного проміжку, становлячи на кінець експерименту ($79,12 \pm 8,45$ УОС) проти ($83,47 \pm 8,53$ УОС) в інтактних шурів, а щільність кісткової тканини в ділянці різців знижувалась упродовж двох тижнів після нанесення травми, становлячи ($90,35 \pm 7,16$ УОС) проти ($95,17 \pm 10,48$ УОС) у нормі та до кінця третього тижня експерименту підіймалась до ($91,11 \pm 8,32$ УОС).

У ділянках різців та міжзубного проміжку з протилежного від зони екстракції зуба боку, а також у ділянках кута щелепи з обох боків, виразної динаміки щільності кісткової тканини упродовж експерименту не спостерігали (рис. 3).

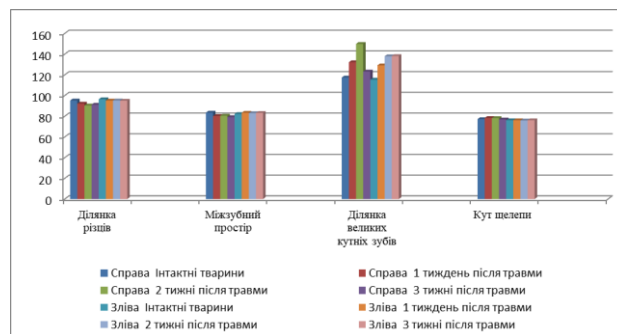


Рис. 3. Динаміка щільності кісткової тканини різних ділянок тіла нижньої щелепи щура упродовж трьох тижнів після екстракції другого великого кутнього зуба (УОС)

Отримані дані свідчать, що посттравматична динаміка щільності кісткової тканини в ділянці нанесеного кісткового дефекту, незалежно від його походження та локалізації, має подібний перебіг, що, згідно з даними наукової літератури, є характерним для регенеративного процесу [5, 6, 8]. Результати численних експериментальних досліджень засвідчують також можливість впливу на перебіг кісткової регенерації та відновлення якості кісткової тканини шляхом застосування остеопластичних матеріалів [5, 6]. Проте виявлені зміни щільності кісткової тканини ділянок щелепи, суміжних із травмованою або симетричних до неї, динаміка яких може мати різну направленість – як у бік зростання, так і в бік зниження досліджуваного показника, амплітуда якого при цьому є значно менше вираженою, ніж у ділянці травми, мають, очевидно, інше походження. На нашу думку, основною причиною цих змін є зміна жувального навантаження, у бік збільшення на протилежному від травми боці або на віддалену групу зубів, чи зменшення – на суміжних ділянках. Про вплив саме жувального навантаження на якість кісткової тканини нижньої щелепи свідчить також

відсутність динаміки щільності в ділянці її кута – частини щелепи, яка не задіяна активно в артикуляційних процесах – при нанесенні травм в інших ділянках.

Таким чином, результати проведеного дослідження засвідчують існування різних причин зміни якості кістки та можливість їх поєднання у посттравматичному періоді, чим і можна пояснити різну динаміку щільності кісткової тканини різноманітних ділянок тіла нижньої щелепи при кісткоруйнівних травмах різного походження та локалізації.

Висновки

1. Встановлено, що найнижчі показники щільності кісткова тканина тіла нижньої щелепи має в ділянці кута, найвищі – у ділянці великих кутніх зубів. Всі показники є симетричними.

2. Посттравматична динаміка якості кісткової тканини в різних ділянках нижньої щелепи є різною, залежно від локалізації та виду травми.

3. У ділянках травми, незалежно від її локалізації та походження, спостерігали однакову динаміку щільності кісткової тканини – упродовж двох тижнів експерименту виявлено достовірне зростання досліджуваного показника та зниження його до кінця третього тижня.

4. Після нанесення травми в ділянку кута щелепи зміни щільності кісткової тканини в інших досліджуваних ділянках не спостерігали.

5. Після нанесення травми в ділянці міжзубного проміжку спостерігали зниження щільності кісткової тканини в симетричній до травмованої ділянки міжзубного проміжку зліва та в ділянках різців з обох

боків і зростання досліджуваного показника в ділянці великих кутніх зубів з обох боків.

6. Після екстракції другого великого кутнього зуба щільність кісткової тканини в симетричній ділянці з протилежного боку поступово зростала, з боку нанесення травми досліджуваний показник знижувався в ділянці міжзубного проміжку та в ділянці різців.

7. Щільність кісткової тканини кута нижньої щелепи при нанесенні кісткоруйнівної травми в інших ділянках не має вираженої динаміки і упродовж трьох тижнів експерименту не відрізняється від показників інтактних тварин.

8. Упродовж посттравматичного періоду спостерігаємо поєднання різних причин зміни якості кістки (регенерація та жувальне навантаження), що дозволяє пояснити різну динаміку щільності кісткової тканини ділянок тіла нижньої щелепи при кісткоруйнівних травмах різного походження і локалізації.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні закономірностей якісних змін кісткової тканини щелеп, викликаних кісткоруйнівними травмами різного походження та способу нанесення, які мають місце як безпосередньо в зоні травми, так і в суміжних структурах, а також у з'ясуванні можливостей їх профілактики з метою вибору оптимального методу лікування та запобігання розвитку ускладнень.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, на момент публікації, не існує та не передбачається.

Список літератури

1. Масна ЗЗ, Челпанова ІВ, Амбарова НО, Масна-Чала ОЗ, Чалий ІТ. Динаміка перебігу різних видів посттравматичної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи за даними рентгенографії. *Морфологія*. 2023;17(3):81-6.
2. Pisulkar SG, Mistry RA, Nimonkar S, Dahihandekar C, Pisulkar G, Belkhode V. The Correlation of Mineral Density of Jaws With Skeletal Bone and Its Effect on Implant Stability in Osteoporotic Patients: A Review of Patient-Based Studies. *Cureus*. 2022;14(7):e27481. DOI: 10.7759/cureus.27481.
3. Han HS, Cho SH, Park MS, Sung KH, Lee KM. Comparison of Bone Mineral Density and Markers of Bone Turnover in Osteoporotic Women after 6-Month Treatment with Alendronate or Bazedoxifene: A Randomized Controlled Trial. *J Bone Metab*. 2021;28(2):131-37. DOI: 10.11005/jbm.2021.28.2.131.
4. Kranioti EF, Bonicelli A, García-Donas JG. Bone-mineral density: clinical significance, methods of quantification and forensic applications. *Research and Reports in Forensic Medical Science*. 2019;9:9-21. DOI: 10.2147/RRFMS.S164933.
5. Челпанова ІВ. Порівняльний аналіз динаміки змін щільності кісткової тканини нижньої щелепи кролика при застосуванні різних остеопластичних матеріалів. *Морфологія*. 2024;18(2):84-90. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.2.84-90>
6. Челпанова ІВ, Масна ЗЗ. Порівняння мінерального складу кісткової тканини нижньої щелепи кроликів у нормі, після кісткоруйнівної травми та при різних варіантах заповнення кісткового дефекту остеопластичними матеріалами. *Буковинський медичний вісник*. 2024;28(4):68-73. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.4.112.2024.11>
7. Челпанова ІВ. Аналіз щільності кісткової тканини нижньої щелепи кролика за даними радіовізіографії. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2022;21(3):18-21. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.21.3.2022.32>
8. Согуйко РР, Масна ЗЗ, Масна-Чала ОЗ, Челпанова ІВ. Аналіз щільності і мінерального складу кісткової тканини нижньої щелепи щура та закономірностей їх посттравматичної динаміки. *Морфологія*. 2019;13(2):54-62. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.2.54-62>

References

1. Masna ZZ, Chelpanova IV, Ambarova NO, Masna-Chala OZ, Chalyi IT. Dynamika perebihu riznykh vydiv posttravmatychnoi reheneratsii kistkovoї tkanyny nyzhn'oi schelepy za danymy renthenohrafiї [Dynamics of the course of different types of post-traumatic regeneration of bone tissue of the lower jaw according to radiography]. *Morfologhiia*. 2023;17(3):81-6. (in Ukrainian).
2. Pisulkar SG, Mistry RA, Nimonkar S, Dahihandekar C, Pisulkar G, Belkhode V. The Correlation of Mineral Density of Jaws With Skeletal Bone and Its Effect on Implant Stability in Osteoporotic Patients: A Review of Patient-Based Studies. *Cureus*. 2022;14(7):e27481. DOI: 10.7759/cureus.27481.
3. Han HS, Cho SH, Park MS, Sung KH, Lee KM. Comparison of Bone Mineral Density and Markers of Bone Turnover in Osteoporotic

Оригінальні дослідження

- Women after 6-Month Treatment with Alendronate or Bazedoxifene: A Randomized Controlled Trial. J Bone Metab. 2021;28(2):131-3. DOI: 10.11005/jbm.2021.28.2.131.
4. Kranjoti EF, Bonicelli A, García-Donas JG. Bone-mineral density: clinical significance, methods of quantification and forensic applications. Research and Reports in Forensic Medical Science. 2019;9:9-21. DOI: 10.2147/RRFMS.S164933.
5. Chelpanova IV. Porivnial'nyi analiz dynamiky zmin schil'nosti kistkovoї tkany nyzhn'oi schelepy krolyka pry zastosuvanni rıznykh osteoplastychnykh materialiv [Comparative analysis of the dynamics of changes in the density of bone tissue of the rabbit mandible when using different osteoplastic materials]. Morfolohiia. 2024;18(2):84-90. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.2.84-90> (in Ukrainian).
6. Chelpanova IV, Masna ZZ. Porivniannia mineral'noho skladu kistkovoї tkany nyzhn'oi schelepy krolykiv u normi, pislia kistkoruivnoi travmy ta pry rıznykh variantakh zapovnennia kistkovoho defektu osteoplastychnymy materialamy [Comparison of the mineral composition of the bone tissue of the lower jaw of rabbits in normal conditions, after osteodestructive trauma, and with different options for filling the bone defect with osteoplastic materials]. Bukovyns'kyi medychnyi visnyk. 2024;28(4):68-73. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.4.112.2024.11> (in Ukrainian).
7. Chelpanova IV. Analiz schil'nosti kistkovoї tkany nyzhn'oi schelepy krolyka za danymy radioviziohrafii [Analysis of bone density of the rabbit mandible based on radiovisiography data]. Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurhiia. 2022;21(3):18-21. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.21.3.2022.32> (in Ukrainian).
8. Sohuiko RR, Masna ZZ, Masna-Chala OZ, Chelpanova IV. Analiz schil'nosti i mineral'noho skladu kistkovoї tkany nyzhn'oi schelepy schura ta zakonornosti yikh postravmatychnoi dynamiky [Analysis of the density and mineral composition of the rat mandibular bone tissue and the patterns of their post-traumatic dynamics]. Morfolohiia. 2019;13(2):54-62. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.2.54-62>. (in Ukrainian).

Відомості про авторів

Адамович О.О. – канд. мед. наук, доцент кафедри нормальної анатомії ДНП ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-5729-1118>.

Криницький Р.П. – канд. мед. наук, асистент кафедри нормальної анатомії ДНП ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2764-8814>.

Войценко Н.М. – лікар-стоматолог КНП Стоматологічна поліклініка 1, м. Львів, Україна. ORCID <https://orcid.org/0009-0008-1340-9127>.

Information about the authors

Adamovych O.O. – PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Normal Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-5729-1118>.

Krynytskyi R.P. – PhD in Medical Sciences, Assistant, Department of Normal Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Voitsenko N.M. – dentist in Municipal Non-Profit Enterprise “Dental Polyclinic No. 1,” Lviv, Ukraine. ORCID <https://orcid.org/0009-0008-1340-9127>.

Надійшла до редакції 08.04.25 р.

Підписано до друку 27.06.2025 р.

© О.О. Адамович, Р.П. Криницький, Н.М. Войценко, 2025

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЧНИХ І МОРФОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СИНУСОЇДІВ ПЕЧІНКИ БІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ЧОТИРЬОХ І ВОСЬМИ ТИЖНІВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВПЛИВУ 10% ОЛІЇ КАНАБІДІОЛУ

М.М. Шевчук^{1,2}, Л.І. Волос¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

²Комунальний заклад Львівської обласної ради «Львівське обласне бюро судово-медичної експертизи», м. Львів, Україна

Ключові слова: канабідіол, КБД, CBD, печінка, щури, синусоїди, гістологія, морфометрія.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 109-116.

DOI: 10.24061/2413-
0737.29.2.114.2025.18

E-mail: mukola.shev4yk@gmail.com



Резюме. Канабідіол (КБД) є непсихоактивним фітоканабіноїдом конопель *Cannabis sativa*, характеризується широким спектром можливих терапевтичних ефектів, включаючи протисудомні, протизапальні, антиоксидантні, анкіолітичні, нейропротекторні та інші властивості.

Мета дослідження – встановити морфологічні особливості і провести порівняльний морфометричний аналіз синусоїдів печінки білих щурів після чотирьох і восьми тижнів експериментального впливу 10% олії канабідіолу.

Матеріал і методи. Дослідження проводили з використанням 40 статевозрілих білих нелінійних щурів-самців масою 180-230 г, вік яких на початок експерименту склав 5–7 місяців. Основна група експерименту була розподілена на дві підгрупи (серії) щурів по 14 особин. Щурам першої серії впродовж чотирьох тижнів 1 раз на добу щоденно перорально крапельно в дозі 10 мг/кг/добу вводили 10% олію канабідіолу. Щурам другої серії впродовж восьми тижнів (довготривалий хронічний вплив КБД) 1 раз на добу перорально крапельно вводили 10% олію канабідіолу в дозі 10 мг/кг/добу. Контрольну групу склали 12 статевозрілих білих щурів-самців (по 6 особин) для порівняння двох серій експериментального дослідження. Всі експерименти, а також утримання, догляд, годування, маркування та евтаназію здійснювали з дотриманням вимог Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорсткого поводження». Матеріалом морфологічних досліджень слугувала тканина печінки. Проводили морфологічне дослідження синусоїдів печінкової часточки і морфометричне дослідження середніх показників діаметрів синусоїдів зі статистичним обрахунком. Використовували критерії достовірності Пірсона (χ^2), Манна-Уїтні (U), t-критерій Вілкоксона, Мак-Немара р (McN). Різниця вважалася статистично значущою при мінімальному рівні значимості $p < 0,05$.

Результати. Проведене морфологічне дослідження дозволило встановити, що макроскопічна будова і мікроскопічна організація печінкової часточки збережена і не зазнавала гістопатологічних змін за умов експериментального впливу 10% олії КБД (10 мг/кг/добу) як дієтичної добавки впродовж чотирьох і восьми тижнів. Порівняльна характеристика морфометричних показників синусоїдних гемокапілярів печінки після чотирьох і восьми тижнів експерименту продемонструвала, що середній показник діаметра синусоїдів після чотирьох тижнів достовірно не відрізнявся від контрольної групи ($p = 0,59$). В експериментальній серії після восьми тижнів впливу КБД, тобто після довготривалого застосування канабіноїду, середній діаметр синусоїдів складав $(9,72 \pm 0,33)$ мкм і вірогідно відрізнявся від контрольної групи ($p < 0,05$) і експериментальної серії після чотирьох тижнів впливу КБД. Статистичні обрахунки одиничних і множинних дилатованих і гіперемованих синусоїдів у відповідних серіях, порівняння їх з контрольною групою і в динаміці свідчать про те, що наявні одиничні дилатовані і повнокровні синусоїди в обох серіях відрізнялися від контрольної групи. Достовірність різниці за критерієм Пірсона (χ^2) відповідала значенню

Оригінальні дослідження

$p=0,56$ в серії після чотирьох тижнів впливу КБД і $p=0,003$ у серії після восьми тижнів впливу КБД. Множинні дилатовані і повнокровні синусоїди спостерігалися тільки в серії експерименту після восьми тижнів впливу КБД, що свідчить про ефект вазодилатації КБД і підвищення кровотоку після довготривалого застосування канабіноїду.

Висновки. Результати морфологічного і морфометричного аналізу синусоїдів печінки після чотирьох і восьми тижнів експериментального впливу КБД вказують про безпечність застосування 10% олії КБД у дозі 10 мг/кг/добу.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF MORPHOLOGICAL AND MORPHOMETRIC PARAMETERS OF LIVER SINUSOIDS OF WHITE RATS AFTER 4 AND 8 WEEKS OF EXPERIMENTAL EXPOSURE TO 10% CANNABIDIOL OIL

M.M. Shevchuk, L.I. Volos

Key words: Cannabidiol, CBD, liver, rats, sinusoids, histology, morphometry.

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 2 (114). P. 109-116.

Resume. Cannabidiol (CBD) is a non-psychoactive phytocannabinoid of *Cannabis sativa*, characterized by a wide range of possible therapeutic effects, including anticonvulsant, anti-inflammatory, antioxidant, anxiolytic, neuroprotective and other properties.

The **aim** of the study was to establish morphological features and conduct a comparative morphometric analysis of liver sinusoids of white rats after 4 and 8 weeks of experimental exposure to 10% cannabidiol oil.

Materials and methods. The study was conducted using 40 sexually mature white non-linear male rats weighing 180-230 g, whose age at the beginning of the experiment was 5-7 months. The main group of the experiment was divided into two subgroups (series) of 14 rats each. Rats in the first series were administered 10% cannabidiol oil orally dripped at a dose of 10 mg/kg/day once a day for 4 weeks. Rats in the second series were administered 10% cannabidiol oil orally dripped at a dose of 10 mg/kg/day once a day for 8 weeks (long-term chronic exposure to CBD). The control group consisted of 12 sexually mature white male rats (6 rats each) to compare the two series of the experimental study. All experiments, as well as housing, care, feeding, marking and euthanasia were carried out in compliance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), Council of Europe Directive 2010/63/EU, Law of Ukraine No. 3447-IV "On the Protection of Animals from Cruelty to Animals". Liver tissue was used as the material for morphological studies. A morphological study of the sinusoids of the hepatic lobule and a morphometric study of the average diameters of the sinusoids with statistical calculation were carried out. The reliability criteria of Pearson (χ^2), Mann-Whitney (U), Wilcoxon T-test, McNemar p (McN) were used. The difference was considered statistically significant at a minimum significance level of $p<0.05$.

Results. The morphological study allowed us to establish that the macroscopic structure and microscopic organization of the liver lobule were preserved and did not undergo histopathological changes under the conditions of experimental exposure to 10% CBD oil (10 mg/kg/day) as a dietary supplement for four and eight weeks. Comparative characteristics of morphometric parameters of liver sinusoidal hemocapillaries after four and eight weeks of the experiment demonstrated that the average sinusoidal diameter after 4 weeks did not differ significantly from the control group ($p=0.59$). In the experimental series after 8 weeks of CBD exposure, i.e. after long-term use of the cannabinoid, the average sinusoidal diameter was $9.72\pm0.33\ \mu\text{m}$ and significantly differed from the control group ($p<0.05$) and the experimental series after 4 weeks of CBD exposure. Statistical calculations of single and multiple dilated and hyperemic sinusoids in the respective series, their comparison with the control group and in dynamics indicate that the single dilated and hyperemic sinusoids in both series differed from the control group. The significance of the difference according to the Pearson criterion (χ^2) corresponded to the value of $p=0.56$ in the series after 4

weeks of CBD exposure and $p=0.003$ in the series after 8 weeks of CBD exposure. Multiple dilated and full-blooded sinusoids were observed only in the experimental series after 8 weeks of CBD exposure, which indicates the vasodilation effect of CBD and increased blood flow after long-term use of the cannabinoid.

Conclusions. *The results of morphological and morphometric analysis of liver sinusoids after four and eight weeks of experimental exposure to CBD indicate the safety of using 10% CBD oil at a dose of 10 mg/kg/day.*

Вступ. Канабідіол (КБД) є неспсихоактивним фітоканабіноїдом конопель *Cannabis sativa*, характеризується широким спектром можливих терапевтичних ефектів, включаючи анкіолітичні, антидепресантні, протисудомні, нейропротекторні, протизапальні та імуномодуючі властивості без будь-яких стимулювальних чи судомних властивостей [1-3].

У 2018 році пероральний розчин на основі КБД, Epidiolex, був схвалений Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США і Європейським агентством з лікарських засобів як додатковий засіб для лікування двох тяжких форм дитячої епілепсії: синдрому Драве та синдрому Леннокса-Гасто [4, 5]. Попри те, що тільки ці два синдроми є визнаними показаннями для застосування КБД, пацієнти нерегульованим чином вживають КБД при інших показаннях, включаючи хронічний біль, м'язову скутість, запалення, тривогу, відмову від куріння і навіть злоякісні пухлини.

Результати проведених досліджень García-Gutiérrez MS із співавтор. свідчать про те, що КБД може бути потенційною терапією для лікування тривоги, депресії, шизофренії та пов'язаних з ними психотичних розладів (2020) [6]. Моделі на тваринах продемонстрували, що застосування КБД мінімізує тривогу, депресію та поведінку, пов'язану зі стресом. Проте були виявлені деякі негативні результати, які свідчать, що анкіолітичні та антидепресантні властивості КБД залежать від виду, віку, статі, дози, шляху введення і часу впливу (гострий чи хронічний) [6].

Нап К зі співавтор. (2024) встановили, що терапевтичні властивості КБД, продемонстровані доклінічними та клінічними дослідженнями, охоплюють більше, ніж просто протисудомну, протиартритну, знеболювальну, протизапальну, антиоксидантну, протипухлинну, протибіоловальну, антипсихотичну та нейропротекторну дію. Авторами була висунута гіпотеза, що КБД має потенціал у лікуванні різних нейропсихіатричних та тривожних розладів [7]. Проте, за даними авторів, слід бути обережним при інтерпретації результатів через невелику клінічну вибірку, і за необхідності слід провести додаткові дослідження.

З огляду на постійно зростаюче використання КБД та його широку доступність для широкої громадськості, важливо досліджувати та повідомляти про можливі негативні побічні ефекти з боку різних органів і систем, зокрема серцево-судинної, репродуктивної, нервової та ін. Важливим є дослідження можливої гепатотоксичності за умов

вживання помірних і високих доз КБД. Так, КБД пов'язують із підвищеним рівнем печінкових ферментів та потенційною гепатотоксичністю в клінічних випробуваннях, у дослідженнях гепатотоксичності з використанням моделей на тваринах і моделі *in vitro* [8, 9-15]. Загалом, результати досліджень *in vivo* показують, що вплив КБД призводить до збільшення маси печінки, найімовірніше, через гіпертрофію клітин печінки внаслідок підвищення регуляції печінкових ферментів [9, 10-13]. Однак молекулярні механізми дії КБД залишаються не зовсім зрозумілими на сьогодні. Gao X зі співавтор. (2024) у дослідженні вперше виявили, що вплив канабіноїдів, включаючи КБД, викликає клітинний оксидативний стрес у гепатоцитах, що може надалі призвести до апоптозу та канцерогенезу. Більше того, важливим висновком їх дослідження є пригнічення канабіноїдами метаболізму ксенобіотиків, пригнічення усунення токсичних побічних продуктів ендогенного метаболізму та екзогенних хімічних речовин, що свідчить про те, що вплив канабіноїдів може погіршити детоксикацію токсичних сполук (включаючи самі канабіноїди) печінкою, тим самим спричиняючи гепатотоксичність [16, 17].

Оскільки в літературі описуються клінічні спостереження та експериментальні дослідження з різними результатами, необхідні подальші дослідження впливу КБД на структуру і функцію печінки, встановлення характеру та виразності можливих пошкоджень печінки, зокрема судинного русла на рівні мікроциркуляції, особливостей гемодинаміки для визначення безпеки застосування канабідіолу.

Мета дослідження – встановити морфологічні особливості і провести порівняльний морфометричний аналіз синусоїдів печінки білих щурів після чотирьох і восьми тижнів експериментального впливу 10% олії канабідіолу.

Матеріал і методи. Дослідження проводили з використанням 40 статевозрілих білих нелінійних щурів-самців масою 180-230 г, вік яких на початок експерименту склав 5–7 місяців. Тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Основна група експерименту була розподілена на дві підгрупи (серії) щурів по 14 особин, залежно від тривалості впливу олії КБД. Щурам першої серії (14 особин) упродовж чотирьох тижнів 1 раз на добу щоденно перорально крапельно в дозі 10 мг/кг/добу вводили 10% олію канабідіолу. Це була серія з короткотривалим впливом олії КБД. Щурам другої серії (14 особин) упродовж

Оригінальні дослідження

восьми тижнів (довготривалий хронічний вплив КБД) 1 раз на добу перорально крапельно вводили 10% олію канабідіолу в дозі 10 мг/кг/добу. Контрольну групу склали 12 статевозрілих білих щурів-самців (по 6 особин) для порівняння двох серій експериментального дослідження.

Всі експерименти, а також утримання, догляд, годування, маркування та евтаназію здійснювали з дотриманням вимог Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Матеріалом морфологічних досліджень слугували шматочки печінки із середньої частини лівої бічної частки. Структуру печінки досліджували загальноморфологічними методами. Шматочки тканини печінки фіксували в 10% нейтральному формаліні і заливали в парафінові блоки за стандартною методикою. Депарафіновані зрізи товщиною 5 ± 1 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином. Також виготовляли напівтонкі зрізи 1 мкм, які забарвлювали метиленовим синім і досліджували під світловим мікроскопом за допомогою імерсії при збільшенні мікроскопа $\times 1000$. Для аналізу гістологічних препаратів використовували світлооптичний мікроскоп Leica DM 2500 (Leica Microsystems GmbH, Німеччина) з цифровою камерою Leica DFC450 C (Німеччина) та ліцензованим програмним забезпеченням Leica Application Suit Version 3.8.

Морфометричні параметри синусоїдних гемокапілярів печінки щурів контрольної та дослідної груп обох серій, зокрема їх діаметри визначалися за допомогою програмного забезпечення Aperio ImageScope v12.3.3 (Leica biosystems, Wetzlar, Німеччина). Середні показники діаметрів нами представлені у вигляді середнього арифметичного із середнім квадратичним відхиленням ($M\pm SD$). Достовірність різниці між середніми показниками досліджуваної і контрольної груп перевіряли за критерієм Манна-Уїтні (U). Отримані відсоткові показники представлено у вигляді часток та 95% довірчих інтервалів [95%ДІ]). Довірчі інтервали вираховували за критерієм-ф кутового перетворення Фішера. Достовірність різниці визначали методом критерію Пірсона (χ^2). Різниця вважалася статистично значущою при мінімальному рівні значимості $p < 0,05$. Для порівняння середніх показників діаметрів синусоїдів печінки двох серій експерименту в динаміці після чотирьох і восьми тижнів застосування 10% олії КБД використовували t-критерій Вілкоксона. Достовірність різниці між показниками визначали за t-критерієм Вілкоксона р (W). Критерій Мак-Немара р (McN) використовувався нами для порівняння відносних показників величин гемосинусоїдних капілярів у динаміці після чотирьох і восьми тижнів застосування 10% олії КБД, визначали достовірність різниці. Різниця вважалася статистично значущою при

мінімальному рівні значимості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами макроскопічного дослідження, проведеного наприкінці 4-го і 8-го тижнів експериментального впливу 10% олії КБД, печінка експериментальних щурів не відрізнялася від контрольної групи. Печінка на вигляд темного червоно-коричневого кольору, мала гострі краї, поверхня гладка, блискуча, сполучнотканинна капсула тоненька, на розрізі однорідна, гомогенна, помірного кровонаповнення.

Мікроскопічно часточкова структура чітко виражена, паренхіматозний і стромально-судинний компартмент без видимих змін. Гепатоцити формували балки, між якими чітко простежувалися синусоїди. Нами детально досліджено морфологічні особливості синусоїдних капілярів печінкової часточки, визначено середні показники діаметрів і проведений порівняльний аналіз спостереження в динаміці після 4-го і 8-го тижнів експериментального застосування 10% олії КБД.

За мікроскопічною організацією синусоїди є фенестрованими капілярами, в яких стінка сформована ендотеліоцитами і клітинами Купфера (резидентними макрофагами). У синусоїдах відсутня базальна мембрана, тому мається безпосередній зв'язок з простором Діссе і гепатоцитами. Синусоїди при забарвленні гематоксиліном та еозином і метиленовим синім виглядали як світлі простори між печінковими балками і простягалися від триад печінкових часточок до центральної вени. Ближче до триад синусоїди були звивистими, у той час, як у центролобулярній частині печінкової часточки синусоїди були прямими. Важливе значення має морфологічне дослідження синусоїдів у різних зонах часточки і порівняння між зонами. Так, Хіе G. зі співавтор. наголосили на те, що виділення перипортальних, середньочасточкових і центрочасточкових зон і дослідження синусоїдів у різних зонах часточки має велике значення щодо вивчення зональної токсичності лікарських засобів, зокрема медикаментозне пошкодження печінки, ішемія-реперфузія, оскільки низка процесів залежить від ендотеліоцитів [18].

Нами проведені заміри діаметра синусоїдних гемокапілярів у різних зонах печінкової часточки і визначено середні показники діаметра. У центральній зоні часточки синусоїди були вузькими, порівняно з перипортальними, діаметр менший від середніх показників. В експериментальній серії після чотирьох тижнів впливу КБД мінімальний діаметр синусоїдів становив 5,95 мкм, максимальний діаметр в окремих синусоїдах - 9,17 мкм. Помірна дилатація синусоїдів призводить до сповільнення кровотоку і депонування крові в них з вірогідним покращенням процесів обміну в тканині печінки. Середній діаметр синусоїдів становив $7,69\pm 0,88$ мкм. У варіаційному ряді медіана діаметра синусоїдних гемокапілярів становила 7,56 мкм. При порівнянні з контрольною групою середній діаметр синусоїдів достовірно не відрізнявся від контрольної групи ($p=0,59$).

В експериментальній серії після восьми тижнів впливу КБД, тобто після довготривалого застосування канабіноїду, мікроскопічна організація синусоїдів не порушена. Синусоїди являли собою систему каналів, розташованих між печінковими балками, стінка гемокапілярів вистелена плескатими ендотеліоцитами, між якими добре візуалізуються клітини Купфера. Навколо портальних трактів діаметри синусоїдів були більшими, ніж у середньочасточковій зоні. В окремих

полях зору в середньочасточкових і центрочасточкових зонах синусоїди виглядали дилатованими з еритростазами. Середній діаметр синусоїдів становив $9,72 \pm 0,33$ мкм і вірогідно відрізнявся від контрольної групи ($p < 0,05$) і експериментальної серії після чотирьох тижнів впливу КБД.

Порівняння середніх показників діаметра синусоїдів обох серій дослідної групи з контрольною групою представлено на рис. 1.

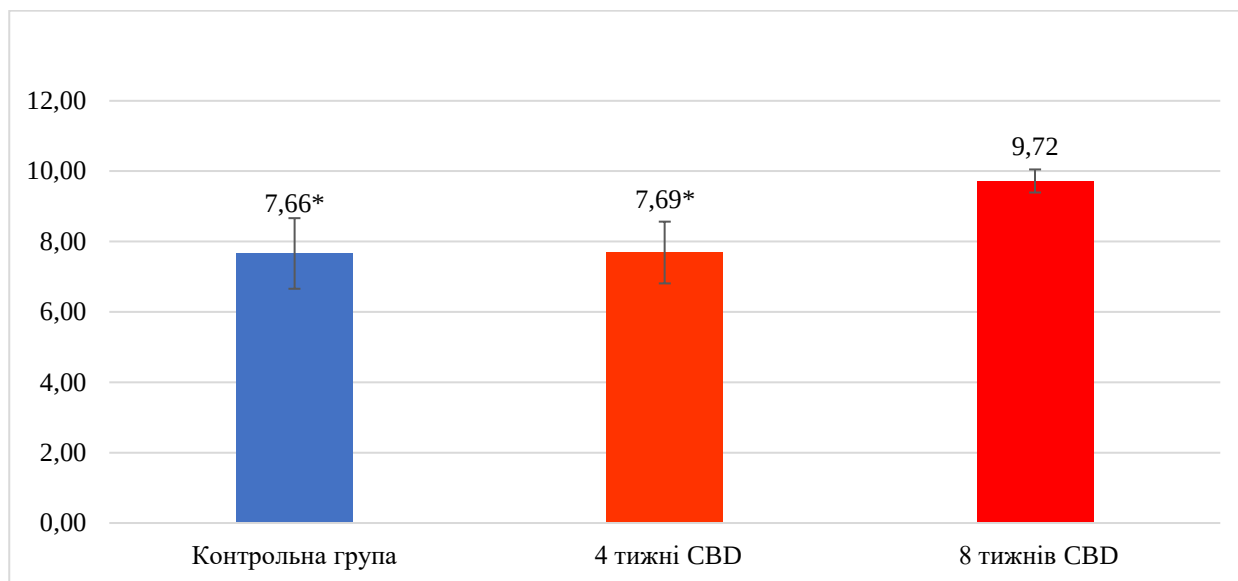


Рис. 1. Порівняння середніх показників діаметрів синусоїдів (мкм) після чотирьох і восьми тижнів експериментального впливу CBD (КБД) з контрольною групою (К.гр.) ($M \pm SD$)

Примітка: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) із показниками на 8-й тиждень

Нами використано критерій Манна-Уїтні (U) для визначення достовірності різниці між середніми показниками діаметра синусоїдів двох серій досліджуваної групи з контрольною. При порівняльному аналізі серії експерименту 4-тижневого впливу КБД із контрольною групою встановлено, що середній показник діаметра синусоїдів не відрізнявся від контрольної групи, $p(U) = 0,59$. Порівняльний аналіз серії експерименту 8-тижневого впливу КБД із контрольною групою продемонстрував достовірну різницю середнього показника діаметра синусоїдів, $p < 0,001$.

Порівняння середніх показників діаметра синусоїдів у динаміці експериментального застосування олії КБД за критерієм Уїлкоксона (W), тобто після чотирьох і восьми тижнів впливу КБД, дозволило встановити достовірну різницю, $p(W) = 0,001$. Середній показник діаметра синусоїдних капілярів після 8-тижневого впливу олії КБД достовірно перевищував відповідний показник після 4-тижневого впливу олії КБД.

Крім визначення середніх показників діаметра синусоїдів у двох серіях експериментального дослідження і їх порівняння, ми проводили обрахунки дилатованих і гіперемованих синусоїдів у відповідних серіях, порівнювали з контрольною групою і

визначали достовірність за критерієм Пірсона, $p(\chi^2)$, а також порівнювали у динаміці після чотирьох і восьми тижнів впливу КБД і визначали достовірність за критерієм Мак-Немара, $p(McN)$.

В обох серіях дослідної групи після чотирьох і восьми тижнів впливу КБД при гістологічному дослідженні нами діагностовані одиничні дилатовані і повнокровні синусоїди. У серії експерименту після чотирьох тижнів впливу КБД такі синусоїди нами діагностовані у 4 із 14 випадків, тобто у 28,57 %, 95%ДІ [8,85-54,04]. Відсутність дилатованих і повнокровних синусоїдів спостерігалася у 10 випадках – 71,43 %, 95%ДІ [45,96-91,15]. Множинні дилатовані і повнокровні синусоїди були відсутні в серії експерименту після чотирьох тижнів впливу КБД.

У серії експерименту після восьми тижнів впливу КБД одиничні дилатовані і повнокровні синусоїди нами діагностовані в 10 із 14 випадків, тобто в 71,43 %, 95%ДІ [45,96-91,15]. Достовірність різниці за критерієм Пірсона (χ^2) відповідала значенню $p = 0,56$ у серії після чотирьох тижнів впливу КБД і $p = 0,003$ у другій серії, тобто наявність одиничних дилатованих і повнокровних синусоїдів в обох серіях відрізнялася від контрольної групи (рис. 2).

Множинні дилатовані і повнокровні синусоїди спостерігалися тільки в серії експерименту після

Оригінальні дослідження

восьми тижнів впливу КБД, зокрема такі дилатовані і повнокровні синусоїди діагностовано у 4 з 14 випадків – 28,57 %, 95%ДІ [8,85-54,04]. Достовірність різниці за критерієм Пірсона (χ^2) з контрольною групою відповідала значенню 0,01.

Порівняння частоти динаміки змін показників наявності одиничних і множинних дилатованих і повнокровних синусоїдів в обох серіях дослідної групи

після чотирьох і восьми тижнів впливу КБД показало, що достовірність за критерієм Мак-Немара щодо одиничних дилатованих і повнокровних синусоїдів становила $p(\text{McN})=0,01$, а щодо множинних дилатованих і повнокровних синусоїдів $p(\text{McN})=0,04$, тобто динаміка змін наявності одиничних дилатованих і повнокровних синусоїдів в обох серіях достовірно відрізнялася між собою ($p<0,05$).

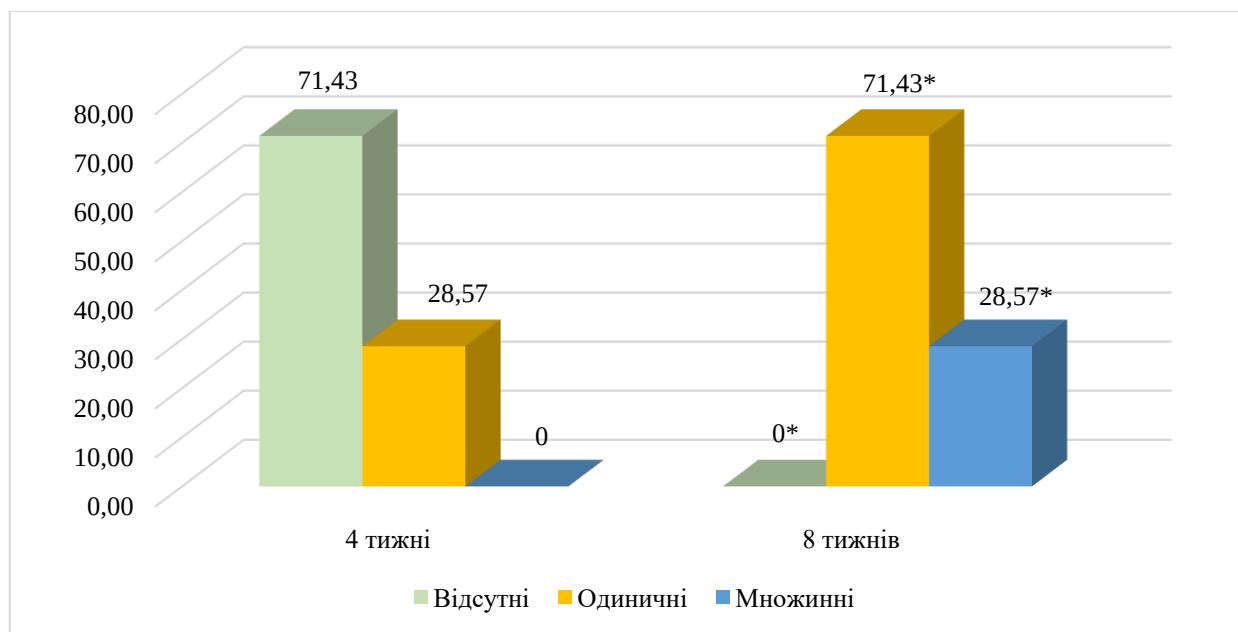


Рис. 2. Порівняння динаміки змін показників частоти наявності дилатованих і повнокровних синусоїдів у групі КБД упродовж чотирьох і восьми тижнів (%)

Примітка: * - достовірна різниця ($p<0,05$) з відповідними показниками на 4-й тиждень

Однак даний показник є усередненим і відносним, оскільки просвіт синусоїдів нерівномірний у різних відділах печінкової часточки. У 10 (71,43 [45,96-91,15] %) із 14 випадків діагностувалася дилатація і повнокров'я одиничних синусоїдів у часточках печінки, а в 4 (28,57 [8,85-54,04] %) випадках – дилатація і повнокров'я множинних синусоїдів, причому встановлено достовірну різницю за критерієм Пірсона з контрольною групою, відповідно ($p=0,003$).

Таким чином, на підставі проведеного гістологічного дослідження встановлено, що ангіоархітектоніка синусоїдних капілярів печінкової часточки за умов експериментального впливу 10% олії КБД (10 мг/кг/добу) упродовж чотирьох і восьми тижнів як дієтичної добавки не зазнавала морфологічних змін. Нами не відзначено порушення структури ендотеліоцитів і клітини Купфера синусоїдів, деформації синусоїдів, формування еритроствів чи інших морфологічних змін. Дилатація синусоїдів не свідчила про утруднений відтік крові з печінкової часточки. Одиничні і в окремих випадках множинні дилатовані і гіперемовані синусоїди свідчать про ефект вазодилатації КБД і підвищення кровотоку після довготривалого застосування канабіноїду.

За результатами проведених досліджень із застосуванням КБД встановлено потенційні терапевтичні властивості фітоканабіноїду при різних фізичних та нервово-психічних станах завдяки його протизапальній, знеболювальній, нейропротекторній, протисудомній та анкіолітичній дії [19, 20]. Проте в окремих клінічних дослідженнях з безпеки перорального застосування КБД вказувалось про побічні ефекти, зокрема з боку печінки. Зафіксовано підвищення трансаміназ, особливо при довготривалому застосуванні КБД і у високих дозах [21, 22].

В експериментальному дослідженні на собаках I. Corsato Alvarenga зі співавтор. (2024) вивчали довгостроковий вплив КБД упродовж 36 тижнів у дозах 5 та 10 мг/кг/день. Авторами встановлено, що хронічне введення КБД здоровим собакам у дозі 5 мг/кг переносилося краще, ніж 10 мг/кг, і обидві дози викликали підвищення активності лужної фосфатази. За результатами проведених досліджень не діагностовано морфофункціональних змін, які вказували б на пошкодження печінки. Проте автори рекомендують контролювати функцію печінки у тварин, які довготривало отримують КБД як дієтичну добавку [23].

Висновки

Таким чином, проведене морфологічне дослідження дозволило встановити, що макроскопічна будова і мікроскопічна організація печінкової часточки збережена і не зазнавала гістопатологічних змін за умов експериментального впливу 10% олії КБД (10 мг/кг/добу) як дієтичної добавки впродовж чотирьох і восьми тижнів.

Порівняльна характеристика морфометричних показників синусоїдних гемокапілярів печінки після чотирьох і восьми тижнів експерименту продемонструвала, що середній показник діаметра синусоїдів після чотирьох тижнів достовірно не відрізнявся від контрольної групи ($p=0,59$). В експериментальній серії після восьми тижнів впливу КБД, тобто після довготривалого застосування канабіноїду, середній діаметр синусоїдів становив ($9,72\pm0,33$) мкм і вірогідно відрізнявся від контрольної групи ($p<0,05$) і експериментальної серії після чотирьох тижнів впливу КБД.

Статистичні обрахунки одиничних і множинних дилатованих і гіперемованих синусоїдів у відповідних

серіях, порівняння їх з контрольною групою і в динаміці свідчать про те, що наявні одиничні дилатовані і повнокровні синусоїди в обох серіях відрізнялися від контрольної групи. Достовірність різниці за критерієм Пірсона (χ^2) відповідала значенню $p=0,56$ у серії після чотирьох тижнів впливу КБД і $p=0,003$ у серії після восьми тижнів впливу КБД. Множинні дилатовані і повнокровні синусоїди спостерігалися тільки в серії експерименту після восьми тижнів впливу КБД, що свідчить про ефект вазодилатації КБД і підвищення кровотоку після довготривалого застосування канабіноїду.

Результати морфологічного і морфометричного аналізу синусоїдів печінки після чотирьох і восьми тижнів експериментального впливу КБД вказують про безпечність застосування 10% олії КБД у дозі 10 мг/кг/добу.

Перспективи подальших досліджень

Необхідні подальші експериментальні дослідження довгострокового впливу КБД і встановлення особливостей морфологічної організації компонентів судинного компартмента печінки.

References

1. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. Cannabidiol: state of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther.* 2017;175:133-50. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.041.
2. Spinella TC, Stewart SH, Naugler J, Yakovenko I, Barrett SP. Evaluating cannabidiol (CBD) expectancy effects on acute stress and anxiety in healthy adults: a randomized crossover study. *Psychopharmacology (Berl).* 2021 Jul;238(7):1965-77. DOI: 10.1007/s00213-021-05823-w.
3. Campos AC, Fogaça MV, Sonogo AB, Guimarães FS. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Res.* 2016;112:119-27. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.033.
4. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(21):2011-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611618.
5. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1888-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1714631.
6. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. *Biomolecules.* 2020 Nov 19;10(11):1575. DOI: 10.3390/biom10111575.
7. Han K, Wang JY, Wang PY, Peng YC. Therapeutic potential of cannabidiol (CBD) in anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2024 Sep;339:116049. DOI: 10.1016/j.psychres.2024.116049.
8. Lo LA, Christiansen A, Eadie L, Strickland JC, Kim DD, Boivin M, et al. Cannabidiol-associated hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *J Intern Med.* 2023 Jun;293(6):724-52. DOI: 10.1111/joim.13627.
9. Clewell A, Glávits R, Endres JR, Murbach TS, Báldi PT, Renkecz T, et al. An evaluation of the genotoxicity and 90-day repeated-dose toxicity of CBD-rich hemp oil. *J Appl Toxicol.* 2023 Nov;43(11):1719-47. DOI: 10.1002/jat.4511.
10. Dziwenka M, Coppock R, Alexander M, Palumbo E, Ramirez C, Lerner S. Safety Assessment of a Hemp Extract using Genotoxicity and Oral Repeat-Dose Toxicity Studies in Sprague-Dawley Rats. *Toxicol Rep.* 2020 Feb 20;7:376-85. DOI: 10.1016/j.toxrep.2020.02.014.
11. Dziwenka M, Coppock R, Davidson MH, Weder MA. Toxicological safety assessment of HempChoice® hemp oil extract; a proprietary extract consisting of a high concentration of cannabidiol (CBD) in addition to other phytocannabinoids and terpenes derived from *Cannabissativa* L. *Heliyon.* 2023 Jun 2;9(6):e16913. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e16913.
12. Henderson RG, Lefever TW, Heintz MM, Trexler KR, Borghoff SJ, Bonn-Miller MO. Oral toxicity evaluation of cannabidiol. *Food Chem Toxicol.* 2023 Jun;176:113778. DOI: 10.1016/j.fct.2023.113778.
13. Kutanzi KR, Ewing LE, Skinner CM, Quick CM, Kennon-McGill S, McGill MR, et al. Safety and Molecular-Toxicological Implications of Cannabidiol-Rich Cannabis Extract and Methylsulfonylmethane Co-Administration. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 21;21(20):7808. DOI: 10.3390/ijms21207808.
14. Polanska HH, Petrlakova K, Papouskova B, Hendrych M, Samadian A, Storch J, et al. Safety assessment and redox status in rats after chronic exposure to cannabidiol and cannabigerol. *Toxicology.* 2023;488:153460. DOI: 10.1016/j.tox.2023.153460.
15. Li J, Zagorski JW, Kaminski NE. Establishment of a point of departure for CBD hepatotoxicity employing human HepaRG spheroids. *Toxicology.* 2023;488:153469. DOI: 10.1016/j.tox.2023.153469.
16. Gao X, Campasino K, Yourick MR, Zhao Y, Sepehr E, Vaught C, et al. Comparison on the mechanism and potency of hepatotoxicity among hemp extract and its four major constituent cannabinoids. *Toxicology.* 2024;506:153885. DOI: 10.1016/j.tox.2024.153885.
17. Timsit YE, Negishi M. CAR and PXR: the xenobiotic-sensing receptors. *Steroids.* 2007 Mar;72(3):231-46. DOI: 10.1016/j.steroids.2006.12.006.

Оригінальні дослідження

18. Xie G, Wang L, Wang X, Wang L, DeLeve LD. Isolation of periportal, midlobular, and centrilobular rat liver sinusoidal endothelial cells enables study of zonated drug toxicity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299(5):G1204-10. DOI: 10.1152/ajpgi.00302.2010.
19. Crippa JA, Guimarães FS, Campos AC, Zuardi AW. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Front Immunol*. 2018;9:2009. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02009.
20. Khan R, Naveed S, Mian N, Fida A, Raafey MA, Aedma KK. The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: A systematic review. *J Cannabis Res*. 2020;2:2. DOI: 10.1186/s42238-019-0012-y.
21. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, et al. Adverse effects of cannabidiol: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(11):1799-806. DOI: 10.1038/s41386-020-0667-2.
22. Dos Santos RG, Guimarães FS, Crippa JAS, Hallak JE, Rossi GN, Rocha JM, et al. Serious adverse effects of cannabidiol (CBD): A review of randomized controlled trials. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(6):517-26. DOI: 10.1080/17425255.2020.1754793.
23. Corsato Alvarenga I, Wilson KM, McGrath S. Tolerability of long-term cannabidiol supplementation to healthy adult dogs. *J Vet Intern Med*. 2024 Jan-Feb;38(1):326-35. DOI: 10.1111/jvim.16949.

Відомості про авторів

Шевчук М.М. – доцент кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, канд.мед.наук, доцент; керівник Комунального закладу Львівської обласної ради «Львівське обласне бюро судово-медичної експертизи», м. Львів, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7852-5980>.

Волос Л.І. – професор кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д-р мед.наук, професор; <https://orcid.org/0000-0002-1733-589X>.

Information about the authors

Shevchuk M.M. – Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; Head of the Communal Institution of the Lviv Regional Council «Lviv Regional Bureau of Forensic Medical Examination», Lviv, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7852-5980>.

Volos L. I. - Professor at the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1733-589X>.

*Надійшла до редакції 18.04.25 р.
Підписано до друку 27.06.2025 р.
© М.М. Шевчук, Л.І. Волос, 2025*

ВПРОВАДЖЕННЯ СИМУЛЯЦІЙНОГО ПІДХОДУ В ОСВІТНІЙ ПРОЦЕС ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ З ГІСТОЛОГІЇ, ЦИТОЛОГІЇ ТА ЕМБРІОЛОГІЇ БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ**А.А. Ходоровська, Г.М. Чернікова, Т.О. Семенюк, Н.П. Пентелейчук***Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна*

Ключові слова: симуляційний підхід, навчання гістології, онлайн-платформи, спеціальність «Медицина».

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 117-121.

DOI: 10.24061/2413-0737.29.2.114.2025.19

E-mail:

khodorovska.alla@bsmu.edu.ua
chernikova.galina@bsmu.edu.ua
semeniuk.tetiana@bsmu.edu.ua
pentelejchuk.nataliia@bsmu.edu.ua



Резюме. У статті розглядається впровадження симуляційного підходу в освітній процес на етапі практичної підготовки студентів із дисциплін гістологія, цитологія та ембріологія. Акцент необхідно зробити на перевагах використання симуляційних технологій для формування клінічного мислення, візуалізації мікроструктур, а також розвитку практичних навичок. Проаналізовано ефективність симуляційного навчання порівняно з традиційними методами викладання. Симуляційний підхід сприяє підвищенню якості засвоєння матеріалу, залученості студентів до навчального процесу та їхній готовності до подальшої професійної діяльності.

Мета дослідження - проаналізувати симуляційний підхід та технології у навчанні на кафедрі гістології, цитології та ембріології БДМУ.

Матеріал і методи. Впровадження симуляційних технологій у навчанні на кафедрі гістології, цитології та ембріології БДМУ зумовлено не лише розвитком цифрових технологій, а й необхідністю підвищення рівня засвоєння матеріалу та розвитку практичних навичок у студентів спеціальності «Медицина» та створення навчально-методичних матеріалів для викладання на кафедрі.

Результати. Застосування симуляційного підходу на кафедрі гістології під час проведення практичних занять дало можливість поглибити розуміння навчального матеріалу. Студенти краще стали засвоювати морфологічні особливості клітин і тканин завдяки візуалізації та інтерактивній роботі з віртуальними препаратами. Крім того, це сприяло формуванню клінічного мислення. Інтеграція з клінічними тестовими завданнями на практичних заняттях дозволило пов'язувати морфологічні характеристики з клінічними даними та покращити підготовку студентів до складання ліцензійного іспиту ЄДКІ «Крок 1». Залучення студентів до наукової діяльності з використанням методу 3D моделювання, цифрових препаратів і також доступність якісного освітнього контенту при використанні цифрових онлайн-платформ під час засідань наукового гуртка, у вільному доступі до великої кількості високоякісних гістологічних зображень, сприяє підвищенню інтересу та мотивації до навчання.

Висновки. Застосування симуляційного підходу у вивченні гістології значно підвищує якість навчального процесу, оскільки сприяє кращому засвоєнню матеріалу, розвитку аналітичного мислення та практичних навичок роботи із сучасними цифровими технологіями. Такий підхід дозволяє моделювати реальні ситуації в безпечному навчальному середовищі, що створює умови для глибшого розуміння морфологічних процесів і патогенезу захворювань на клітинному рівні. Впровадження симуляційних технологій у навчання гістології необхідна освітня тенденція, яка відповідає актуальним вимогам до підготовки майбутніх медиків. Завдяки інтерактивним цифровим платформам значно покращується доступ до навчального матеріалу, зокрема гістологічних слайдів, що дозволяє студентам самостійно працювати з віртуальними препаратами у зручний час і в індивідуальному темпі. Крім того, симуляційний підхід стимулює активну участь студентів у навчальному процесі, формує відповідальне ставлення до професійної підготовки та сприяє набуттю ключових клініко-діагностичних компетентностей, необхідних для подальшої медичної практики.

INTEGRATION OF SIMULATION TECHNOLOGIES INTO PRACTICAL TEACHING OF HISTOLOGY, CYTOLOGY, AND EMBRYOLOGY OF BSMU

A.A. Khodorovska, H.M. Chernikova, T.O. Semeniuk, N.P. Pentelejchuk

Key words: simulation-based approach, histology education, online platforms, specialty «Medicine».

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 2 (114). P. 117-121.

Resume. The article examines the implementation of a simulation-based approach in the educational process during the practical training stage of students in the disciplines of histology, cytology, and embryology. Emphasis is placed on the advantages of using simulation technologies for the development of clinical thinking, visualization of microstructures, and enhancement of practical skills. The effectiveness of simulation-based learning is analyzed in comparison with traditional teaching methods. The simulation approach contributes to improving the quality of material assimilation, increasing student engagement in the learning process, and enhancing their readiness for future professional activity.

Purpose. To analyze the simulation approach and technologies in teaching at the Department of Histology, Cytology and Embryology of BSMU.

Material and methods. The introduction of simulation technologies in teaching at the Department of Histology, Cytology and Embryology of the BSMU is due not only to the development of digital technologies, but also to the need to increase the level of material mastery and the development of practical skills among students of the specialty «Medicine» and the creation of educational and methodological materials for teaching at the department.

Results. The application of the simulation-based approach in the Department of Histology during practical classes has enabled a deeper understanding of the educational material. As a result, students have improved their assimilation of the morphological features of cells and tissues through visualization and interactive work with virtual specimens. Additionally, this has contributed to the development of clinical thinking. The integration of clinical test tasks into practical sessions allowed students to link morphological characteristics with clinical data and enhanced their preparation for the licensing exam KROK 1. Involving students in scientific activities using 3D modeling, digital specimens, and the availability of high-quality educational content through digital online platforms during scientific club meetings—with free access to a vast collection of high-quality histological images—helps increase students' interest and motivation in learning. **Conclusions.** The application of a simulation-based approach in histology education significantly enhances the quality of the learning process, as it promotes better material retention, the development of analytical thinking, and practical skills in using modern digital technologies. This approach enables the modeling of real-life scenarios in a safe educational environment, creating favorable conditions for a deeper understanding of morphological processes and the pathogenesis of diseases at the cellular level. The integration of simulation technologies into histology training is a necessary educational trend that aligns with current demands for the preparation of future healthcare professionals. Interactive digital platforms greatly improve access to learning materials, particularly histological slides, allowing students to independently engage with virtual specimens at a convenient time and pace. Moreover, the simulation-based approach encourages active student participation in the learning process, fosters a responsible attitude toward professional training, and facilitates the acquisition of essential clinical and diagnostic competencies required for future medical practice.

Вступ. Гістологія – фундаментальна дисципліна, що вивчає мікроскопічну будову клітин, тканин та органів, забезпечуючи розуміння їхньої функціональної організації. Традиційні методи навчання гістології передбачають роботу з мікроскопами та гістологічними препаратами, що, хоча й ефективно, має певні обмеження, зокрема

труднощі з доступом до якісних препаратів, складність візуалізації просторових структур та обмежений час на практичних заняттях [4,5]. У сучасному освітньому процесі симуляційний підхід відіграє ключову роль, оскільки дозволяє відтворювати реальні клінічні ситуації в безпечному навчальному середовищі. Це сприяє формуванню практичних навичок, підвищенню

впевненості студентів, розвитку критичного мислення та забезпечує тісний зв'язок між теоретичними знаннями та їх практичним застосуванням [1, 2]. Тому, саме використання цифрових технологій, таких як віртуальні мікроскопи, 3D-моделювання інтерактивні платформи та технології доповненої і віртуальної реальності, дозволяє студентам більш глибоко та ефективно опановувати матеріал [4, 7, 8, 9]. Такі методи підвищують якість навчального процесу, роблять його більш доступним, наочним і захопливим.

Впровадження симуляційних технологій у освітній процес практичних занять на кафедрі гістології, цитології та ембріології БДМУ зумовлено не лише розвитком цифрових технологій, а й необхідністю підвищення рівня засвоєння матеріалу та розвитку практичних навичок у студентів. Симуляційний підхід дозволяє моделювати реальні навчальні ситуації, покращуючи розуміння складних гістологічних структур та їхніх функцій. Це особливо важливо для майбутніх медиків-гістологів, які повинні вміти швидко та точно аналізувати мікроскопічні зображення для діагностики та лікування захворювань.

На кафедрі гістології БДМУ використовуються елементи симуляційного підходу, зокрема, це застосування віртуального мікроскопа. Така технологія базується на використанні цифрових гістологічних препаратів, що суттєво розширює можливості для ефективного вивчення мікроструктур органів і тканин. Віртуальний мікроскоп надає студентам доступ до великої колекції високоякісних зображень, які можна детально досліджувати без використання традиційного мікроскопа. Крім того, для підвищення ефективності практичних занять на кафедрі розроблено набір флеш-карток із цифровими гістологічними препаратами. Ці картки використовуються під час кожного практичного заняття зі студентами спеціальності «Медицина»,

забезпечуючи систематизацію знань, активізацію самостійної роботи та формування клінічного мислення вже на ранніх етапах навчання [3]. Такий підхід сприяє не лише глибшому розумінню теоретичного матеріалу, а й підготовці студентів до подальшої наукової і професійної діяльності.

Використання 3D-моделювання тканин і органів, за допомогою спеціальної програми, яка дозволяє візуалізувати гістологічні структури у тривимірному просторі, що допомагає краще розуміти взаємозв'язок між клітинами, тканинами та органами [4]. Саме такий підхід використовується на кафедрі гістології при виконанні наукових досліджень та досліджень, які входять до планової наукової роботи кафедри, а це, у свою чергу, дає можливості зі студентами проводити засідання наукових гуртків. Таким чином, впровадження 3D-моделювання в освітній процес не лише поглиблює розуміння анатомо-гістологічних взаємозв'язків, а й підвищує наукову цінність навчання. Такий інноваційний підхід сприяє формуванню у студентів дослідницьких навичок та сприяє активній участі в науковій діяльності кафедри, відкриває нові можливості для розвитку молодих науковців.

Використання онлайн-ресурсів із віртуальними гістологічними препаратами є складовою сучасного освітнього процесу в медичних навчальних закладах. Такі цифрові платформи значно підвищують якість навчання, роблячи його більш гнучким, доступним та інтерактивним. Завдяки високій роздільній здатності зображень та широкому функціоналу, студенти отримують можливість не просто переглядати гістологічні зразки, а й активно взаємодіяти з ними. Інтерактивні інструменти, зокрема масштабування, маркування клітинних і тканинних структур, перегляд препаратів у різних площинах, дозволяють глибше зануритися в навчальний матеріал (рис.1).

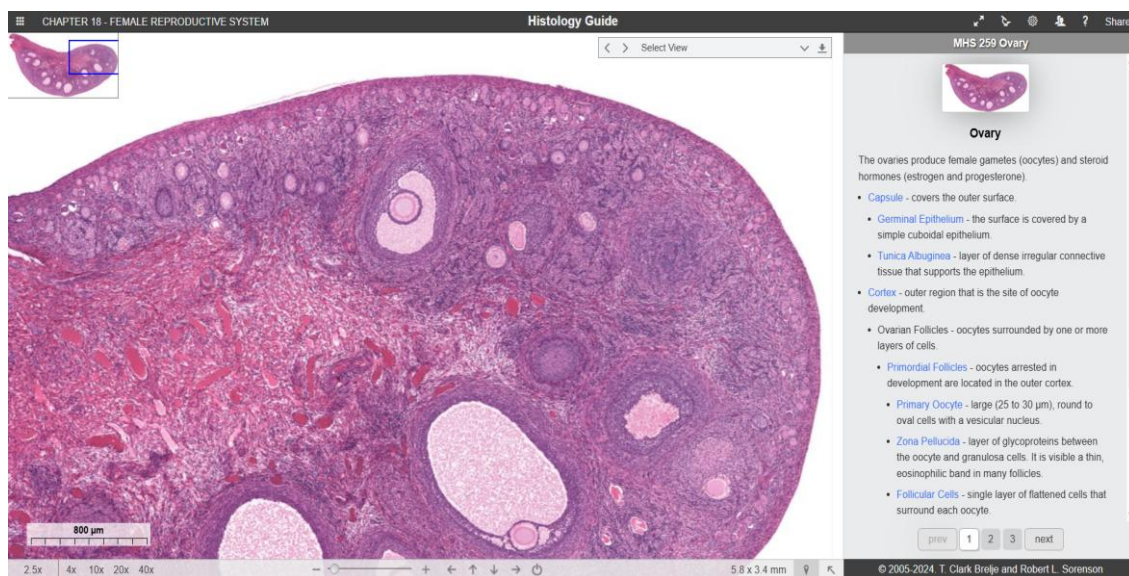


Рис.1. Візуалізація гістологічних структур препарату яєчника за допомогою сучасних інтерактивних інструментів (<https://histologyguide.com/>)

Проблеми вищої медичної освіти

Це сприяє кращому розумінню складної мікроанатомії органів, вивченню просторового розташування клітинних елементів і встановленню функціональних взаємозв'язків між ними. Такий підхід особливо важливий у підготовці майбутніх лікарів, адже закладає фундамент для подальшого клінічного мислення. Крім того, можливість самостійної роботи з матеріалом у будь-який зручний час — як у межах навчального закладу, так і поза ним — формує навички самонавчання та підвищує загальну ефективність засвоєння знань. Студенти можуть поглиблювати свої знання у зручному темпі, адаптуючи процес навчання до власних потреб. Онлайн-ресурси також полегшують доступ до великої кількості препаратів, включаючи рідкісні чи унікальні зразки, які не завжди можна представити в лабораторії у традиційній формі. Зокрема, іноді використовуються провідні онлайн-платформи для вивчення гістології, які забезпечують студентів високоякісними навчальними ресурсами світового рівня, серед таких як Virtual Microscopy Database - це потужний ресурс, що надає доступ до великої колекції цифрових гістологічних зображень. Завдяки йому студенти та викладачі мають змогу працювати з реальними гістологічними зрізами у форматі онлайн, що значно розширює можливості для самостійного вивчення та аналізу матеріалу [7]. Harvard's Histology Learning System — інтерактивна навчальна система, розроблена на базі одного з провідних медичних університетів світу. Платформа містить високоякісні зображення, супроводжені професійними коментарями, а також інтерактивні тести, що дозволяють студентам перевірити й закріпити здобуті знання [8]. Histology Guide — віртуальний атлас і підручник одночасно, який поєднує текстову інформацію з детальними гістологічними зображеннями. Особливо цінною є наявність докладних пояснень будови клітин і тканин, що дозволяє студентам глибше зрозуміти складні мікроструктури людського організму [9].

Інтеграція таких платформ у навчальний процес кафедри дозволяє студентам не лише ефективно засвоювати навчальний матеріал, а й формує навички самостійної роботи з науковими джерелами, стимулює дослідницький інтерес, розвиває критичне мислення та підтримує індивідуальний темп навчання.

На практичних заняттях також застосовується інтеграція вивчення патологічних процесів із використанням тестових клінічних завдань, що відіграє важливу роль у якісній підготовці студентів до складання ліцензійного іспиту ЄДКІ «Крок.1». Такий

підхід дозволяє не лише закріпити теоретичні знання з нормальної гістології, а й розвинути навички клінічного мислення, необхідні для правильного аналізу ситуаційного матеріалу в тестах. Робота з клінічними тестовими завданнями формує вміння швидко орієнтуватися у діагностичних критеріях, правильно інтерпретувати гістологічні зміни й логічно пов'язувати їх із проявами хвороб, що є ключовими для успішного проходження іспиту та подальшої медичної практики. Такий аналіз клінічних тестових завдань із залученням гістологічного матеріалу дозволяє глибше дослідити відмінності між нормальною та патологічною гістологією, виявляти характерні морфологічні зміни, а також співвідносити їх із клінічними симптомами захворювань. Це сприяє кращому розумінню механізмів розвитку патологічних процесів на клітинному й тканинному рівнях, формує у студентів системне бачення патогенезу хвороб та посилює міждисциплінарні зв'язки з клінічними дисциплінами.

Висновок. Застосування симуляційного підходу у вивченні гістології значно підвищує якість навчального процесу, оскільки сприяє кращому засвоєнню матеріалу, розвитку аналітичного мислення та практичних навичок роботи з сучасними цифровими технологіями. Такий підхід дозволяє моделювати реальні ситуації у безпечному навчальному середовищі, що створює умови для глибшого розуміння морфологічних процесів і патогенезу захворювань на клітинному рівні. Впровадження симуляційних технологій у навчання гістології необхідна освітня тенденція, яка відповідає актуальним вимогам до підготовки майбутніх медиків. Завдяки інтерактивним цифровим платформам значно покращується доступ до навчального матеріалу, зокрема гістологічних слайдів, що дозволяє студентам самостійно працювати з віртуальними препаратами у зручний час і в індивідуальному темпі. Крім того, симуляційний підхід стимулює активну участь студентів у навчальному процесі, формує відповідальне ставлення до професійної підготовки та сприяє набуттю ключових клініко-діагностичних компетентностей, необхідних для подальшої медичної практики.

Перспективи подальших досліджень. Впровадження системи аналітики навчальних даних, що дозволить викладачам отримувати зворотний зв'язок про успішність студентів, виявляти проблемні теми й своєчасно коригувати підхід до викладання.

Список літератури

1. Ковальова ОВ. Впровадження симуляційних технологій навчання в медичну освіту. Неперервна професійна освіта: теорія і практика. Серія: Педагогічні науки. 2019;1:36-41. DOI: 10.28925/1609-8595.2019.1.3641.
2. Мамай ОВ, Білаш СМ, Проніна ОМ. Симуляційні методи навчання як дієвий механізм для оптимізації процесу навчання і викладання морфологічних дисциплін. Полтава: Полтавський державний медичний університет; 2024. Available from: <https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/23916>.
3. Бойчук ТМ, Цигикало ОВ, Чернікова ГМ. Атлас мікрофотографій «Флеш-картки з гістології, цитології та ембріології, Модуль І». Чернівці: Буковинський державний медичний університет; 2018. 36 с. Available from: <https://eosvita.bsmu.edu.ua/mod/resource/view.php?id=31451>.
4. Dmytrenko RR, Koval OA, Andrushchak LA, Makarchuk IS, Tsyhykalo OV. Peculiarities of the identification of different types of

- tissues during 3D-reconstruction of human microscopic structures. Neonatology Surgery and Perinatal Medicine. 2023;8(4):125-34. DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.18.
5. Magnani F, Demaria E, Ambrosi F, Sala C, Pasquinelli G, Fiorentino M, et al. The positive impact of virtual microscopy on histopathology education: a comparative, student-centered study. Adv Physiol Educ. 2025;49(1):136-46. DOI: 10.1152/advan.00110.2024.
6. Lee BC, Hsieh ST, Chang YL, Tseng FY, Lin YJ, Chen YL, et al. A web-based virtual microscopy platform for improving academic performance in histology and pathology laboratory courses: a pilot study. Anat Sci Educ. 2020;13(6):743-58. DOI: 10.1002/ase.1940.
7. Virtual Microscopy Database (VMD) [Internet]. Available from: <https://www.virtualmicroscopydatabase.org>
8. Harvard's Histology Learning System [Internet]. Available from: <https://histology.medicine.umich.edu>
9. Histology Guide [Internet]. Available from: <https://histologyguide.com>

References

1. Koval'ova OV. Vprovadzhennia symuliatyinykh tekhnolohii navchannia v medychnu osvitu [Introduction of simulation learning technologies into medical education]. Neperervna profesiina osvita: teoriia i praktyka. Seriya: Pedahohichni nauky. 2019;1:36-41. DOI: 10.28925/1609-8595.2019.1.3641.
2. Mamai OV, Bilash SM, Pronina OM. Symuliatyini metody navchannia yak diievyi mekhanizm dlia optymizatsii protsesu navchannia i vykladannia morfolohichnykh dystsyplin [Simulation teaching methods as an effective mechanism for optimizing the process of learning and teaching morphological disciplines]. Poltava: Poltav's'kyi derzhavnyi medychnyi universytet; 2024. Available from: <https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/23916>.
3. Boichuk TM, Tsyhykalo OV, Chernikova HM. Atlas mikrofotografii «Flesh-kartky z histolohii, tsytolohii ta embriolohii, Modul' I» [Atlas of microphotographs "Flash cards on histology, cytology and embryology, Module I"]. Chernivtsi: Bukovyn's'kyi derzhavnyi medychnyi universytet; 2018. 36 p. Available from: <https://eosvita.bsmu.edu.ua/mod/resource/view.php?id=31451>.
4. Dmytrenko RR, Koval OA, Andrushchak LA, Makarchuk IS, Tsyhykalo OV. Peculiarities of the identification of different types of tissues during 3D-reconstruction of human microscopic structures. Neonatology Surgery and Perinatal Medicine. 2023;8(4):125-34. DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.18.
5. Miani F, Demaria E, Ambrosi F, Sala K, Pasquinelli D, Fiorentino M, et al. The positive impact of virtual microscopy on histopathology education: a comparative, student-centered study. Adv Physiol Educ. 2025;49(1):136-46. DOI: 10.1152/advan.00110.2024.
6. Lee BC, Hsieh ST, Chang YL, Tseng FY, Lin YJ, Chen YL, et al. A web-based virtual microscopy platform for improving academic performance in histology and pathology laboratory courses: a pilot study. Anat Sci Educ. 2020;13(6):743-58. DOI: 10.1002/ase.1940.
7. Virtual Microscopy Database (VMD) [Internet]. Available from: <https://www.virtualmicroscopydatabase.org>
8. Harvard's Histology Learning System [Internet]. Available from: <https://histology.medicine.umich.edu>
9. Histology Guide [Internet]. Available from: <https://histologyguide.com>

Відомості про авторів

Ходоровська Алла Анатоліївна – канд.мед.наук, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-0957-111X>.

Чернікова Галина Миколаївна – канд.мед.наук, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-2766-5315>.

Семенюк Тетяна Олексіївна – канд.мед.наук, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-8886-8570>.

Пентелейчук Наталія Петрівна – канд.біол.наук, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-1850-9142>.

Information about the authors

Khodorovska Alla Anatoliivna – candidate of medical sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, institution of higher education Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-0957-111X>.

Chernikova Halyna Mykolayivna – candidate of medical sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, institution of higher education Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-2766-5315>.

Semeniuk Tetiana Oleksiivna – candidate of medical sciences/PhD, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, institution of higher education Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-8886-8570>.

Pentelejchuk Natalia Petrivna – candidate of biological sciences/PhD, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, institution of higher education Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-1850-9142>.

Надійшла до редакції 15.04.25 р.

Підписано до друку 27.06.2025 р.

© А.А. Ходоровська, Г.М. Чернікова, Т.О. Семенюк, Н.П. Пентелейчук, 2025

ВИКОРИСТАННЯ ПРИРОДНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ РЕСУРСІВ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ ХВОРОБ ПАРОДОНТА

І.В. Шилівський, О.М. Немеш, З.М. Гонта, К.А. Мороз, О.Й. Кордіяк, А.П. Скалат

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Ключові слова: природні курортні, фактори, курортне лікування, комплексне лікування, профілактика, кліматотерапія, мінеральні води, ропа, гідротерапія, бальнеологія, радонотерапія, озокерит, лікувальні грязі, пелоїдотерапія, хвороби пародонта, генералізований пародонтит.

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 2 (114). С. 122-128.

DOI: 10.24061/2413-0737.29.2.114.2025.20

E-mail: igor.shylyvskyy@gmail.com
oxana2111@gmail.com
zoryanagonta@gmail.com
catherinem@ukr.net
kordiyakolena68@gmail.com
andrianaS@ukr.net



Резюме. Курортні природні лікувальні ресурси здавна привертають увагу вчених і є об'єктом досліджень у лікуванні хвороб пародонта завдяки їх значному терапевтичному ефекту. Зважаючи на значну поширеність в Україні різноманітних курортних лікувальних факторів, наукове обґрунтування їх застосування в лікуванні хвороб пародонта є актуальним і потребує подальшого вивчення.

Мета роботи – вивчити сучасні наукові тенденції щодо особливостей застосування лікувальних факторів природних курортів України в комплексній профілактиці та лікуванні хвороб пародонта.

Матеріал і методи. Пошук, систематизація, опрацювання та аналіз наукових джерел літератури, що висвітлюють дослідження щодо використання природних факторів у лікуванні захворювань пародонта. Використано аналітичний метод дослідження для аналізу 30 джерел літератури.

Результати та їх обговорення. У статті описано лікувальні властивості природних курортних ресурсів України. Вивчено та проаналізовано наукові джерела літератури, що висвітлюють методи комплексного лікування та профілактики захворювань пародонта з використанням природних курортних факторів України.

Висновки. Таким чином, вивчення властивостей природних курортно-лікувальних ресурсів України відкриває нові перспективи для комплексного лікування стоматологічних захворювань і продовжує традиції використання природних ресурсів у медицині на благо людства. Перспективним є застосування мінеральних вод, пелоїдів, озокериту, кліматотерапії в лікуванні та профілактиці хвороб пародонта, оскільки це значно знижує потребу в медикаментозній терапії.

USE OF NATURAL THERAPEUTIC RESOURCES IN THE COMPLEX THERAPY AND PREVENTION OF PERIODONTAL DISEASES

I.V. Shylyvskyy, O.M. Nemesh, Z.M. Honta, K.A. Moroz, O.Y. Kordiyak, A.P. Skalat

Key words: natural resort factors, resort therapy, comprehensive treatment, prevention, climatotherapy, hydrotherapy, balneology, peloid therapy, radon therapy, mineral waters, brine, ozokerite, therapeutic mud, periodontal diseases, generalized periodontitis.

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 2 (114). P. 122-128.

Resume. Resort-based natural therapeutic resources have long attracted the attention of scientists and have been the subject of research in the treatment of periodontal diseases due to their significant therapeutic effects. Given the widespread availability of various natural resort-based therapeutic factors in Ukraine, the scientific justification for their application in periodontal disease treatment is highly relevant and should be the subject of further study.

Objective. To explore current scientific trends regarding the specific applications of Ukraine's natural resort-based therapeutic factors in the comprehensive prevention and treatment of periodontal diseases.

Materials and Methods. Search, systematization, processing, and analysis of scientific literature sources presenting contemporary research on the use of natural factors in the treatment of periodontal diseases. An analytical research method was applied to examine a total of 30 literary sources.

Results and Discussion. The article describes the therapeutic properties of Ukraine's natural resort resources. Scientific literature sources highlighting methods of comprehensive treatment and prevention of periodontal diseases using Ukraine's natural resort factors were reviewed and analyzed.

Conclusions. Thus, the study of the properties of Ukraine's natural therapeutic

Наукові огляди

resort resources opens new prospects for the comprehensive treatment of dental diseases and continues the tradition of utilizing natural resources in medicine for the benefit of humanity. The use of mineral waters, peloids, ozokerite, and climatotherapy in the treatment and prevention of periodontal diseases is promising, as it significantly reduces the need for pharmacological therapy.

Вступ. Природні лікувальні ресурси широко використовуються в медичній практиці як безпечна немедикаментозна терапія на етапах амбулаторного, санаторно-курортного та позакурортного лікування [1, 2, 3, 4]. Зростаючі потреби використання природних багатств для зміцнення здоров'я населення та профілактики захворювань визначають необхідність більш широкого медико-географічного вивчення природних лікувальних ресурсів для подальшого раціонального використання. Курортні природні лікувальні ресурси вже тривалий час привертають увагу вчених і є предметом дослідження в лікуванні хвороб пародонта, оскільки мають значний терапевтичний ефект [5, 6, 7]. Враховуючи значну розповсюдженість в Україні різноманітних природних курортних лікувальних факторів, наукове обґрунтування їх застосування для лікування хвороб пародонта є актуальним і повинно бути предметом подальшого вивчення.

Мета роботи – вивчити сучасні наукові тенденції щодо особливостей застосування лікувальних факторів природних курортів України в комплексній профілактиці та лікуванні хвороб пародонта.

Матеріал і методи. Пошук, систематизація, опрацювання та аналіз наукових джерел літератури, що висвітлюють дослідження щодо використання природних факторів у лікуванні захворювань пародонта. Використано аналітичний метод дослідження для аналізу 30 джерел літератури.

Результати дослідження та їх обговорення. Лікувальна дія природних об'єктів зумовлена впливом комплексу різноманітних природних чинників: клімату, особливостей ландшафтних умов, морською водою, сонячною радіацією тощо. Тобто, ці фактори є природні лікувальні ресурси у своїх сукупностях, у вигляді природного об'єкта як комплексу. Особливістю даного природного ресурсу є те, що його лікувальний вплив забезпечується тільки в курортних умовах, на місці розташування природного об'єкта. Клімат зумовлює просторову організацію курортно-рекреаційної діяльності. Сприятлива дія клімату на здоров'я людини важлива для організації всіх видів рекреації [2, 3]. Крім того, клімат – як головний лікувально-профілактичний фактор, є основою для створення кліматичних курортів, оздоровчий вплив яких зумовлений передусім застосуванням аеро-, геліо-, таласотерапії. Паралельно з цим на лікувальних курортах використовуються з лікувальною метою ландшафтотерапія, особливості місцевого мікроклімату (зокрема, печер і шахт – спелеотерапія), інші природні лікувальні фактори.

До природних лікувальних ресурсів (ПЛР) відносять: мінеральні та термальні води, лікувальні грязі (пелоїди), озокерит, ропу лиманів і озер, морську

воду, природні об'єкти та комплекси зі сприятливими для лікування кліматичними умовами, що придатні для використання з метою лікування, медичної реабілітації та профілактики захворювань. Природні курортні ресурси, які мають лікувальні властивості, є основою, на якій організовано санаторно-курортне лікування. Завдяки географічному положенню, геологічній будові та гідрогеологічним умовам в Україні наявні всі види курортів: бальнеологічні, грязьові, кліматичні, змішані. Практично в кожному регіоні нашої країни є свої унікальні джерела здоров'я різного складу, які не поступаються закордонним [1, 2, 4].

На бальнеологічних курортах головним лікувальним чинником є мінеральні води, що можуть використовуватись для внутрішнього прийому (пиття) та зовнішнього застосування у вигляді ванн, душів, зрошень, купань. Мінеральні води – це природні підземні води, які справляють на організм людини лікувальну дію, зумовлену основним іонно-сольовим і газовим складом, підвищеним вмістом бальнеологічно активних компонентів (Ls, Sr, Ba, Fe, Mn, J, F, As та ін.) або специфічними властивостями (радіоактивність, температура, структура води, реакція води – pH, окисно-відновний потенціал тощо), дія яких відрізняється від дії прісної води [3, 4]. Використання мінеральних вод у лікуванні й профілактиці захворювань порожнини рота та зокрема хвороб пародонта дозволило значно зменшити потребу в медикаментозній терапії [6, 7, 8, 9].

Грязьові курорти знаходяться поблизу родовищ лікувальних грязей (пелоїдів), їх основний лікувальний фактор — грязь, що застосовується у вигляді ванн, аплікацій, тампонів, компресів тощо. За структурою лікувальні грязі є складною фізико-хімічною структурою, що містить грязьовий розчин, грубодисперсну частину (силікатні частинки, гіпс, карбонати й фосфати кальцію, карбонати магнію та інші солі, органічні залишки) і колоїдний комплекс. Грязьовий розчин є похідним води або висококонцентрованого розчину різних солей, що покривають грязьові відкладення та містить різноманітні гази в розчинному стані, які просочують усю масу грязі й зумовлюють ступінь її мінералізації [2, 3].

Серед кліматичних курортів виділяють гірські, приморські, лісові та степові на рівнинах, кожному з яких притаманні унікальні комбінації клімато-погодних характеристик, що забезпечують лікувальний ефект. Поряд із основними, виділяються змішані курорти, на яких одночасно використовуються кілька природних лікувальних ресурсів. Важливим принципом санаторно-курортного лікування є його комплексність, тобто використання різноманітних природних лікувальних факторів у поєднанні з

дієтотерапією, фізіотерапевтичними процедурами, лікарськими й іншими лікувальними засобами [5, 10, 12]. Науковці відзначають, що різні природні фактори мають значний сприятливий терапевтичний ефект при лікуванні та профілактиці стоматологічних захворювань, а часто - при поєднанні захворювань порожнини рота та загальносоматичної патології, оскільки таке поєднання значно ускладнює перебіг хвороб порожнини рота та вимагає особливого підходу до вибору методів лікування й профілактики [13, 14, 15, 16].

Бальнеотерапія знайшла своє місце і в пародонтології. В основному мінеральні води застосовуються при запальних захворюваннях пародонта (гінгівіті та пародонтиті) у вигляді місцевих процедур [17, 18, 19]. Важливим фактором лікувального впливу мінеральних вод і ропи мінеральної води є їх виражені антибактеріальні властивості при дії на мікрофлору порожнини рота, якими певною мірою пояснюється ефективність їх дії при лікуванні різних запальних захворювань пародонта. Численними дослідженнями доведено виражену антибактеріальну дію ропи сульфатно-хлоридно-натрієво-магнієво-калієвої мінеральної води джерела № 6 курорту «Моршин» на деякі штами стафілококів, стрептококів і змішану мікрофлору пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит. За проявом антибактеріального впливу на змішану мікрофлору пародонтальних кишень порівнювані антибактеріальні препарати та ропу мінеральної води джерела № 6 можна розташувати в такій послідовності: тетрациклін (30 мг/мл), ропи джерела № 6, ампіцилін (30 мг/мл) та фурацилін (1:5000) [17, 18].

Низка авторів включили в комплексне лікування генералізованого пародонтиту в жінок, які хворіють залізодефіцитною анемією, зрошування пародонтальних кишень водою джерела № 6 курорту «Моршин» (у розведенні – 50 мл ропи на 1 літр води), електрофорез ропи цієї мінеральної води та аплікації озокериту на ясна із введенням у пародонтальні кишені. Проведене після лікування клінічне та бактеріоскопічне дослідження засвідчило високу ефективність використання лікувальних факторів курорту «Моршин» саме у хворих на залізодефіцитну анемію [19].

Клінічна та імунологічна ефективність використання мінеральної води джерела № 1 курорту «Моршин» у комплексній терапії генералізованого пародонтиту вивчалась і в пацієнтів з іншою поєднаною системною патологією, зокрема, із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. За своїми органолептичними властивостями мінеральна вода «Моршинська» джерела №1 є антимікробною, протизапальною, імуномодельюючою та має анальгезуючу дію. Автори запропонували полоскання, іригації, ротові ванночки та гідромасаж даною водою під час санаторно-курортного лікування та розчином, виготовленим із ропи вказаного джерела, у домашніх умовах після санаторно-курортного лікування [9, 20].

Ефективність комплексного патогенетично обґрунтованого лікування генералізованого пародонтиту у хворих на остеоартроз проводилося з використанням високомінералізованої хлоридно-натрієвої-кальцієвої води Новозбручанського родовища Тернопільської області [21]. Мікробіологічними дослідженнями доведено антимікробну активність води Новозбручанського родовища по відношенню до різних груп бактерій: грампозитивних стрептококів, грамнегативних бактерій, дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Антимікробна активність води даного родовища є стабільною протягом семи днів.

Антиоксидантні властивості лікувальних факторів курорту «Трускавець» доведені численними дослідженнями як при лікуванні осіб із захворюваннями сечовидільної системи, так і в поєднанні зі стоматологічними захворюваннями. Зокрема, у групі, де застосовували комплексне лікування генералізованого пародонтиту у хворих на сечокам'яну хворобу з локальним використанням мінеральної води «Броніслава», озокеритотерапії та лазерного орошення ясен, вдалось досягнути активізації ферментів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази та каталази) у слині, знизити рівень вмісту сіалових кислот, що свідчило про значне сповільнення процесів деструкції в тканинах пародонта, а також підвищення концентрації аскорбінової кислоти в слині. У групі, де використовували загальноприйнятну методику лікування генералізованого пародонтиту без використання мінеральних вод, достовірно збільшилися показники активності супероксиддисмутази та зменшився вміст сіалових кислот у слині, а активність каталази та вміст аскорбінової кислоти залишились практично на попередньому рівні [22, 23].

Науковими дослідженнями доведено високу ефективність застосування гідромасажу радоново-вуглекислими водами курорту «Хмільник» у комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту [24, 25]. «Хмільник» вважається унікальним бальнеологічним центром, а його води містять радон, вуглекислий газ, азот, кисень, калій, натрій, кальцій, магній, марганець, залізо, гідрокарбонат, хлор, сульфати, а також органічні речовини та мікроелементи, які утворюють на поверхні води плівку, що володіє здатністю перешкоджати швидкому випаровуванню цілющих газів. Тому, лікувальну воду «Хмільника» можна назвати вуглекислою радоною мінеральною, вона має низьку мінералізацію (до 2 г/л) та складний газовий вміст. Лікування радоновими водами відносять до променевої терапії, а саме α -терапії.

Радонотерапія на курорті «Хмільник» представлена такими процедурами, як радонові ванни, інгаляції та зрошування різної інтенсивності. За час контакту радонової води зі шкірою чи слизовими оболонками на їх поверхні утворюється активний наліт, який доволі щільно фіксується та зберігається на протязі 2-3 годин.

Наукові огляди

Радон поступово накопичується на поверхні тіла, частково проникає в кровоносні судини та переноситься з кров'ю до внутрішніх органів. Радон, що проникнув у тіло, виділяється через легені, нирки й потові залози та через 2-3 години практично повністю виводиться з організму. Механізм лікувальної дії радонових процедур пов'язують із впливом малих доз α - випромінювання радону і його дочірніх продуктів на нервовий, судинний та імунний апарат шкіри й слизових оболонок, що підвищує захисні сили організму в боротьбі з патогенними факторами [25].

Радонотерапія покращує ліпідний та водно-сольовий обмін, позитивно впливає на імунологічні процеси, підвищує активність ліполітичних ферментів, покращує показники гемокоагуляції та вуглеводний обмін. Під впливом радону зменшується рівень глюкози в крові, нормалізуються показники крові, зменшуються клінічні прояви неврозу та неврозоподібних станів. Лікування радоном має пролонговану анальгезуючу, протизапальну та гіпосенсибілізуючу дію. Методика місцевої терапії в комплексному лікуванні та профілактиці захворювань пародонта в пацієнтів із ураженням міжхребцевих дисків шийного відділу включала гідромасаж радоново-вуглекислими водами (тиск 1-2 аТм, температура 38-40 градусів, тривалість процедури 10 хв, курс лікування 10 днів) та протимікробний і протизапальний препарат (наприклад NBF Gingival Gel) – аплікації на ясна 3-4 рази на день, курс лікування 5-7 днів [26].

У комплексному лікуванні захворювань пародонта також використовують мінерал нафтового походження – озокерит. Він містить 85,7% вуглеводів та 14,3% водню, мінеральні масла, асфальтосмолисті речовини. До його складу входять також і органічні сполуки: метан, етан, етилен, пропілен, вуглекислий газ і сірководень. Озокерит вирізняється підвищенням діелектричного проникнення, а також вмістом біологічно активних речовин (естрогени, холіноподібні сполуки), які надають йому лікувальних властивостей. Компресійна здатність озокериту зумовлена його переходом із рідкого стану у твердий. Він має велику теплоємність і малу теплопровідність, що зумовлює значний позитивний лікувальний ефект при хронічних захворюваннях запального характеру [2, 26].

Застосування озокериту при лікуванні генералізованого пародонтиту дає виражений позитивний ефект. Зменшуються запальні явища в пародонті, припиняється кровоточивість та гноєвиділення з пародонтальних кишень. Паралельно клінічним змінам нормалізуються також і лабораторні показники: еміграція лейкоцитів у порожнину рота, цитологічний вміст пародонтальних кишень [27].

Особливе місце в лікуванні захворювань пародонта посідають лікувальні грязі – пелоїди (від грецького – намул, глина). Пелоїдами називають речовини, які утворюються в природних умовах під впливом геологічних процесів. Остов грязі - це її грубодисперсна частина з розміром часток 0,01 мм,

чим нижча концентрація великих часточок у складі лікувальної грязі, то вища її якість. Колоїдний комплекс - це тонкодисперсна частина грязі, яка містить мінеральні частинки менше 0,001мм. До них відносяться мінеральні солі, мікроелементи (Fe, Al, V, Cu, Ag, Zn, P, As, Se, Mn, Bi, Ca) та органічні речовини (гумінова кислота, амінокислоти, ліпіди та інші). Властивості лікувальних грязей зумовлюються їх морфогенезом, тобто джерелом походження і хімічним складом. Серед найбільш важливих властивостей пелоїдів є їх бактеріоцидна, бактеріостатична, імуностимулювальна дія і здатність впливати на кровоносні та лімфатичні судини. Вони містять цілу низку біологічно активних речовин, мікроелементів, солей, гормонів, антибактеріальних речовин і стимуляторів [2, 3].

На сьогодні найбільш перспективнішим напрямком пелоїдотерапії є розробка і впровадження препаратів на основі лікувальних грязей (віджимки, витяжки, центрифугати, водяні розчини). Фармацевтична промисловість випускає низку препаратів на основі лікувальних грязей, які знайшли застосування в стоматології. Їх застосування можливе разом із фізіотерапією, яка потенціює дію пелоїдів за рахунок впливу фізичних факторів на тканини й клітини організму [14].

Автори, що вивчали клінічну ефективність застосування пелоїдів у комплексному лікуванні захворювань пародонта, визначали стійкий позитивний терапевтичний ефект у групі хворих початкового та розвинутого ступеня запальнодистрофічної форми пародонтиту, що проявлялось у нормалізації кольору ясен, зменшенні кровоточивості, болючості в яснах, зникненню неприємного запаху з ротової порожнини, стабілізації ротовості зубів [15].

При лікуванні захворювань пародонта значно посилити терапевтичний ефект рідких фракцій грязі можна, поєднуючи їх із фізіотерапевтичними методами, за допомогою яких можна більш активно ввести ці речовини в тканини пародонта [28]. Використання фонофорезу для уведення рідкої фракції грязі, окрім терапевтичного клінічного ефекту, призводить до нормалізації низки протеолітичних ферментів тканин пародонта, лужної фосфатази, лізоциму. Застосування рідкої фракції лікувальної грязі шляхом її уведення в тканини пародонта за допомогою електрофорезу та ультрафонофорезу дає виражений клінічний ефект при лікуванні різних запальних і дистрофічно-запальних захворювань пародонта [29, 30].

Висновки. Вивчення властивостей природних лікувальних ресурсів України відкриває нові перспективи в комплексному лікуванні захворювань пародонта та продовжує досвід використання природних курортних факторів у медицині на користь людства. Сучасні технології дають можливість виготовляти нові лікарські форми на основі природних компонентів, а також препарати, які пацієнти можуть використовувати самостійно. Використання

мінеральних вод, пелоїдів і озокериту в лікуванні та профілактиці захворювань порожнини рота є перспективним, оскільки дозволяє значно зменшити потребу в медикаментозній терапії.

Конфлікт інтересів. Автори декларують, що не мають конфлікту інтересів стосовно даного

дослідження, у тому числі фінансового, особистісного характеру, авторства чи іншого характеру, що міг би вплинути на дослідження та його результати, представлені в даній статті.

Фінансування. Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

Список літератури

1. Kravets' OM, Riabiev AA. Kurortolohiia [Spa therapy]. Kharkiv: KhNUMH im OM Beketova; 2017. 167 p. URL: <https://core.ac.uk/download/pdf/141489399.pdf>. (in Ukrainian).
2. Babova KD, Bezverkhiuk TM, Kysylevs'koi AYU, editors. Pryrodni likuval'ni resursy: abetka korystuvacha [Natural healing resources: user's alphabet]. Odesa: «Polihraf»; 2021. 76 p. URL: https://kurort.gov.ua/wp-content/uploads/2016/11/dovidnyk_plr_sajt.pdf. (in Ukrainian).
3. Sukach VV, Riazantseva LO, S'omka VO, Bondarenko SM. Molibdenova mineralizatsiia Serhiivs'koho Au-Mo rodovyscha (Serednie Prydnistrov'ia, Ukrain's'kyi schyt) [Molybdenum mineralization of the Sergiyiv Au-Mo deposit (Central Transnistria, Ukrainian Shield)]. Mineral'ni resursy Ukrainy. 2020;1:3-11. (in Ukrainian).
4. Kurorty Ukrainy. Vikipediya [Resorts of Ukraine. Wikipedia] [Internet]. URL: https://uk.wikipedia.org/wiki/Kategoriya:Kurorty_Ukrainy (in Ukrainian).
5. Zaliziak MS. Mineral'ni vody u kompleksnomu likuvanni zakhvoriuvan' parodonta [Mineral waters in the complex treatment of periodontal diseases]. Klinichna stomatolohiia. 2015;3-4:25-9. (in Ukrainian).
6. Shylivskiy IV, Nemesh OM, Honta ZM, Moroz KA. Udoskonalennia farmakoterapii heneralizovanoho parodontytu v patsientiv iz suputn'oiu sechokam'ianoiu khvoroboiu [Improving pharmacotherapy of generalized periodontitis in patients with concomitant urolithiasis]. Bukovyn's'kyi medychnyi visnyk. 2022;1:56-60. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.1.101.2022.7> (in Ukrainian).
7. Babov KD, Plakida OL, Zabolotna IB, editors. Zastosuvannya mineral'nykh vod u khvorykh, yaki perenesly pohirshennia khvorobu [Use of mineral waters in patients who have had coronavirus disease]. Odesa: «Polihraf»; 2024. 126 p. (in Ukrainian).
8. Klityn's'ka OV, Demchuk IM. Mineral'ni vody v kompleksnii profilaktytsi osnovnykh stomatolohichnykh zakhvoriuvan' [Mineral water in complex prevention major dental diseases]. Molodyi vchenyi. 2017;2:133-36. (in Ukrainian).
9. Shvets' Iie, Bandriv's'ka NN, Shvets' LI. Otsinka efektyvnosti zastosuvannya likuval'no-profilaktychnoho kompleksu na osnovi mineral'noi vody «Morshyn's'ka № 1» na mikrobiotsenoz rotovoi porozhnyny u patsientiv z heneralizovanim parodontytom na foni urazhennia shlunkovo-kyshkovoho traktu [Evaluation of the effectiveness of the use of a therapeutic and prophylactic complex based on mineral water "Morshyn'ska No. 1" on the microbiocenosis of the oral cavity in patients with generalized periodontitis on the background of gastrointestinal tract lesions]. Visnyk Ukrain's'koi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2021;21(2):127-30. DOI: [10.31718/2077-1096.21.2.127](https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.2.127) (in Ukrainian).
10. Zabolotnyi TD, Shyliv's'kyi IV, Nemesh OM, Kurochka IM, Shvets' Iie. Efektyvnist' zastosuvannya mineral'nykh vod u kompleksnii terapii zakhvoriuvan' parodontu [The effectiveness of the use of mineral waters in the complex therapy of periodontal diseases]. Novyny stomatolohii. 2014;2:65-9. (in Ukrainian).
11. Gushcha SG, Nasibullin BA, Nikipelova EM, Badiuk NS. Comparative evaluation of the effectiveness of natural silicon mineral waters and their artificial analogics on the current experimental pathology of sleeve-surface tract. Journal of Education, Health and Sport. 2019;4(9):600-10. DOI: [10.5281/zenodo.3237876](https://doi.org/10.5281/zenodo.3237876).
12. Nemesh OM, Shyliv's'kyi IV, Honta ZM, Shvets' IYe. Efektyvnist' zastosuvannya morshyn's'koi mineral'noi vody u kompleksnii terapii heneralizovanoho parodontytu [The effectiveness of using Morshyn mineral water in the complex therapy of generalized periodontitis]. Klinichna stomatolohiia. 2013;3-4:65-6. (in Ukrainian).
13. Chaves JR, de Souza CRT, Modesto AAC, Moreira FC, Teixeira EB, Sarraf JS, et al. Effects of alkaline water intake on gastritis and miRNA expression (miR-7, miR-155, miR-135b and miR-29c). Am J Transl Res. 2020;12(7):4043-50.
14. Bandriv's'ka OO. Vykorystannia peloidoterapii u parodontolohii (ohliad literatury) [The use of peloid therapy in periodontology (literature review)]. Klinichna ta eksperymental'na patolohiia. 2017;16(2):82-5. http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep_2017_16_2_19. (in Ukrainian).
15. Zubkova LP, Zubkova-Maslovs'ka YuV. Vykorystannia peloidiv u praktytsi likariv-stomatolohiv [The use of peloids in dental practice]. Naukovyi visnyk Mizhnarodnoho humanitarnoho universytetu. Seria: Medytsyna. Farmatsiia. 2010;1:78-83. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvmgu_medf_2010_1_17. (in Ukrainian).
16. Holovatyi M. Bal'neolohichni resursy malykh kurortiv L'viv's'koi oblasti [Balneological resources of small resorts of Lviv region]. Visnyk L'viv's'koho universytetu. 2019;53:104-10. DOI: <https://doi.org/10.30970/vgg.2019.53.10661>.
17. Markov AV. Kompleksna hidroterapiia heneralizovanoho parodontytu sul'fatno-khlorydno-natriievo-mahniievo-kaliiievoiu mineral'noiu vodoiu [Comprehensive hydrotherapy of generalized periodontitis with sulfate-chloride-sodium-magnesium-potassium mineral water] [dissertation abstract]. Lviv; 2004. 19 p. (in Ukrainian).
18. Markov AV, Pupin TI, Slaba OM. Efektyvnist' sanatorno-kurortnoho likuvannya heneralizovanoho parodontytu khvorykh na zalizodefitsytnu anemiiu [Effectiveness of sanatorium-resort treatment of generalized periodontitis in patients with iron deficiency anemia]. Novyny stomatolohii. 2012;1:77-9. (in Ukrainian).
19. Pupin TI, Markov AV, Hnid' RM, Sichkoriz KhA. Bakterytsydna vlastyvist' morshyn's'koi mineral'noi vody na mikrofloru parodontal'nykh kyshen' pry likuvanni heneralizovanoho parodontytu u khvorykh na zalizodefitsytnu anemiiu [Bactericidal properties of Morshyn mineral water on the microflora of periodontal pockets in the treatment of generalized periodontitis in patients with iron deficiency anemia]. Novyny stomatolohii. 2012;2:33-5. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ns_2012_2_8. (in Ukrainian).
20. Shvets' IYe, Markov AV, Moroz KA, Pupin TI. Kliniko-imunolohichna efektyvnist' mineral'noi vody kurortu Morshyn v kompleksnii terapii heneralizovanoho parodontytu u khvorykh z khronichnym hastrytom [Clinical and immunological effectiveness of mineral water of the Morshyn resort in the complex therapy of generalized periodontitis in patients with chronic gastritis]. Visnyk

Наукові огляди

- problem biolohii i medytsyny. 2015;2(4):364-66. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2015_2%284%29_82. (in Ukrainian).
21. Zaliznyak MS. Osoblyvosti likuvannya zakhvoriuvan' parodonta v umovakh kurortnoi reabilitatsii khvorykh na osteoartroz [Peculiarities of treatment of periodontal diseases in conditions of resort rehabilitation of patients with osteoarthritis] [dissertation abstract]. L'viv; 2012. 20 p. (in Ukrainian).
22. Shylyvs'kyi IV. Efektyvnist' kompleksnoho likuvannya heneralizovanoho parodontytu u khvorykh na sechokam'ianu khvorobu v umovakh kurortu m. Truskavets' [Effectiveness of complex treatment of generalized periodontitis in patients with urolithiasis in the resort city of Truskavets]. Novyny stomatolohii. 2013;2:90-4. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ns_2013_2_21. (in Ukrainian).
23. Zabolotnyi TD, Shylyvskyi IV, Nemesh OM, Honta ZM. Otsinka efektyvnosti likuvannya khvorykh heneralizovanykh parodontytom z vykorystanniam pryrodnykh faktoriv kurortu Truskavets' [Evaluation of the effectiveness of treatment of patients with generalized periodontitis using natural factors of the Truskavets resort]. Stomatolohichni novyny: zbirnyk prats' z aktual'nykh problem stomatolohii. 2010;9-10:49-51. (in Ukrainian).
24. Tepla TO. Osoblyvosti perebihu, likuvannya i profilaktyky zakhvoryuvan' tkanykh parodonta u patsiyentiv z urazhennyam mizhkhrebtsevykh dyskiv shynoho viddilu [Features of the course, treatment and prevention of periodontal tissue diseases in patients with cervical intervertebral disc lesions] [dissertation abstract]. Vinnytsya; 2017. 20 p. (in Ukrainian).
25. Pohrebnyi A, Oliynyk N, Storchak O. Suchasne vykorystannya radonovykh vod Ukrayiny. Sanatorno-kurortne likuvannya ta reabilitatsiya: suchasni tendentsiyi rozvytku [Modern use of radon waters of Ukraine. Sanatorium and resort treatment and rehabilitation: modern trends in development]: materialy nauk.-praktych. konf. z mizhnar. uchastyu (Odesa, 30.09-01.10.2021r.). Odesa: Polihraf; 2021. 190 p. https://kurort.gov.ua/wp-content/uploads/2021/10/tezy_30.09-01.10.2021.pdf. (in Ukrainian).
26. Markov AV, Shylyvskyi IV, Honta ZM, Tlustyk LI. Ozokerytoterapiya v kompleksnomu likuvanni zakhvoryuvan' parodonta [Ozokeritotherapy in the complex treatment of periodontal diseases]. Stomatolohichni novyny: zbirnyk prats' z aktual'nykh problem stomatolohii. 2006-2007;6-7:31. (in Ukrainian).
27. Kulyhina VM, Tepla TO. Rozrobka metodyky kompleksnoho likuvannya ta profilaktyky retsydyvu zakhvoryuvan' parodonta u patsiyentiv z urazhennyam mizhkhrebtsevykh dyskiv shynoho viddilu [Development of a method for comprehensive treatment and prevention of recurrence of periodontal diseases in patients with cervical intervertebral disc lesions]. Innovatsiyni tekhnolohii v stomatolohii: mat. nauk.-prakt. konf. (23.09.2016r., Ternopil). Ternopil; 2016. 34-36 p. (in Ukrainian).
28. Zabolotnyi TD, Borysenko AV, Pupin TI. Zapal'ni zakhvoryuvannya parodonta [Inflammatory periodontal diseases]. Lviv: HalDent; 2013. 205 p. (in Ukrainian).
29. Boitsaniuk SI, Luchyns'kyi MA, Sopotnits'ka VV. Fizioterapevtychni metody likuvannya u parodontolohii [Physiotherapy treatment methods in periodontology]. Klinichna Stomatolohiia. 2011;1-2:19-22. DOI: https://doi.org/10.11603/2311-9624.2011.1_2.2468. (in Ukrainian).
- Burhons'kyi VH, Burhons'kyi VV. Suchasna fizioterapiia v aspekti stomatolohichnoho pryiomu [Modern physiotherapy in the aspect of dental treatment]. Kyiv; 2022. 488 p. http://www.burgonskyi.kiev.ua/wp-content/uploads/2023/02/book_annotation.pdf. (in Ukrainian).

Відомості про авторів

Шилівський І.В. – канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8544-1398>.

Немеш О.М. – канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-8281>.

Гонта З.М. – канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9180-823X>.

Мороз К.А. – канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. EORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2201-2876>.

Кордіяк О.Й. – канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3035-3299>.

Скалат А.П. – канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3688-4907>.

Information about the authors

Shylyvskyi I.V. – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Therapeutic Dentistry, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8544-1398>.

Nemesh O.M. – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Therapeutic Dentistry, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-8281>.

Honta Z.M. – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Therapeutic Dentistry, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine. ORCID

ID: <https://orcid.org/0000-0001-9180-823X>.

Moroz K.A. – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Therapeutic Dentistry, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2201-2876>.

Kordiyak O.J. – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Therapeutic Dentistry, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3035-3299>.

Skalat A.P. – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Therapeutic Dentistry, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3688-4907>.

Надійшла до редакції 19.03.25 р.

Підписано до друку 27.06.2025 р.

© І.В. Шилівський, О.М. Немеш, З.М. Гонта, К.А. Мороз, О.Й. Кордіяк, А.П. Скалат, 2025

БІОМАРКЕРИ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: ГАЛЕКТИН-3 НОВИЙ СУЧАСНИЙ БІОМАРКЕР ФІБРОЗУ МІОКАРДА

Н.М. Кулаєць

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

Ключові слова: серцева недостатність, збережена фракція викиду, фіброз міокарда, галектин-3, серцеві біомаркери, ремоделювання міокарда.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 129-133.

DOI: 10.24061/2413-
0737.29.2.114.2025.21

E-mail:
nadezdakulaec@gmail.com



Резюме. Частота розвитку серцевої недостатності (СН) у загальній популяції досягла порогу епідемії, що є дуже важливою проблемою для сучасної медицини. Поширення СН серед дорослого населення розвинених країн становить 1-2 %, а з віком зростає більш ніж на 10 %. Кожен шостий пацієнт, що звертається до медичних закладів зі скаргами на задишку під час навантаження, має не своєчасно діагностовану СН [1].

Мета дослідження - вивчити біомаркери серцевої недостатності для адекватної оцінки профілю ризику конкретного пацієнта з різними фенотипами серцевої недостатності.

Матеріал і методи. Проведено аналіз джерел літератури, що включає міжнародні клінічні рекомендації, оригінальні дослідження та метааналізи існуючих джерел, проведено їх системний аналіз та узагальнення для діагностики СН та стратифікації ризику пацієнтів із СН.

Результати. У результаті проведеного аналізу даних літератури визначено низку важливих факторів, які свідчать про те, що галектин-3 відіграє значну роль у розвитку СН, ремоделюванні та процесах фіброзу міокарда [2-5]. Секреція галектину-3 регулюється плазматичною мембраною клітини, а експресія можлива в легенях, селезінці, шлунку, кишечнику, надниркових залозах, яєчниках, матці, серці, мозочку, підшлунковій залозі та печінці. Експресію галектину-3 пов'язують з його проліферативним ефектом на макрофаги та фібробласти. Фіброз та формування рубця є ключовими процесами ремоделювання серця. У цих процесах беруть участь фібробласти, міофібробласти та макрофаги. З'ясовано, що концентрація галектину-3 підвищується при фіброзуючих процесах у різних органах. У проведених дослідженнях продемонстровано подібну інформативність щодо прогнозу виживання хворих на серцево-судинні захворювання [5]. В інших дослідженнях галектин-3 зарекомендував себе як цінний біомаркер прогнозу кінцевого наслідку у хворих на ХСН, проте поступившись у точності діагностики основному біомаркеру NT-proBNP [6].

Висновки. Визначення біомаркерів серцевої недостатності може використовуватися не тільки для оцінки прогнозу, а й для виявлення пацієнтів з високим ризиком, які потребують уважнішого моніторингу та агресивнішої терапії. Поглиблене розуміння основної патофізіології серцевої недостатності, покращення здатності ідентифікувати пацієнтів високого ризику на ранніх етапах допоможе адаптувати терапію до унікального профілю конкретної людини, що, безсумнівно, підвищить ефективність терапії та призведе до поліпшення результатів лікування таких пацієнтів.

BIOMARKERS OF HEART FAILURE: GALECTIN-3 IS A NEW MODERN BIOMARKER OF MYOCARDIAL FIBROSIS

N.M. Kulaiets

Key words: heart failure, preserved ejection fraction, myocardial fibrosis, galectin-3, cardiac biomarkers, myocardial remodeling.

Resume. The incidence of heart failure (HF) in the general population has reached the epidemic threshold, which is a very important problem for modern medicine. The prevalence of HF among the adult population of developed countries is 1-2%, and with age, it increases by more than 10%. Every sixth patient who visits medical institutions with complaints of exertional dyspnea has untimely diagnosed HF [1].

Наукові огляди

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 2 (114). P. 129-133.

The aim of the study was to investigate biomarkers of heart failure to adequately assess the risk profile of a particular patient with different phenotypes of heart failure.

Material and Methods. We analyzed the sources of literature, including international clinical guidelines, original studies and meta-analyses of existing sources, conducted their systematic analysis and generalization for the diagnosis of HF and risk stratification of patients with HF.

Results. The literature review identified a number of important factors that indicate that galectin-3 plays a significant role in the development of HF, myocardial remodeling, and fibrosis [5]. Secretion of galectin-3 is regulated by the cell plasma membrane, and expression is possible in the lungs, spleen, stomach, intestines, adrenal glands, ovaries, uterus, heart, cerebellum, pancreas, and liver. Galectin-3 expression is associated with its proliferative effect on macrophages and fibroblasts. Fibrosis and scar formation are key processes of cardiac remodeling.

Conclusions. Determination of heart failure biomarkers can be used not only to assess the prognosis but also to identify high-risk patients who require closer monitoring and more aggressive therapy. An in-depth understanding of the underlying pathophysiology of heart failure, combined with an improved ability to identify high-risk patients at an early stage, will enable the tailoring of therapy to the unique profile of each individual. This approach is likely to enhance the effectiveness of treatment and result in improved outcomes for patients with heart failure.

Вступ. СН – складний клінічний синдром із багатокомпонентним патогенезом, який формується внаслідок ушкодження міокарда різної етіології, що призводить, як правило, до прогресуючої систолічної і/або діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) і дисбалансу між гемодинамічною потребою організму та можливостями серця, хронічної гіперактивації нейрогуморальних систем [1, 3]. Діагноз СН встановлюють, насамперед, за даними аналізу анамнезу та клінічних проявів. Проте ці методи мають дуже низьку чутливість та специфічність, оскільки прогресування СН призводить до розвитку ускладнень, що можуть загрожувати життю. Більш точна діагностика цієї патології є надзвичайно важливим аспектом. Крім того, навіть за умов своєчасної діагностики СН дуже складно оцінити ступінь тяжкості та прогноз перебігу захворювання для хворого, що суттєво обмежує можливості оцінки ризику розвитку ускладнень та вибору правильної тактики лікування. Тому вірогідність несприятливого перебігу СН у більшості пацієнтів дуже висока.

Останніми роками досягнуто вражаючих успіхів у галузі вивчення біомаркерів, що використовуються для діагностики СН. Дослідження цих маркерів поглибило базу знань, дозволило приділяти більше уваги основним патофізіологічним механізмам, що виникають у пацієнтів із гострою та хронічною СН [4-6]. Останні технічні досягнення дали змогу швидко вимірювати навіть невелику кількість цих білків за допомогою аналізів підвищеної чутливості. У зв'язку зі значним поширенням супутніх захворювань, пов'язаних із СН, інтегрований підхід із використанням кількох біомаркерів виявився перспективним у прогнозуванні смертності, покращенні стратифікації ризиків та скороченні повторних госпіталізацій [7]. Біомаркери, завдяки їх

об'єктивності та широкій доступності, відіграють значну роль у поліпшенні контролювання СН. Для адекватної оцінки профілю ризику конкретного пацієнта із СН необхідний багатомаркерний підхід. Тому на дослідження біомаркерів були спрямовані значні зусилля, що призвело до появи кількох нових перспективних кардіологічних маркерів для діагностики СН та стратифікації ризику.

Нині дуже актуальним є пошук і вивчення нових біологічних маркерів ХСН, які можуть бути корисним інструментом контролю ефективності фармакотерапії, ранньої діагностики захворювання, прогнозу його клінічних результатів і відігравати важливу роль у стратифікації ризику пацієнтів [8]. На сьогодні в клінічній практиці, як біомаркер ХСН, використовується мозковий натрійуретичний пептид. Але через те, що він залежить від багатьох показників (стать, вік, маса тіла, наявність у пацієнта хронічної ниркової недостатності або фібриляції передсердь), актуальним є вивчення нового біомаркера, такого як галектин-3 [8, 11].

Галектин-3 належить до сімейства галектинів, які є β-галактозидними зв'язуючими білками, специфічно зв'язуючись із глікопротеїнами та N-ацетил-d-лактозаміндисахаридом [12]. Галектин-3 широко представлений у тканинах людини, включаючи епітеліальні й ендотеліальні клітини, всі види імунних клітин (макрофаги, моноцити, дендритні клітини, еозинофіли, тучні клітини, природні кілери та активовані Т- і В-клітини) та сенсорні нейрони, в основному, виробляються активованими макрофагами, тучними клітинами, нейтрофілами та еозинофілами [10-13]. Є основним активатором серцевого фіброзу, що значно виражений у фіброзних тканинах та підвищується при хронічних запальних процесах [14]. Рівень галектину-3 корелює з

факторами ризику серцево-судинних захворювань, що пов'язані з хронічними запальними станами, такими як гіпертензія, діабет або ожиріння, і підвищуються при серцевій недостатності [15]. Завдяки тому, що галектин-3 є стабільним біомаркером і не пов'язаний із віком, індексом маси тіла або статтю, він є рекомендованим біомаркером, який може використовуватися у хворих на серцево-судинні захворювання [7, 10, 15].

Галектин-3 - розчинний β -галактозид-пов'язаний протеїн, який активно вивільнюється активованими мононуклеарами / фагоцитами внаслідок активації з боку прозапальних цитокінів [14]. Головною біологічною роллю галектину-3 є активація фібробластів для подальшого синтезу колагену позаклітинного матриксу [15]. Галектин-3 має здатність до розпізнавання молекул вуглеводів і колаген-подібних доменів, що дозволяє взаємодіяти з широким спектром позаклітинних матриксних протеїнів, цукрів, N-ацетил-лактозів, а також негліколізованих молекул, таких як мембрано-асоційовані (CD11b / CD18 макрофагів) і позаклітинні рецептори (колаген IV типу) [10-12]. Крім того, галектин-3 переважно пов'язує матриксні гліколізовані протеїни, включаючи ламінін, фібронектин і тенасцин [13-15]. Галектин-3 експресується на поверхні мембран макрофагів, еозинофілів, нейтрофілів, мастоцитів, а також ідентифікується у складі тканин легень, селезінки, шлунково-кишкового тракту, надниркових залоз, сечоводів, яєчників. У фізіологічних умовах вміст останнього в нирках, серці, мозку, підшлунковій залозі та печінці мінімальний [14]. У міокарді хворих на СН галектин-3, ймовірно, є інтегральним протеїном, що забезпечує взаємодію різних індукторів серцево-судинного ремоделювання, зокрема таких, як трансформівний фактор росту- β , інтерферон- γ , ангіотензин II і альдостерон [15]. Припускають, що позитивний вплив інгібіторів АПФ щодо реверсії серцево - судинного ремоделювання і гіпертрофії міокарда зокрема, може бути зумовлений зниженням експресії ас-SDKP як вторинного месенджера галектину-3. Більше того, за рахунок супресії накопичення кінцевих продуктів глікації внутрішньоклітинних протеїнів шляхом зниження експресії тетрапептиду ас-SDKP інгібітори АПФ здатні надавати сприятливий вплив щодо «жорсткості» судинної стінки [10-14]. Попередні доклінічні та клінічні дослідження продемонстрували центральну роль галектину-3 у прогресуванні позаклітинного ремоделювання і накопиченні екстрацелюлярного матриксу, що сприяє фіброзу і порушенню глобальної контрактильної і релаксацийної здатності міокарда, що супроводжується підвищенням аритмогенної активності й дилатацією порожнин серця [11-13]. Підвищення експресії галектину-3 виявляється при гострій / гостродекомпенсованій і хронічній СН незалежно від її фенотипу й етіології [14].

Разом з тим, у загальній популяції надмірний рівень галектину-3 зазвичай детектується у пацієнтів із

серцево-судинними захворюваннями і високим ризиком маніфестації СН [45]. Встановлено, що при гострій та хронічній СН концентрація галектину-3 у периферичній крові позитивно корелює з рівнем NT-proBNP, сироватковими маркерами екстрацелюлярного ремоделювання (амінотермінальний пропептид проколагену типу I і типу III, матриксна металопротеїназа (ММП)-2, тканинний інгібітор ММП-1) і негативно – зі швидкістю клубочкової фільтрації [4, 5, 10]. Однак взаємозв'язку між галектином-3, віком пацієнтів і циркулюючим пулом кардіальних тропонінів не виявлено [11-13]. Хоча експресія галектину-3 зростає пропорційно до тяжкості СН, діагностична цінність NT-proBNP виявилася кращою за таку, що встановлена для галектину-3 [14]. Навпаки, прогностична цінність короткострокового прогнозу з урахуванням усіх випадків повторної госпіталізації внаслідок прогресування СН, рівня загальної і серцево-судинної смерті, для галектину-3 виявилася вищою порівняно з такою у NT-proBNP [8]. Галектин-3 є досить чутливим біомаркером високого ризику загальної смерті, серцево-судинної смерті і клінічних подій, асоційованих із прогресуванням СН. Разом з тим, у ході рандомізованих клінічних досліджень не доведено жодних переваг галектину-3 порівняно з NT-proBNP, розчинним рецептором супресора туморогенності (sST2), фактором зростання / диференціювання-15 і високочутливим С-реактивним протеїном щодо можливості прогнозувати серцево-судинну смерть і смерть унаслідок прогресування СН [8, 15]. З іншого боку, комбінація МНУП і галектину-3 у хворих на хронічну СН більш точно відображає ризик настання смертельних подій, ніж кожен із цих біомаркерів окремо [5-7]. У пацієнтів з позитивною відповіддю на лікування СН не виявлено суттєвої динаміки вмісту галектину-3 у крові, тоді як концентрація NT-proBNP статистично значуще знижувалася [5, 9].

Діагностична цінність галектину-3

Останніми роками опубліковано значну кількість клінічних досліджень, присвячених оцінці галектину-3 як біомаркера серцево-судинних захворювань. У 2006 році групою вчених під керівництвом R. van Kimmenade проведено дослідження з вивчення діагностичної ролі нового біомаркера галектину-3 у пацієнтів з гострою СН. У дослідженні взяли участь 599 пацієнтів із задишкою та іншими симптомами СН. У всіх хворих визначалися галектин-3 і NT-proBNP у плазмі крові. Дослідники встановили відсутність кореляції рівня галектину-3 із тяжкістю стану пацієнта за класифікацією The New York Heart Association (NYHA). Більше того, не відзначалося статистично значущої різниці між медіанами концентрацій галектину-3 у пацієнтів із СН ішемічного та неішемічного, а також систолічного й несистолічного походження. Цікавим є ще одне дослідження, що включало 60 хворих із СН зі збереженою (CH-ЗФВ) і зниженою фракцією викиду (CH-ЗнФВ). Згідно з отриманими результатами, рівень галектину-3 у

Наукові огляди

сироватці пацієнтів із СН-ЗФВ достовірно перевищував такий у хворих із СН-ЗнФВ і корелював із ФВ лівого шлуночка (ЛШ), що, можливо, свідчить про вираженіший фіброз міокарда в пацієнтів із СН-ЗФВ, який призводить до прогресування діастолічної дисфункції. Автори відзначають доцільність одноразового визначення рівня галектину-3, а одночасне встановлення вмісту NT-proBNP і галектину-3 у сироватці крові дає змогу з'ясувати тип СН, уточнити тяжкість її перебігу, оцінити ефективність проведеної терапії, прогноз захворювання і ризик розвитку несприятливого результату.

Моніторинг ефективності терапії

Не менш важливою є оцінка впливу проведеної фармакотерапії на рівень галектину-3 як біомаркера серцево-судинних захворювань. На жаль, у більшості опублікованих досліджень визначали тільки вихідний рівень гормону. Однак можливість прогнозувати ефективність фармакотерапії за рівнем галектину-3 вивчали в пацієнтів із термінальною стадією ХСН, яких підтримували за допомогою апарата допоміжного кровообігу. Вимірювання рівня галектину-3 у плазмі крові проводили в 55 пацієнтів із термінальною стадією ХСН до і після імплантації штучного ЛШ, штучного серця або трансплантації серця, потім порівнювали з рівнями галектину-3 у плазмі здорових добровольців. Встановлено, що в пацієнтів із ХСН рівень галектину-3 був значно підвищений (середнє значення — 11 нг/мл). Незважаючи на велику кількість експериментальних даних, які свідчать про залучення галектину-3 до процесів фіброзу, механічне розвантаження серця або заміна уражених шлуночків не призводили до зниження його плазматичного рівня. У померлих від поліорганної недостатності хворих плазматична концентрація галектину-3 була достовірно вищою, ніж у тих, що вижили і перенесли в подальшому трансплантацію серця. Ці дані були нещодавно підтверджені цією ж групою дослідників у більшій когорті пацієнтів, які також потребували штучної підтримки кровообігу. Короткострокова прогностична цінність галектину-3 вивчалася в дослідженні PRIDE за участю 209 пацієнтів із гострою задишкою, госпіталізованих до відділення реанімації. Рівні галектину-3 у плазмі крові хворих із гострою СН спочатку були високими. Упродовж 60-денного періоду спостереження рецидив гострої СН відзначався у 29% досліджуваних, а 8% пацієнтів померли. AUC ROC-кривої 60-денної смертності та рецидиву гострої СН для галектину-3 становила 0,74 порівняно з 0,67 для NT-proBNP. З огляду на ці дані дослідники визначили прогностичний показник 60-денної смертності для галектину-3, що дорівнює 9,42 нг/мл (чутливість — 75%, специфічність — 56%). Загальна частота смертності та рецидивів гострої СН була найвищою в пацієнтів, у яких спостерігалися високі рівні як галектину-3, так і NT-proBNP. Тобто, хоча діагностична цінність NT-proBNP для СН перевищувала таку галектину-3, останній виявився потужнішим предиктором короткострокової

смертності.

У дослідженні CARE-HF оцінювали вплив галектину-3 на середній за терміном прогноз пацієнтів із ХСН III-IV ФК за NYHA з ознаками систолічної дисфункції ЛШ. Рівень галектину-3 у плазмі крові визначали на початку і через 3 і 18 міс. спостереження. Згідно з результатами дослідження відзначалася пряма кореляція початкового рівня галектину-3 з показниками смертності та госпіталізації з приводу ХСН. Рівень галектину-3 у плазмі крові більше 30 нг/мл підвищував ризик настання кінцевих точок (смертності та госпіталізації з приводу ХСН) у 2,05 рази (відношення шансів).

Отже, нові дослідження в галузі біомаркерів дають змогу знайти шляхи вирішення проблем ранньої діагностики захворювань, вибору ефективної терапії (персоналізована медицина), моніторингу відповіді на втручання, виключення пацієнтів, найбільш схильних до розвитку небажаних побічних ефектів, і прогнозування результату в клінічних дослідженнях та у повсякденній клінічній практиці. Біомаркери, які мають ідентичні властивості як у моделях тварин, так і в людей, можуть слугувати сполучною ланкою між науковими дослідженнями та клінічними розробками. Вивчення властивостей галектину-3 проведено за участю понад 16 900 пацієнтів. Це дає підстави вважати його найвивченішим серцево-судинним біомаркером після NT-proBNP. Тоді як використання біомаркерів з метою ідентифікації пацієнтів посіло законне місце в повсякденній онкологічній практиці, застосування біомаркерів у галузі серцево-судинних захворювань перебуває в стані раннього розвитку. Більше того, галектин-3 не тільки є кардіоспецифічним біомаркером, він також бере участь у розвитку ниркової недостатності та корелює зі ступенем її тяжкості. Таким чином, велика кількість досліджень підтверджує можливість використання галектину-3 як біомаркера СН.

Висновки

Біомаркери, що відображають діяльність серцево-судинної системи, завдяки їх об'єктивності та доступності, є прекрасним доповненням до інструментальних досліджень при діагностиці та стратифікації ризику пацієнтів із СН. Сьогодні, завдяки досягненням у галузі медичних досліджень, продовжують з'являтися нові біомаркери, що представляють різні фізіологічні процеси, забезпечуючи більш чіткий профіль ризику для пацієнтів із СН. Визначення цих маркерів може використовуватися не тільки для оцінки прогнозу, а й для виявлення пацієнтів з високим ризиком, які потребують уважнішого моніторингу та агресивнішої терапії. Поглиблене розуміння основної патофізіології СН, покращення здатності ідентифікувати пацієнтів високого ризику на ранніх етапах допоможе адаптувати терапію до унікального профілю конкретної людини, що, безсумнівно, підвищить ефективність терапії та призведе до поліпшення результатів лікування таких пацієнтів.

References

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757.
2. 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.
3. Takvorian KS, Wang D, Courchesne P, Vasan RS, Benjamin EJ, Cheng S, et al. The Association of Protein Biomarkers with Incident Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2023 Jan;16(1):e009446. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009446.
4. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 3;79(17):e263-e421. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
5. Merino-Merino A, Gonzalez-Bernal J, Fernandez-Zoppino D, Saez-Maleta R, Perez-Rivera JA. The Role of Galectin-3 and ST2 in Cardiology: A Short Review. *Biomolecules*. 2021 Aug 7;11(8):1167. DOI: 10.3390/biom11081167.
6. Sarhene M, Wang Y, Wei J, Huang Y, Li M, Li L, et al. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. *Heart Fail Rev*. 2019 Nov;24(6):867-903. DOI: 10.1007/s10741-019-09807-z.
7. Berezin AE, Berezin AA. Biomarkers in Heart Failure: From Research to Clinical Practice. *Ann Lab Med*. 2023 May 1;43(3):225-36. DOI: 10.3343/alm.2023.43.3.225.
8. Eggers KM, Lindahl B, Venge P, Lind L. B-type natriuretic peptides and their relation to cardiovascular structure and function in a population-based sample of subjects aged 70 years. *Am J Cardiol*. 2009 Apr 1;103(7):1032-38. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.12.014.
9. Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO, Starchenko TG, Pankiv VI, Lytvynova OM, et al. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension*. 2019;23(3):183-89. DOI: 10.5603/AH.a2019.0012.
10. Serhiyenko VO, Serhiyenko OO. Diabetes mellitus and arterial hypertension. *International Journal of Endocrinology*. 2021;17(2):175-88. DOI: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230573.
11. Serhiyenko VO, Sehin VB, Pankiv VI, Serhiyenko OO. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. *International Journal of Endocrinology*. 2024;20(1):58-67. DOI: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359.
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. 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.
14. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res*. 2021 May 14;128(10):1421-34. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
15. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023 Jan 18;118(17):3272-87. DOI: 10.1093/cvr/cvac013.

Відомості про авторів

Куласць Н.М. – канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства, Івано-Франківського національного медичного університету. м. Івано-Франківськ, Україна. ID:0000-0003-1778-8431.

Information about the author

Kulaiets N.M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine №2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine. ORCID ID:0000-0003-1778-8431.

Надійшла до редакції 23.05.25 р.

Підписано до друку 27.06.2025 р.

© Н.М. Куласць, 2025

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", "Ювілеї", "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 – полторний. Одна сторінка роздрукованого тексту повинна вміщувати 28-30 рядків, 60-65 знаків у рядку. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі. Грецькі символи (α , β , γ – тощо) необхідно наводити саме так, а не повною назвою літер (альфа, бета, гамма – тощо). Імуноглобуліни скорочують латинськими символами Ig, а не Ig чи ІГ; 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 введення.

Якщо в статті міститься опис експериментів на людині, необхідно вказати, чи відповідали 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 χ^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 — ще 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 копювати в тексті статті або подавати у двох екземплярах 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, Аріїчук ОІ. Патолофізіологія 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, Rohovy YuIe, Ariichuk OI. Patofizioloiiia nyrok za nefrolitiazu [Pathophysiology of the kidneys in nephrolithiasis]. Chernivtsi: Bukovyna druk; 2018. 195 p. (in Ukrainian).

Або

Dudchik MV. Pryntsypy likuvannia khronichnoho zapal'noho protsesu dodatkiv 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
+380500216512*

Зміст

Оригінальні дослідження	Original research
В.К. Ташчук, Т.М. Амеліна, О.В. Маліневська-Білійчук, М.В. Ташчук, С.В. Мельничук, С.В. Первозванський АНАЛІЗ ТУРБУЛЕНТНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ: ПОКАЗНИКИ HRTO/HRTS ТА ІННОВАЦІЙНІ РОЗРАХУНКИ МОДЕЛІ ПРЕЦИЗІЙНОЇ КАРДІОЛОГІЇ У ПРОГРАМНОМУ ЗАБЕЗПЕЧЕННІ АНАЛІЗУ ДАНИХ	V.K. Tashchuk, T.M. Amelina, O. V. Malinevska-Biliychuk, M. V. Tashchuk, S. V. Melnychuk, S. V. Pervozvansky HEART RATE TURBULENCE: HRTO/HRTS INDICATORS AND INNOVATIVE CALCULATIONS OF THE PRECISION CARDIOLOGY MODEL IN DATA ANALYSIS SOFTWARE
Ф.В. Гринчук, Ф.Ф. Гринчук ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ГРИБКОВИЙ ПЕРИТОНІТ: ЗВІТ ПРО ДВА ВИПАДКИ	F.V. Grynchuk, F.F. Grynchuk POSTOPERATIVE FUNGAL PERITONITIS: A REPORT OF TWO CASES
S.V. Kopovalov, N.V. Kopovalova, I.V. Gusakova PROTECTIVE EFFECT OF CITICOLINE IN ACUTE REVERSIBLE CEREBRAL ISCHEMIA IN RATS	С.В. Коновалов, Н.В. Коновалова, І.В. Гусакова ЗАХИСНИЙ ВПЛИВ ЦИТИКОЛІНУ ПРИ ГОСТРІЙ ОБОРОТНІЙ ЦЕРЕБРАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ У ЩУРІВ
О.М. Мартинчук, І.Є. Герасимюк ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАСТРУКТУРНИХ ЗМІН У НИРКАХ БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ РАПТОВІЙ ВІДМІНІ ДЕКСАМЕТАЗОНУ ПІСЛЯ ЙОГО ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ У ВИСОКИХ ДОЗАХ	О.М. Martynchuk, I.Ye. Herasymiuk FEATURES OF ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE KIDNEYS OF WHITE RATS DURING SUDDEN WITHDRAWAL OF DEXAMETHASONE AFTER ITS PROLONGED ADMINISTRATION IN HIGH DOSES
В.К. Ташчук, О.В. Маліневська-Білійчук, Т.М. Амеліна, І.О. Маковійчук ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ: ПЕРСПЕКТИВА ВИВЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ HRTO/HRTS ТА МАРКЕРІВ ДИДЖІТАЛІЗОВАНОЇ ЕКГ У ПРЕЦИЗІЙНІЙ КАРДІОЛОГІЇ. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК	V.K. Tashchuk, O.V. Malinevska-Biliichuk, T.M. Amelina, I.O. Makoviichuk ACUTE CORONARY SYNDROME: PROSPECTS OF STUDYING HRTO/HRTS INDICATORS AND DIGITALIZED ECG MARKERS IN PRECISION CARDIOLOGY. CLINICAL CASE
Я.І. Тодеріка ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ МЕЛАТОНІНУ ТА ОКРЕМИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ВАРІАНТА ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ	Ya.I. Toderika DETERMINING MELATONIN AND SPECIFIC CYTOKINES LEVELS IN PULMONARY TUBERCULOSIS BASED ON THE PHARMACOLOGICAL RESISTANCE VARIANT
Ivankiv O., Diachok I. ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ФНП-А У СИРОВАТЦІ КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЙНОГО АЛЬВЕОЛІТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ КОРВІТИНОМ ТА L-АРГІНІНОМ	О.І. Іванків, І.І. Дячок INVESTIGATION OF THE LEVEL TNF-ALPHA IN THE BLOOD SERUM OF GUINEA PIGS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS ASSOCIATED WITH EXPERIMENTAL PNEUMONIA AND ITS CORRECTION WITH CORVITIN AND L-ARGININE

М.Л. Кузьоменська, І.М. Нікітіна, А.Б. Сухарєв, Н.В. Деміхова, О.О.Власенко ОСОБЛИВОСТІ ГІПЕРПЛАСТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОМЕТРІЯ НА ТЛІ ЕНДОКРИННИХ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ	43- 47	M.L. Kuzyomenska, I.M. Nikitina, A.B. Sukharyev, N.V. Demikhova, O.O. Vlasenko FEATURES OF HYPERPLASTIC ENDOMETRIAL PATHOLOGY ON THE BACKGROUND OF ENDOCRINE AND METABOLIC DISORDERS
І.В. Стояновський, С.Д. Хіміч ІНТРАОПЕРАЦІЙНІ СИМПТОМИ ТА ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОЇ САНАЦІЇ ПРИ НЕКРОТИЗУЮЧОМУ ФАСЦІТІ	48- 53	I.V.Stoianovskyi, S.D.Khimich INTRA-OPERATIVE SIGNS AND PRINCIPLES OF SURGICAL DEBRIDEMENT FOR NECROTIZING FASCIITIS
Р.М. Кириченко КОМБІНОВАНА ІМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПІЯ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО МІОКАРДИТУ ТА ШЛУНОЧКОВИМИ АРИТМІЯМИ	54- 61	R.M. Kyrychenko COMBINED IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH SEVERE CHRONIC MYOCARDITIS AND VENTRICULAR ARRHYTHMIAS
Х.І. Вахновська, І.Є. Герасимюк ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАСТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ НИРОК ЩУРІВ ЗА РІЗНИХ МЕТОДІВ РЕГІДРАТАЦІЇ ПІСЛЯ ЗАГАЛЬНОГО ЗНЕВОДНЕННЯ ТЯЖКОГО СТУПЕНЯ	62- 69	Kh.I. Vakhnovska, I.Ye. Herasymiuk FEATURES OF ULTRASTRUCTURAL REORGANIZATION OF RAT KIDNEYS UNDER DIFFERENT REHYDRATION METHODS AFTER SEVERE GENERAL DEHYDRATION
Ю.Й. Голик, В.С. Савчин, О.Б. Матвійчук, М.М. Будник, В.І. Коваль РАНОВА ІНФЕКЦІЯ ЗОВНІШНЬОГО ВУХА	70- 73	Yu. Holyk, V. Savchyn, O. Matviychuk, M. Budnyk, V. Koval WOUND INFECTION OF THE OUTER EAR
Ye.P. Dreznal, T.I. Kmet PATHOPHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF MODULATION OF GABA RECEPTOR ACTIVITY IN EXPERIMENTAL ALZHEIMER'S DISEASE	74- 79	Є.П. Дрезналь, Т.І. Кметь ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ ГАМК- РЕЦЕПТОРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА
Р.Л. Валіхновський КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ЛІКУВАННЯ ЕКТРОПІОНУ НИЖНЬОЇ ПОВІКИ ЗА ДОПОМОГОЮ ПОЛІПРОПІЛЕНОВИХ СІТЧАСТИХ МАТЕРІАЛІВ	80- 90	R.L. Valikhnovskyi CLINICAL CASE OF TREATMENT OF LOWER EYELID ECTROPION USING POLYPROPYLENE MESH MATERIALS
О.С. Годованець АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ у ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ	91- 98	O.S. Godovanets ANALYSIS OF OXIDATIVE STRESS INDICATORS IN PERINATAL PATHOLOGY IN PREMATURE INFANTS
М.В. Скалецкий, З.З. Масна, Г.Р. Лопушанська, М.Є. Габа КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СВІТЛОКЛІТИННОГО ВАРІАНТА ПАПІЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ	99- 102	M.V. Skaletskyi, Z.Z. Masna, H.R. Lopushanska, M.Ye. Haba CLINICAL CASE OF THE CLEAR CELL VARIANT OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA

Зміст

О.О. Адамович, Р.П. Криницький, Н.М. Войценко ПОРІВНЯННЯ ПОСТТРАВМАТИЧНОЇ ДИНАМІКИ ЯКОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ І ЛОКАЛІЗАЦІЇ КІСТКОВОЇ ТРАВМИ	103- 108	O.O. Adamovych, R.P. Krynytskyi, N.M. Voitsenko COMPARATIVE ANALYSIS OF POST- TRAUMATIC DYNAMICS OF MANDIBULAR BONE QUALITY DEPENDING ON THE TYPE AND LOCATION OF BONE INJURY
М.М. Шевчук, Л.І. Волос ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЧНИХ І МОРФОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СИНУСОЇДІВ ПЕЧІНКИ БІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ЧОТИРЬОХ І ВОСЬМИ ТИЖНІВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВПЛИВУ 10% ОЛІЇ КАНАБІДІОЛУ	109- 116	M.M. Shevchuk, L.I. Volos COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF MORPHOLOGICAL AND MORPHOMETRIC PARAMETERS OF LIVER SINUSOIDS OF WHITE RATS AFTER 4 AND 8 WEEKS OF EXPERIMENTAL EXPOSURE TO 10% CANNABIDIOL OIL
Проблеми вищої медичної освіти		Problems of higher medical education
А.А. Ходоровська, Г.М. Чернікова, Т.О. Семенюк, Н.П. Пентелейчук ВПРОВАДЖЕННЯ СИМУЛЯЦІЙНОГО ПІДХОДУ В ОСВІТНІЙ ПРОЦЕС ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ З ГІСТОЛОГІЇ, ЦИТОЛОГІЇ ТА ЕМБРІОЛОГІЇ БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ	117- 121	A.A. Khodorovska, H.M. Chernikova, T.O. Semeniuk, N.P. Pentelejchuk INTEGRATION OF SIMULATION TECHNOLOGIES INTO PRACTICAL TEACHING OF HISTOLOGY, CYTOLOGY, AND EMBRYOLOGY OF BSMU
Наукові огляди		Scientific reviews
І.В. Шилівський, О.М. Немеш, З.М. Гонта, К.А. Мороз, О.Й. Кордіяк, А.П. Скалат ВИКОРИСТАННЯ ПРИРОДНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ РЕСУРСІВ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ ХВОРОБ ПАРОДОНТА	122- 128	I.V. Shylivskyi, O.M. Nemesh, Z.M. Honta, K.A. Moroz, O.Y. Kordiyak, A.P. Skalat USE OF NATURAL THERAPEUTIC RESOURCES IN THE COMPLEX THERAPY AND PREVENTION OF PERIODONTAL DISEASES
Н.М. Кулаєць БІОМАРКЕРИ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: ГАЛЕКТИН-3 НОВИЙ СУЧАСНИЙ БІОМАРКЕР ФІБРОЗУ МІОКАРДА	129- 133	N.M. Kulaiets BIOMARKERS OF HEART FAILURE: GALECTIN-3 IS A NEW MODERN BIOMARKER OF MYOCARDIAL FIBROSIS
Вимоги	134- 137	Requirements
Зміст	138- 140	Contents

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