

МОЗ УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені Данила Галицького
Лабораторія промислової токсикології

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ

Збірник наукових праць

Випуск двадцять сьомий



Publishing house
Helvetica
2024

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ
Випуск двадцять сьомий
2024

Головний редактор

Кузьмін Борис Павлович, доктор медичних наук, професор, директор Науково-дослідного інституту епідеміології та гігієни, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Заступник головного редактора

Зазуляк Тетяна Степанівна, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувачка Центральною науково-дослідною лабораторією та лабораторією промислової токсикології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Члени редакційної колегії:

Абрагамович Орест Остапович, доктор медичних наук, професор, професор кафедри сімейної медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Андрющенко Віктор Петрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної хірургії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Гжесьовський Павло Ян, доктор медичних наук, професор, генеральний директор, президент, експерт Вищої медичної ради (NRL – національна лікарська рада) з питань боротьби з Covid-19, Центр профілактичної медицини та реабілітації, Фондація Інституту профілактики інфекцій, Польське товариство медичної гігієни, Польща.

Завгородній Ігор Володимирович, доктор медичних наук, професор, директор Навчально-наукового інституту якості освіти, професор кафедри гігієни та екології № 2, Харківський національний медичний університет, Україна.

Костик Ольга Петрівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри фтизіатрії і пульмонології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Лотоцька-Дудик Уляна Богданівна, кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри гігієни та профілактичної токсикології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Луговський Сергій Павлович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Україна.

Мізюк Михайло Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гігієни та екології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Новобільський Роман, доктор медичних наук, професор, завідувач відділення реабілітації при внутрішніх хворобах медичного колегіуму Ягелонського університету, Польща.

Сергета Ігор Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної гігієни та екології, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна.

Склярів Євген Якович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Тарабан Ігор Анатолійович, доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургії № 1, заступник директора з наукової роботи Науково-дослідного інституту гігієни праці та професійних захворювань, Харківський національний медичний університет, Україна.

Реєстрація суб'єкта у сфері друкованих медіа: Рішення Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення № 1445 від 25.04.2024 року. Періодичність: 2 рази на рік.

Збірник «Актуальні проблеми профілактичної медицини» внесено до Переліку наукових фахових видань (категорія «Б») зі спеціальності «222 Медицина» відповідно до Наказу МОН України № 220 від 21.02.2024 (додаток 4).

Рекомендовано до друку Вченою радою НДІ епідеміології та гігієни ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол № 3 від 09.09.2024 р.)

Контакти редакції: 79010, м. Львів-10, вул. Пекарська, 69, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, тел. 099 606 65 32, e-mail: profmed.meduni.lviv.ua@gmail.com. Сайт: <https://journals.meduni.lviv.ua/index.php/appm>

ISSN 2786-9067 (print)

ISSN 2786-9075 (online)

ЗМІСТ

Бомба М.Я., Федина Л.О., Зазуляк Т.С. НУТРИЄНТНІ ПЕРЕВАГИ ТА ТОКСИКОЛОГІЧНІ РИЗИКИ ЗАСТОСУВАННЯ ОСОТУ ЖОВТОГО ЯК НЕТРАДИЦІЙНОЇ ХАРЧОВОЇ СИРОВИНИ.....	5
Геник І.Д., Бек Н.Г. АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ГІГІЄНИ ПРАЦІ ТА РИЗИК-СПРЯМОВАНИХ ЧИННИКІВ У ПТАХІВНИЦТВІ В УМОВАХ ІНТЕНСИВНОГО ВИРОБНИЦТВА.....	14
Гладких Ф.В. ДИНАМІКА НЕВРОЛОГІЧНОГО ДЕФІЦИТУ У ЩУРІВ ЗІ ЗМОДЕЛЬОВАНИМ ЕКВІВАЛЕНТОМ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ ПІД ВПЛИВОМ КРІОЕКСТРАКТІВ ПЛАЦЕНТИ ТА СЕЛЕЗИНКИ, А ТАКОЖ КОНДИЦІОНОВАНОГО СЕРЕДОВИЩА МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН.....	19
Кузьмінов Б.П., Зазуляк Т.С., Кузьмінов О.Б. НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ МЕДИКО-САНІТАРНОГО НОРМАТИВУ ІНСЕКТИЦИДУ ІНДОКСАКАРБУ У ПОВІТРІ ВИРОБНИЧИХ ПРИМІЩЕНЬ.....	29
Кузьмінов Б.П., Зазуляк Т.С., Кузьмінов О.Б., Лукасевич Н.Ф., Чемодурова Н.Є. ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ІНСЕКТИЦИДУ ЦИТРИОДІОЛУ®.....	36
Кузьмінов Б.П., Мажак К.Д., Ткач О.А., Кузьмінов Ю.Б. ФЕНОТИПІЧНА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ ГАПТОГЛОБІНУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ..	41
Лотоцька-Дудик У.Б. РОЛЬ ДОСЛІДЖЕНЬ IN VITRO ДЛЯ ОЦІНКИ ПОТЕНЦІЙНИХ РИЗИКІВ ПРОМИСЛОВИХ ТОКСИКАНТІВ (НА ПРИКЛАДІВ ВЗУТТЄВИХ КЛЕЇВ).....	50
Магійович С.Р., Максимець Т.А., Семко М.Р., Варивода О.Ю., Склярів Є.Я. ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В НИРКАХ ПОМЕРЛИХ ВІД КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ.....	59
Медведовська Н.В., Денисюк Л.І. КОМБІНАЦІЯ ПРЕВЕНТИВНОГО, ПРЕДИКТИВНОГО, ПЕРСОНІФІКОВАНОГО ПІДХОДУ ДО ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПОШИРЕННЯ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНИХ ХВОРОБ СЕРЕД ДІТЕЙ В УКРАЇНІ ..	66
Мотика О.І., Мажак К.Д., Кузьмінов Ю.Б., Капустяк К.Є., Слесарчук О.М., Бончужна М.В. СУМІСНА АНТИМІКРОБНА ДІЯ КОЛІСТИНУ З МЕРОПЕНЕМОМ, ФТОРХІНОЛОНАМИ ТА ТОБРАМІЦИНОМ НА ПОЛПРЕЗИСТЕНТНІ ІЗОЛЯТИ PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN VITRO..	76
Нестерчук Н.Є. ПОКАЗНИКИ НУТРИТИВНОГО ТА ФІЗИЧНОГО СТАТУСУ ОСІБ СТАРШИХ ВІКОВИХ ГРУП ІЗ НАСЛІДКАМИ ПЕРЕЛОМУ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО КОРЕКЦІЇ РЕАБІЛІТАЦІЙНИМИ ЗАСОБАМИ	83
Склярів О.Є., Фоменко І.С., Кобилінська Л.І., Склярів Є.Я., Варі Ш.Ж. УМІСТ АДІПОНЕКТИНУ, ВІСФАТИНУ, TOLL-ПОДІБНОГО РЕЦЕПТОРА-4 І АРГІНАЗИ-II У МЕТАБОЛІЧНО СКОМПРОМЕТОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ...92	92
Скубицька Л.Д., Севериновська О.В., Родинський О.Г., Попова Т.В. ОСОБЛИВОСТІ ТРАВНОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГАСТРИТІ ТА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГАСТРОДУОДЕНІТІ ІЗ СУПУТНИМ УРАЖЕННЯМ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ.....	102
Чабан І.В., Марущак М.І. ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДОГРАМИ У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ, АСОЦІЙОВАНУ З COVID-19, ТА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З РІЗНИМ КАРДІОВАСКУЛЯРНИМ РИЗИКОМ.....	109

CONTENTS

Bomba M.Ya., Fedyna L.O., Zazulyak T.S.	
NUTRITIONAL ADVANTAGES AND TOXICOLOGICAL RISKS OF USING YELLOW THISTLE AS A NON-TRADITIONAL FOOD RAW MATERIAL.....	5
Henyk I.D., Bek N.G.	
CURRENT PROBLEMS OF OCCUPATIONAL HYGIENE AND RISK-DIRECTED FACTORS IN POULTRY IN CONDITIONS OF INTENSIVE PRODUCTION.....	14
Hladkykh F.V.	
DYNAMICS OF NEUROLOGICAL DEFICITS IN RATS WITH THE SIMULATED EQUIVALENT OF MULTIPLE SCLEROSIS UNDER THE INFLUENCE OF CRYOEXTRACTS OF THE PLACENTA AND SPLEEN, AS WELL AS THE CONDITIONED MEDIUM OF MESENCHYMAL STEM CELLS..	19
Kuzminov B.P., Zazulyak T.S., Kuzminov O.B.	
SCIENTIFIC JUSTIFICATION OF THE MEDICAL AND SANITARY REGULATION OF INDOXACARB INSECTICIDE IN THE AIR OF WORKING AREA.....	29
Kuzminov B.P., Zazulyak T.S., Kuzminov O.B., Lukasevych N.F., Chemodurova N.Ye.	
TOXICOLOGICAL PROFILE OF CITRIODIOL® INSECTICIDE.....	36
Kuzminov B.P., Mazhak K.D., Tkach O.A., Kuzminov Yu.B.	
PHENOTYPIC VARIABILITY OF HAPTOGLOBIN IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS	41
Lototska-Dudyk U.B.	
THE ROLE OF IN VITRO STUDIES FOR ASSESSING THE POTENTIAL RISKS OF INDUSTRIAL TOXICANTS (EXAMPLE OF SHOE GLUES).....	50
Mahiiovych S.R., Maksymets T.A., Semko M.R., Varyvoda O.Yu., Sklyarov E.Ya.	
PATHOHISTOLOGICAL CHANGES IN PATIENTS' KIDNEYS WHO DIED FROM CORONAVIRUS DISEASE.....	59
Medvedovska N.V., Denysiuk L.I.	
COMBINATION OF PREVENTIVE, PREDICTIVE, PERSONALIZED APPROACH TO PREVENTING THE SPREAD OF OPHTHALMIC DISEASES AMONG CHILDREN IN UKRAINE.....	66
Motyka O.I., Mazhak K.D., Kuzminov Yu.B., Kapustiak K.E., Slesarchuk O.M., Bonchuzhna M.V.	
IN VITRO ANTIMICROBIAL EFFECT OF COLISTIN IN COMBINATION WITH MEROPENEM, FLUOROQUINOLONES AND TOBRAMYCIN AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT PSEUDOMONAS AERUGINOSA ISOLATES.....	76
Nesterchuk N.E.	
INDICATORS OF NUTRITIONAL AND PHYSICAL STATUS OF OSHI IN SENIOR VICTORY GROUPS WITH A LEGACY OF FRACTURE OF THE LOWER CLEVLULUS AND POSSIBILITY OF YOGO CORRECTIONS FOR REHABILITATION SPECIFICATIONS.....	83
Sklyarova O.E., Fomenko I.S., Kobylinska L.I., Sklyarov E.Ya., Vari S.G.	
CONTENTS OF ADIPONETIN, VISFATIN, TOLL-LIKE RECEPTOR-4 AND ARGINASE-II IN METABOLICLY COMPROMISED PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION.....	92
Skubytska L.D., Severynovska O.V., Rodynskyi O.H., Popova T.V.	
FEATURES OF THE DIGESTION FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS AND CHRONIC GASTRODUODENITIS WITH ACCOMPANYING DEFEAT OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM.....	102
Chaban I.V., Marushchak M.I.	
FEATURES OF LIPID PANEL DATA IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA ASSOCIATED WITH COVID-19 AND ARTERIAL HYPERTENSION WITH DIFFERENT CARDIOVASCULAR RISK.....	109

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-27-1>

УДК 613.2:612.3:614.3

НУТРИЄНТНІ ПЕРЕВАГИ ТА ТОКСИКОЛОГІЧНІ РИЗИКИ ЗАСТОСУВАННЯ ОСОТУ ЖОВТОГО ЯК НЕТРАДИЦІЙНОЇ ХАРЧОВОЇ СИРОВИНИ

Бомба М.Я.¹, Федина Л.О.¹, Зазуляк Т.С.²¹Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, Україна²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Анотація. Використання нетрадиційної рослинної сировини у технології виробництва харчових продуктів набуває сьогодні актуальності з огляду на вміст у цих рослинах комплексу речовин, які мають харчову та біологічну цінність. До таких перспективних культур відноситься осот жовтий, листя та стебла якого здавна використовувалось у складі різноманітних страв. Рослина містить значну кількість вітаміну С, каротиноїдів, поліненасичених жирних кислот. Однак не вивченим є питання безпечності такої сировини. Зокрема, численні дані вказують, що дикорослі рослини здатні до акумуляції токсичних елементів.

Метою роботи є вивчення особливостей поживної цінності осоту жовтого та проведення експериментальних досліджень умісту есенціальних і токсичних елементів у рослинах, зібраних на територіях Львівської області України, достатньо віддалених від джерел техногенних та антропогенних забруднювачів.

Матеріали та методи. Особливості поживної цінності осоту жовтого вивчалися за даними літературних джерел. Уміст есенціальних та токсичних елементів у рослинах визначали фізико-хімічними методами, а саме: уміст арсену – фотометрично; уміст цинку, міді, мангану, кобальту, нікелю, свинцю та кадмію – методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії.

Висновки. Осот жовтий містить велику кількість поживних речовин (білків, незамінних амінокислот, жирів, поліненасичених жирних кислот, вітамінів, мінералів), що вказує на можливість його використання у харчуванні населення. Водночас уперше підтверджено здатність осоту жовтого до акумулювання токсичних елементів, а саме свинцю та меншою мірою кадмію, із ґрунтів екологічно безпечних територій, та порушено питання запровадження запобіжних заходів безпеки під час використання осоту жовтого в харчуванні населення, одним з яких є посилений контроль за вмістом свинцю та кадмію у наземних частинах рослини. Перспектива дослідження полягає у проведенні експерименту протягом кількох вегетаційних сезонів з аналізом усіх стадій росту рослини, включаючи стадію цвітіння, що є необхідним для визначення накопичення та переміщення забруднюючих речовин у тканинах рослин протягом їхнього життєвого циклу.

Ключові слова: осот жовтий, харчова та біологічна цінність, токсикологічні ризики, есенціальні та токсичні мікроелементи.

Вступ. Тенденція використання нетрадиційної сировини у технологіях харчових виробництв щораз зростає та сприяє розширенню асортименту інноваційних продуктів харчування рослинного походження, у тому числі спеціального призначення [1; 3; 12; 14; 15]. Харчова і біологічна цінність дикорослої рослинної сировини залежить від хімічного складу наявних діючих речовин. Аналіз літературних даних щодо вітчизняних і світових надбань у сфері виробництва нових видів харчових продуктів із використанням нетрадиційних рослинних інгредієнтів указує на те, що більшість дикоростучих рослин містить комплекс біологічно активних речовин, зокрема полісахаридів, флавоноїдів, органічних та жирних кислот, ефірних олій, вітамінів тощо [9; 10; 11; 24].

Сучасні вимоги до створення новітніх харчових продуктів, які використовуються у харчуванні людини, спонукають учених усього світу розробляти екологічно безпечні продукти, які можуть поповнювати людський організм біологічно активними речовинами, мікро- і макроелементами та здатні до швидкої безпечної деструкції в організмі під впливом специфічних чинників [23; 25; 26]. Водночас суттєво збільшилася кількість досліджень, пов'язаних із вивченням нагромадження у сировині рослинного походження есенціальних і токсичних мікроелементів, у тому числі у дикорослій [13; 19; 32–34].

У цьому контексті вітчизняними науковцями проводиться пошук нових джерел біологічно активних сполук, зростає інтерес науковців до дослідження рослин флори України. До таких перспективних культур належить осот жовтий (*Sonchus oleraceus*) родини айстрових (*Asteraceae*) або складноцвітих (*Compositae*), який поширений на більшій частині Європи і Північної та Близької Азії [6]. Молоде листя й стебла осоту жовтого використовують здавна як сировину для приготування салатів, овочевого пюре та приправи до юшок, рису, плову, м'ясних солянок [9].

Незважаючи на те що ця рослина вважається бур'яном, потенційні поживні та лікувальні властивості видів *Sonchus* (Осот) є набагато кращими, ніж багатьох інших листових овочів. Уміст вітаміну С коливається від 250 до 670–779 мг/кг. Споживання мінімум 77 г листя *S. oleraceus* на день забезпечує рекомендований добовий рівень вітаміну С. Загальний уміст каротиноїдів коливався від 158 до 240 мг/кг. Усі види *Sonchus* містять велику кількість жирних кислот, включаючи поліненасичені жирні кислоти. Уміст лінолевої та ліноленової кислот у *S. oleraceus* становить 44,37% та 43,58% відповідно. Цей вид дикоростучої рослини має цінні антиоксидантні та лікувально-оздоровчі властивості. Серед основних груп біологічно активних речовин у траві роду *Sonchus* флори України виявлено низку антиоксидантів, включаючи флавоноїди, фенольні сполуки, каротиноїди, хлорофіли [17]. Поліфеноли є основними сполуками рослинного походження з антиоксидантною активністю. *Sonchus oleraceus* можна розглядати як потенційне джерело природних антиоксидантів і може бути рекомендований для включення в раціон дієтичного харчування населення [18]. Листя *S. oleraceus* містять значну кількість білків, жирів, вуглеводів і загалом низький рівень алкалоїдів, сапонінів. Рослина також володіє високою біологічною активністю через її антибактеріальну властивість, що має лікувальне значення [27; 28].

Разом із тим рослини роду *Sonchus* здатні накопичувати у вегетативних органах токсичні елементи [21; 31]. Однак здатність осоту жовтого (*Sonchus oleraceus*) до акумуляції токсичних елементів досліджено ще недостатньо [16], що і визначило наукове та практичне значення дослідження [2].

Мета дослідження – вивчення особливостей поживної цінності осоту жовтого та експериментальні дослідження вмісту есенціальних та токсичних елементів у рослинах, зібраних на територіях Львівської області України, достатньо віддалених від джерел техногенних та антропогенних забруднювачів.

Матеріали та методи. Особливості поживної цінності осоту жовтого вивчалися за даними літературних джерел. Експериментальні дослідження вмісту есенціальних та токсичних елементів у рослині проводили фізико-хімічними методами, а саме: уміст арсену – фотометрично (ДСТУ ISO 6634:2005), уміст цинку, міді, мангану, кобальту, нікелю, свинцю та кадмію – методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії з атомізацією в ацетиленовому полум'ї (ДСТУ EN 14082:2019) [4; 5]. Зразки для аналізу готували відповідно до ДСТУ 7670:2014 методом сухої мінералізації, який полягає у повному розкладанні органічної речовини шляхом спалювання зразка в електропечі. Далі мінеральний залишок розчиняли в розчині нітратної кислоти та проводили вимірювання. Контрольні (холості) розчини готували одночасно та аналогічно з пробами шляхом обробки реактивів. Усього було проаналізовано три серії рослин, зібраних на різних територіях Львівської області України – у кожній серії по 5 рослин, що проростали поряд. Для досліджень відбирали надземну частину рослин (не нижче ніж 10 см над поверхнею ґрунту) та поміщали в пластикові контейнери для транспортування. Рослини аналізували свіжозібраними – для уникнення втрат вологи, період часу між моментом збору та початком аналізу проб не перевищував 2 годин.

Дані вимірювань представляли як середнє значення результату у серії та зазначали сумарну розширену невизначеність в абсолютних одиницях (коефіцієнт охоплення рівний 2 за довірчої ймовірності $P = 0,95$).

Результати дослідження. Рослинна їжа вважається хорошим джерелом білка, якщо за рахунок цього нутрієнта забезпечується понад 12% її калорійності. Згідно з літературними даними [27; 30], відсотковий уміст вологи, золи, протеїну, ліпідів, харчових волокон та вуглеводів у листках осоту жовтого становить 85,4; 14,3; 17,5; 7,0; 46,0 та 15,3% відповідно, тоді як його теплотворна здатність становить 317,3 Ккал/100 г. Елементний аналіз у мг/100 г рослини показав, що листя *S. oleraceus* містить натрій (0,05), калій (4,558), кальцій (2,992), магній (0,61), залізо (139), цинк (30), фосфор (0,352), мідь (13), марганець (191) і азот (2,8) Співвідношення Na/K в організмі має велике значення для профілактики високого кров'яного тиску. Рекомендуються співвідношення Na/K менше одиниці. Таким чином, споживання *S. oleraceus*, може бути ефективною дієтичною добавкою у харчуванні людини. Але *Sonchus oleraceus*, будучи дикорослою рослиною, може проявляти значну генетичну мінливість і демонструвати більшу варіативність щодо хімічного складу та харчової цінності. Окрім того, на склад поживних речовин у представниках роду *Sonchus* впливають такі характеристики, як вік, зрілість, вид, сорт, форма вирощування; екологічні чинники (клімат, тип ґрунту, кількість опадів, сезон); період і умови зберігання та транспортування, методи приготування й обробки [29]. Як показали результати проведених досліджень (табл. 1), накопичення есенціальних елементів в осоті жовтому є нерівномірним. Відмінності між ступенем накопичення одних і тих самих елементів зразками осоту, який зібрано в різних місцевостях Львівської області, можна пояснити різними видами ґрунтів, на яких проростали рослини [29]. Це корелює з висновками про те, що накопичення важких металів у наземних частинах рослини можна оцінювати як функцію географічного розташування місцевостей її проростання, які відрізняються за типом ґрунтів [32].

Відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 1073 від 03.09.2017, добова потреба дорослого населення у мінеральних речовинах, а саме цинку, становить 10–12 мг залежно від статі людини, міді – 1,0 мг, марганцю – 2,0 мг, кобальту – 0,05–0,1 мг [8]. Порівнюючи отримані дані з наведеними цифрами, слід сказати, що осот жовтий можна розглядати як джерело збагачення організму цинком, міддю та манганом.

Таблиця 1

Уміст есенціальних мікроелементів в осоті жовтому

Назва показника	Визначений уміст та невизначеність результату вимірювання (U), мг/кг		
	Серія 1 (село Солонка)	Серія 2 (село Давидів)	Серія 3 (місто Дубляни)
Цинк	5,03 (1,23)	1,99 (0,49)	4,9 (1,23)
Мідь	0,83 (0,21)	0,55 (0,14)	1,90 (0,48)
Манган	5,46 (1,37)	2,71 (0,68)	6,84 (1,71)
Кобальт	2,1 (0,51)	0,3 (0,08)	1,73 (0,43)

Попри високу поживну цінність осот жовтий, згідно з даними деяких наукових джерел, здатний накопичувати іони важких металів та проявляти гіперакумулятивну активність по відношенню до Cd та Pd [20; 22]. Осот жовтий застосовують для фіторемедіації забруднених свинцем придорожніх ґрунтів і, таким чином, відновлення придорожньої рослинності [35]. Зазначається, що для проведення досліджень використовували рослину, яка проростала на забруднених ділянках, або пересаджували її у ґрунт із підвищеним умістом Pd чи Cd для визначення накопичення та переміщення забруднюючих речовин у тканинах рослини.

Результати проведених нами вимірювань умісту токсичних елементів в осоті жовтому, який зібраний на територіях, достатньо віддалених від джерел техногенних та антропогенних забруднювачів, наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Уміст токсичних елементів в осоті жовтому

Назва показника	Визначений уміст та невизначеність результату вимірювання (U), мг/кг		
	Серія 1 (село Солонка)	Серія 2 (село Давидів)	Серія 3 (місто Дубляни)
Свинець	4,82 (1,2)	2,23 (0,56)	3,7 (0,93)
Кадмій	0,42 (0,11)	0,08 (0,02)	0,30 (0,08)
Нікель	0,52 (0,13)	0,35 (0,09)	2,22 (0,56)
Арсен	не виявлено (<0,05)*	не виявлено (<0,05)*	не виявлено (<0,05)*

Примітка. * – нижче межі кількісного визначення (LOQ) методики

Ураховуючи те, що осот не є традиційним харчовим продуктом, допустимий безпечний уміст контамінантів у цій рослині не нормується. У цьому разі можна вважати найближчим аналогом, за способом споживання людиною та призначенням, дієтичні добавки. Вимогами Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 368 від 13.05.2013 у дієтичних добавках регламентується допустимий уміст свинцю на рівні 3,0 мг/кг та кадмію – на рівні 1,0 мг/кг [7]. Як видно з табл. 2, рівні вмісту цих елементів (рівні свинцю перевищують, кадмію – є близькими до допустимого рівня) вказують на здатність осоту жовтого до їх накопичення та на потенційну небезпеку споживання цієї рослини у складі харчових продуктів, що корелює з даними попередньо наведених досліджень [20; 22; 35] і, ймовірно, може призвести до небезпеки передачі їх до харчового ланцюга людини.

Висновки. Осот жовтий (*Sonchus oleraceus*) – дикоросла трава, яка містить велику кількість поживних речовин (білків, незамінних амінокислот, жирів, поліненасичених жирних кислот, вітамінів, мінералів), що вказує на можливість її використання у харчуванні населення. Водночас уперше підтверджено здатність осоту жовтого до акумулювання токсичних елементів, а саме свинцю та меншою мірою кадмію, із ґрунтів екологічно безпечних територій, та порушено питання запровадження запобіжних заходів безпеки під час використання осоту жовтого в харчуванні населення, одним з яких є посилений контроль за вмістом свинцю та кадмію у наземних частинах рослини.

Перспектива дослідження полягає у проведенні експерименту протягом кількох вегетаційних сезонів з аналізом усіх стадій росту рослини, включаючи стадію цвітіння, що є необхідним для визначення накопичення та переміщення забруднюючих речовин у тканинах рослин протягом їхнього життєвого циклу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бомба М.Я., Івашків Л.Я. Здорове харчування як стратегічний ресурс національної безпеки України. *Вісник НАН України*. 2013. № 6. С. 32–41. URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/67484>.
2. Бомба М.Я., Федина Л.О. Використання осоту жовтого (*sonchus arvensis*) в харчуванні людини. *Харчові добавки. Харчування здорової та хворої людини* : матеріали X Міжнародної наук.-практ. Інтернет-конф. Прага : Oktan Print s.r.o., 2023. 49–50. DOI: 10.46489/ФАНМ-23-25.
3. Ґрунти Львівської області : колективна монографія / за ред. С.П. Позняка. Львів : ЛНУ імені Івана Франка, 2019. 424 с.
4. Державний науково-дослідний та проектно-конструкторський інститут «Консервпром-комплекс». ДСТУ ІСО 6634:2004 Фрукти, овочі та продукти перероблення. Визначення вмісту миш'яку спектрометричним методом із застосуванням діетилдитіокарбамату срібла (ІСО 6634:1982, ІДТ). Київ : Держспоживстандарт України, 2006. 7 с.
5. Європейський комітет зі стандартизації. ДСТУ EN 14082:2019. Продукти харчові. Визначення вмісту свинцю, кадмію, цинку, міді, заліза та хрому методом атомно-абсорбційної спектрометрії (ААС) після сухого озолення (EN 14082:2003, ІДТ). Київ : ДП «УкрНДНЦ», 2019. 17 с.

6. Жовтий осот городній. Лікарські рослини : енциклопедичний довідник / за ред. А.М. Гродзінського. Київ : Олімп, 1992. С. 163.
7. Про затвердження Державних гігієнічних правил і норм «Регламент максимальних рівнів окремих забруднюючих речовин у харчових продуктах» : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13.05.2013 № 368. *Офіційний вісник України*. 2013. № 42. С. 154. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0774-13#top>.
8. Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.09.2017 № 1073. *Офіційний вісник України*. 2017. № 87. С. 72. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17#Text>.
9. Рева М.Л., Рева Н.Н. Дикі їстівні рослини України. Київ : Наукова думка, 1976. 165 с.
10. Сімахіна Н.О., Науменко Н.О. Доцільність використання лікарських трав у харчовій промисловості. *Вчені записки ТНУ імені В.І. Вернадського. Серія «Технічні науки»*. 2019. Т. 30(69). Ч. 2. № 6. С. 140–145. DOI: 10.32838/2663-5941/2019.6-2/25.
11. Скибіцька М. Лікарські рослини Українських Карпат. *Праці Наукового товариства ім. Шевченка*. 2023. Т. XII. С. 316–324. URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/73763>.
12. Тищенко В.І., Божко Н.В. Аналіз сучасних трендів у виробництві безалкогольних напоїв із використанням нетрадиційної рослинної сировини. *Таврійський науковий вісник. Серія «Технічні науки»*. 2023. № 1. С. 114–124. DOI: 10.32851/tnv-tech.2023.1.12.
13. Титаренко О.М. Еколого-фітоценотична оцінка природних кормових угідь в умовах техногенного навантаження Лісостепу Правобережного : монографія. Вінниця : ТВОРИ, 2021. 196 с. URL: <http://repository.vsau.org/getfile.php/30314.pdf>.
14. Технології продуктів оздоровчого харчування : монографія / М.Я. Бомба та ін. ; за заг. ред. М.Я. Бомби. Львів : ЛНУ імені Івана Франка, 2023. 338 с.
15. Чумак І.В. Основні тренди розвитку харчових інновацій у контексті українського та світового державотворення. *Вчені записки ТНУ імені В.І. Вернадського. Серія «Публічне управління та адміністрування»*. 2022. Т. 33(72). С. 11–18. DOI: 10.32838/TNU-2663-6468/2022.1/03.
16. Abdelgawad Z.A., Abd El-Wahed M.N., Ahmed A.A., Seliem M. Madbouly, Gharieb S. El-Sayyad and Ahmed A. Khalafallah. Assessment of heavy metal accumulation and health risk in three essential edible weeds grown on wastewater irrigated soil. *Sci Rep*. 2023. 13, 21768. DOI: 10.1038/s41598-023-48763-5.
17. Ahmad F., Abdallah El.T., Mohammad Kamil. Scientific studies on aerial parts of *Sonchus oleraceus* Linn. *Arabian Journal of Medicinal Aromatic Plants*. AJMAP. 2021. Vol. 7(2). P. 196–214. DOI: 10.48347/IMIST.PRSM/ajmap-v7i2.26287.
18. Alpınar K., Ozyurek M., Kolak U., Guclu K., Aras C., Altun M., Celik S.E., Berker K.I., Bektasoglu B., Apak R. Antioxidant capacities of some food plants widely grown in Ayvalik of Turkey. 2009. *Food Sci. Technol. Res*. 15(1). P. 59–64. DOI: 10.3136/fstr.15.59.
19. Asgari Lajayer B., Ghorbanpour M., Nikabadi S. Heavy metals in contaminated environment: Destiny of secondary metabolite biosynthesis, oxidative status and phytoextraction in medicinal plants. 2017. *Ecotox. Environ. Safe*. Vol.145. P. 377–390. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2017.07.035.
20. Aspasia Grammenou, Spyridon A. Petropoulos, Vasileios Antoniadis. Bioavailability of Cd in *Plantago weldenii* and *Sonchus oleraceus* Plants: The Effects of a Humic and Fulvic Acids-Based Biostimulant. 2024. *Horticulturae*. 10. 1, 74. DOI: 10.3390/horticulturae10010074.
21. Chaplygin V., Mandzheva S., Minkina T., Sushkova S. Accumulating capacity of herbaceous plants of the Asteraceae and Poaceae families under technogenic soil pollution with zinc and cadmium. 2020. *Eurasian J Soil Sc*. 9 (2). P. 165–172. DOI: 10.18393/ejss.707659.
22. Chunqiao Xiao, Shuyu Guo, Qi Wang, Ruan Chi. Enhanced reduction of lead bioavailability in phosphate mining wasteland soil by a phosphate-solubilizing strain of *Pseudomonas* sp., LA, coupled with ryegrass (*Lolium perenne* L.) and sonchus (*Sonchus oleraceus* L.). 2021. *Environmental Pollution*. 274, 116572. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.116572.
23. Crist E., Mora C., Engelman R. The interaction of human population, food production, and biodiversity protection. 2017. *Science*. 356. P. 260–264. DOI: 10.1126/science.aal2011.
24. Djurupova B., Samatova G., Sheinshenbekkizi N., Aisuluu Duishebaeva, Junko Ishikawa. Use of wild-raw raw materials of the KR to develop new food products with increased biological value. 2019. *Science. Business. Society*. 4(3). P. 86–90. URL: <https://stumejournals.com/journals/sbs/2019/3/86>.

25. Fakhar Islam, Farhan Saeed, Muhammad Afzaal, Aftab Ahmad, Muzzamal Hussain, Muhammad Armghan Khalid, Shamaail A. Saewa, Ashraf O. Khashroum. Applications of green technologies-based approaches for food safety enhancement: A comprehensive review. *Food Sci Nutr*. 2022. 10(9). P. 2855–2867. doi: 10.1002/fsn3.2915.
26. Fanzo Jessica, Alexandra L. Bellows, Marie L. Spiker, Andrew L. Thorne-Lyman, and Martin W. Bloem. The importance of food systems and the environment for nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2021. 113(1). P. 7–16. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa313.
27. Florence O. Jimoh, Adeolu A. Adedapo and Anthony J. Afolayan. Comparison of the Nutritive Value, Antioxidant and Antibacterial Activities of *Sonchus asper* and *Sonchus oleraceus*. 2011. *Rec. Nat. Prod.* 5:1 29–42. URL: https://acgpubs.org/doc/201808061452554_RNP-1002-186.pdf.
28. Guil-Guerrero José Luis, Antonio Giménez-Giménez, Iganacio Rodríguez-García, María Esperanza Torija-Isasa. Nutritional composition of *Sonchus* species (*Sonchus Oleraceus* L, *Sonchus Asper* L i *Sonchus Tenerrimus* L). *Journal of Science and Food Agriculture*. (1998). Vol. 76, 4. P. 628–632. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0010(199804)76:4<628:AID-JSFA997>3.0.CO;2-U.
29. Kinupp VF, Barros IBI. Teores de proteína e mineralis de espécies nativas, potenciais hortaliças e frutas. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*. (2008). 28(4). P. 846–857. DOI: 10.1590/S0101-20612008000400013.
30. Martirosyan, D., Lampert, T., Ekblad, M. Classification and regulation of functional food proposed by the Functional Food Center. *Functional Food Science*. 2022. 2(2), P. 25–46. DOI: 10.31989/ffs.v2i2.890.
31. Nikolić Magdalena, Stevović Svetlana. Family Asteraceae as a sustainable planning tool in phytoremediation and its relevance in urban areas. *Urban Forestry & Urban Greening*. 2015. 14 (4). P. 782–789. DOI: 10.1016/j.ufug.2015.08.002.
32. Porębska G., Ostrowska A. Heavy Metal Accumulation in Wild Plants: Implications for Phytoremediation. *Polish Journal of Environmental Studies*. 1999. Vol. 8 (6). 433–442. URL: <https://www.pjoes.com/Heavy-Metal-Accumulation-in-Wild-Plants-Implications-for-Phytoremediation,87268,0,2.html>.
33. Prabha K. Padmavathiamma-Loretta Y.Li. Phytoremediation Technology: Hyper-Accumulation Metals in Plants. *Water Air and Soil Pollution*. 2007. 184. P. 105–126. DOI: 10.1007/s11270-007-9401-5.
34. Tóth G., Hermann T., Da Silva M., Montanarella L. Heavy metals in agricultural soils of the European Union with implications for food safety. *Environment International*. 2016. 88. P. 299–309. DOI: 10.1016/j.envint.2015.12.017.
35. Zhi-Ting Xiong. Bioaccumulation and physiological effects of excess lead in a roadside pioneer species *Sonchus oleraceus* L. *Environmental Pollution*. 1997. 97(3). P. 275–279. DOI: 10.1016/S0269-7491(97)00086-9.

REFERENCES

1. Bomba, M.Ya., & Ivashkiv, L.Ia. (2013). Zdorove kharchuvannia yak stratehichniy resurs natsionalnoi bezpeky Ukrainy [Healthy nutrition as a strategic resource of Ukraine's national security]. *Visnyk NAN Ukrainy – Bulletin of the National Academy of Sciences of Ukraine*, 6, 32–41. Retrieved from <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/67484>. [in Ukrainian].
2. Bomba, M.Ya., & Fedyna, L.O. (2023). Vykorystannia osotu zhovtoho (*sonchus arvensis*) v kharchuvanni liudyny [The use of yellow thistle (*sonchus arvensis*) in human nutrition]. *Materialy X Mizhnarodnoi nauk.-prakt. internet-konf. «Kharchovi dobavky. Kharchuvannia zdorovoi ta khvoroi liudyny» – Proceedings of the X International Scientific and Practical Internet-Conference «Nutritional supplements. Nutrition of a healthy and sick person»* (pp. 49–50). Praha: Oktan Print s.r.o. DOI: 10.46489/FAHM-23-25. [in Ukrainian].
3. Pozniak, S.P. (Eds). (2019). *Grunty Lvivskoi oblasti [Lands of the Lviv region]*. Lviv: LNU imeni Ivana Franka. [in Ukrainian].
4. Frukty, ovochi ta produkty pereroblennia. Vyznachennia vmistu myshiaku spektrometrychnym metodom iz zastosuvanniam dietyldytiokarbamatu sribla [Fruits, vegetables and processed products. Determination of arsenic content by spectrometric method using silver diethyldithiocarbamate]. (2006). DSTU ISO 6634:2004 from 01th May2006. *Kyiv: Derzhstandart Ukraine* [in Ukrainian].

5. Produkty kharchovi. Vyznachennia vmistu svyntsiu, kadmiu, tsynku, midi, zaliza ta khromu metodom atomno-absorbtsiinoi spektrometrii (AAS) pislia sukhooho ozolennia [Food products. Determination of the content of lead, cadmium, zinc, copper, iron and chromium by the method of atomic absorption spectrometry (AAS) after dry ashing]. (2019). *DSTU EN 14082:2019 from 01 September 2019*. Kyiv: Derzhstandart Ukraine [in Ukrainian].
6. Hrodzinskyi, A.M. (Eds). (1992). *Zhovtyi osot horodnii. Likarski roslyny: entsyklopedychnyi dovidnyk* [Yellow garden thistle. Medicinal plants: an encyclopedic guide]. Kyiv: Vydavnytstvo «Ukrainska Entsyklopediia» im. M.P. Bazhana, Ukrainyskyi vyrobnycho-komertsiiynyi tsentr «Olimp» [in Ukrainian].
7. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy Pro zatverdzhennia Derzhavnykh hiihienichnykh pravyl i norm «Rehlament maksimalnykh rivniv okremykh zabrudniuiuchykh rehovyn u kharchovykh produktakh» vid 13.05.2013 № 368 [Order of the Ministry of Health of Ukraine On Approval of the State Hygienic Rules and Norms «Regulation of Maximum Levels of Certain Pollutants in Food Products» dated 05.13.2013 No. 368]. *Ofitsiinyi visnyk Ukrainy – Official Gazette of Ukraine*, 2013. 42. P. 154. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0774-13#top>. [in Ukrainian].
8. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Pro zatverdzhennia Norm fiziolohichnykh potreb naselennia Ukrainy v osnovnykh kharchovykh rehovynakh i enerhii vid 03.09.2017 № 1073. [Order of the Ministry of Health of Ukraine «On Approval of the Norms of the Physiological Needs of the Population of Ukraine in Basic Nutrients and Energy»: dated September 3, 2017 No. 1073]. *Ofitsiinyi visnyk Ukrainy – Official Gazette of Ukraine*, 2017. 87. P. 154. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0774-13#top>. [in Ukrainian].
9. Reva, M.L., & Reva N.N. (1976). *Dyky yistivni roslyny Ukrainy [Wild edible plants of Ukraine]*. Kyiv: Naukova dumka [in Ukrainian].
10. Simakhina, N.O., & Naumenko, N.O. (2019). Dotsilnist vykorystannia likarskykh trav u kharchovii promyslovosti [The feasibility of using medicinal herbs in the food industry]. *Vcheni zapysky TNU imeni V.I. Vernadskoho. Serii: tekhnichni nauky – Scientific notes of TNU named after V.I. Vernadskyi. Series: technical sciences*, 30 (69), 2, No. 6. 140–145. DOI: 10.32838/2663-5941/2019.6-2/25. [in Ukrainian].
11. Skybitska, M. (2023). Likarski roslyny Ukrainyskykh Karpat [Medicinal plants of the Ukrainian Carpathians]. *Pratsi Naukovoho tovarystva im. Shevchenka – Proceedings of the Scientific Society named after Shevchenko*, XII, 316–324. Retrieved from <http://dspace.nbu.gov.ua/handle/123456789/73763>. [in Ukrainian].
12. Tyshchenko, V.I., & Bozhko, N.V. (2023). Analiz suchasnykh trendiv u vyrobnytstvi bezalkoholnykh napoiv iz vykorystanniam netradytsiinoi roslynnoi syrovyny [Analysis of modern trends in the production of non-alcoholic beverages using non-traditional plant raw materials]. *Tavriyskyi naukovyi visnyk. Serii: Tekhnichni nauky – Taurian Scientific Herald. Series: Technical sciences*, 1, 114–124. DOI: 10.32851/tnv-tech.2023.1.12. [in Ukrainian].
13. Titarenko, O.M. (2021). *Ekoloho-fitotsenotychna otsinka pryrodnykh kormovykh uhid v umovakh tekhnohennoho navantazhennia Lisostepu Pravoberezhnoho: Monohrafiia [Ecological and phytocenotic evaluation of natural fodder lands in conditions of man-made load of the Right Bank Forest Steppe: Monograph]*. Vinnytsia: TOV «TVORY» [in Ukrainian].
14. Bomba, M.Ya., Pandiak, I.H., Maikova S.V. et al. (2023). *Tekhnolohii ozdorovchoho kharchuvannia: monohrafiia [Technologies of health food products: monograph]* M. Ya. Bomba (Ed.). Lviv: Publication of Ivan Franko Lviv National University [in Ukrainian].
15. Chumak, I.V. (2022). Osnovni trendy rozvytku kharchovykh innovatsii u konteksti ukrainskoho ta svitovoho derzhavotvorenna [The main trends in the development of food innovations in the context of Ukrainian and world state formation]. *Vcheni zapysky TNU imeni V.I. Vernadskoho. Serii: Publichne upravlinnia ta administruvannia – Academic notes of TNU named after V.I. Vernadskyi. Series: Public management and administration*, 33 (72), 11–18. DOI: 10.32838/TNU-2663-6468/2022.1/03. [in Ukrainian].
16. Abdelgawad, Z.A., Abd, El-Wahed M.N., Ahmed, A.A., Seliem, M. Madbouly, Gharieb S. El-Sayyad, Ahmed, A. & Khalafallah. (2012). Assessment of heavy metal accumulation and health risk in three essential edible weeds grown on wastewater irrigated soil. *Sci Rep.* 13, 21768. DOI: 10.1038/s41598-023-48763-5.

17. Ahmad F., Abdallah El.T., & Mohammad Kamil. (2021). Scientific studies on aerial parts of *Sonchus oleraceus* Linn. *Arabian Journal of Medicinal Aromatic Plants*. AJMAP. Vol. 7(2), 196–214. DOI: 10.48347/IMIST.PRSM/ajmap-v7i2.26287.
18. Alpınar, K., Ozyurek, M., Kolak, U., Guclu, K., Aras, C., Altun, M. et al. (2009). Antioxidant capacities of some food plants widely grown in Ayvalik of Turkey. *Food Sci. Technol. Res.* 15(1), 59–64. DOI: 10.3136/fstr.15.59.
19. Asgari, Lajayer B., Ghorbanpour, M., & Nikabadi, S. (2017). Heavy metals in contaminated environment: Destiny of secondary metabolite biosynthesis, oxidative status and phytoextraction in medicinal plants. *Ecotox. Environ. Safe.* Vol. 145, 377–390. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2017.07.035.
20. Aspasia, Grammenou, Spyridon, A., Petropoulos, Vasileios, & Antoniadis. (2024). Bioavailability of Cd in *Plantago weldenii* and *Sonchus oleraceus* Plants: The Effects of a Humic and Fulvic Acids-Based Biostimulant. *Horticulturae*. 10, 1, 74. DOI: 10.3390/horticulturae10010074.
21. Chaplygin, V., Mandzhieva S., Minkina T., & Sushkova S. (2020). Accumulating capacity of herbaceous plants of the Asteraceae and Poaceae families under technogenic soil pollution with zinc and cadmium. *Eurasian J Soil Sc.* 9 (2), 165–172. DOI: 10.18393/ejss.707659.
22. Chunqiao, Xiao, Shuyu, Guo, Qi Wang, Ruan, Chi. (2021). Enhanced reduction of lead bioavailability in phosphate mining wasteland soil by a phosphate-solubilizing strain of *Pseudomonas* sp., LA, coupled with ryegrass (*Lolium perenne* L.) and sonchus (*Sonchus oleraceus* L.). *Environmental Pollution*. 274, 116572. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.116572.
23. Crist, E, Mora, C, & Engelman, R. (2017). The interaction of human population, food production, and biodiversity protection. *Science*. 356, 260–264. DOI: 10.1126/science.aal2011.
24. Djurupova, B., Samatova, G., Sheinshenbekkizi, N., Aisuluu, Duishebaeva, & Junko, Ishikawa. (2019). Use of wild-raw raw materials of the KR to develop new food products with increased biological value. *Science. Business. Society*. 4(3), 86–90. URL: <https://stumejournals.com/journals/sbs/2019/3/86>.
25. Fakhar, Islam, Farhan, Saeed, Muhammad, Afzaal, Aftab, Ahmad, Muzzamal, Hussain, & Muhammad, Armghan Khalid et al. (2022). Applications of green technologies-based approaches for food safety enhancement: A comprehensive review. *Food Sci Nutr*. 10(9), 2855–2867. doi: 10.1002/fsn3.2915.
26. Fanzo, Jessica, Alexandra, L., Bellows, Marie L., & Spiker, Andrew L Thorne-Lyman, and Martin W Bloem. (2021). The importance of food systems and the environment for nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 113(1), 7–16. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa313.
27. Florence, O., Jimoh, Adeolu, A., Adedapo & Anthony, J., Afolayan. (2011). Comparison of the Nutritive Value, Antioxidant and Antibacterial Activities of *Sonchus asper* and *Sonchus oleraceus*. *Rec. Nat. Prod.* 5:1, 29–42. Retrieved from https://acgpubs.org/doc/201808061452554_RNP-1002-186.pdf.
28. Guil-Guerrero José Luis, Antonio Giménez-Giménez, Iganacio Rodríguez-García, & María Esperanza Torija-Isasa. (1998). Nutritional composition of *Sonchus* species (*Sonchus Oleraceus* L, *Sonchus Asper* L i *Sonchus Tenerrimus* L). *Journal of Science and Food Agriculture*. Vol. 76, 4, 628–632. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0010(199804)76:4<628:AID-JSFA997>3.0.CO;2-U.
29. Kinupp, VF, & Barros, IBI. (2008). Teores de proteína e mineralis de espécies nativas, potenciais hortaliças e frutas. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*. 28(4), 846–857. DOI: 10.1590/S0101-20612008000400013.
30. Martirosyan, D., Lampert, T., & Ekblad, M. (2022). Classification and regulation of functional food proposed by the Functional Food Center. *Functional Food Science*. 2(2), 25–46. DOI: 10.31989/ffs.v2i2.890.
31. Nikolić Magdalena, & Stevović Svetlana (2015). Family Asteraceae as a sustainable planning tool in phytoremediation and its relevance in urban areas. *Urban Forestry & Urban Greening*. 14 (4), 782–789. DOI: 10.1016/j.ufug.2015.08.002.
32. Porębska, G., & Ostrowska, A. (1999). Heavy Metal Accumulation in Wild Plants: Implications for Phytoremediation. *Polish Journal of Environmental Studies*. 8 (6), 433–442. Retrieved from <https://www.pjoes.com/Heavy-Metal-Accumulation-in-Wild-Plants-Implications-for-Phytoremediation,87268,0,2.html>.
33. Prabha, K., & Padmavathiamma-Loretta, Y.Li. (2007). Phytoremediation Technology: Hyper-Accumulation Metals in Plants. *Water Air and Soil Pollution*. 184, 105–126. DOI: 10.1007/s11270-007-9401-5.

34. Tóth, G., Hermann, T., Da Silva, M., & Montanarella L. (2016). Heavy metals in agricultural soils of the European Union with implications for food safety. *Environment International*. 88, 299–309. DOI: 10.1016/j.envint.2015.12.017.
35. Zhi-Ting, Xiong (1997). Bioaccumulation and physiological effects of excess lead in a roadside pioneer species *Sonchus oleraceus* L. *Environmental Pollution*. 97(3), 275–279. DOI: 10.1016/S0269-7491(97)00086-9.

NUTRITIONAL ADVANTAGES AND TOXICOLOGICAL RISKS OF USING YELLOW THISTLE AS A NON-TRADITIONAL FOOD RAW MATERIAL

Bomba M.Ya., Fedyna L.O., Zazulyak T.S.

Abstract. The use of non-traditional plant raw materials in the technology of food production is gaining relevance today due to the content in these plants of a complex of substances that have nutritional and biological value. Such promising crops include yellow thistle, the leaves and stems of which have long been used in various dishes. The plant contains a significant amount of vitamin C, carotenoids, and polyunsaturated fatty acids. However, the issue of safety of such raw materials is not studied. In particular, numerous data indicate that wild plants are capable of accumulating toxic elements.

The purpose of the work was to study the features of the nutritional value of yellow thistle and to conduct experimental studies of the content of essential and toxic elements in plants collected in the territories of the Lviv region of Ukraine, sufficiently distant from the sources of technogenic and anthropogenic pollutants.

Materials and methods. Features of the nutritional value of yellow thistle were studied according to literature sources. The content of essential and toxic elements in the plants was determined by physicochemical methods, namely, the content of arsenic - photometrically; the content of zinc, copper, manganese, cobalt, nickel, lead and cadmium – by the method of atomic absorption spectrophotometry.

Conclusions. Yellow thistle contains a large amount of nutrients (proteins, essential amino acids, fats, polyunsaturated fatty acids, vitamins, minerals), which indicates the possibility of its use in population nutrition. At the same time, the ability of yellow thistle to accumulate toxic elements, namely lead and, to a lesser extent, cadmium, from the soils of ecologically safe territories was confirmed for the first time, and the issue of introducing safety precautions when using yellow thistle in food was raised, one of which is increased control over content of lead and cadmium in the above-ground parts of the plant. The prospects of the research are to conduct an experiment during several growing seasons with the analysis of all stages of plant growth, including the flowering stage, which is necessary to determine the accumulation and movement of pollutants in plant tissues during their life cycle.

Key words: yellow thistle, nutritional and biological value, toxicological risks, essential and toxic trace elements.

Бомба Мирослав Ярославович <https://orcid.org/0000-0001-7865-2111>

Федина Лариса Олександрівна <https://orcid.org/0000-0001-6597-674X>

Зазуляк Тетяна Степанівна <https://orcid.org/0000-0001-5896-0475>

Надійшла до редакції / Receiv: 03.07.2024

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-27-2>

УДК 613.6:[614.71:615.9:579.61]:636.5-047.44

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ГІГІЄНИ ПРАЦІ ТА РИЗИК-СПРЯМОВАНИХ ЧИННИКІВ У ПТАХІВНИЦТВІ В УМОВАХ ІНТЕНСИВНОГО ВИРОБНИЦТВА

Геник І.Д., Бек Н.Г.

*Науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни**Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького,**Львів, Україна*

Анотація. Вітчизняне птахівництво є однією з найбільш прибуткових галузей тваринництва, що забезпечує швидке повернення вкладених коштів та динамічний приріст виробництва продукції.

Під час використання сучасних технологій вирощування птиці обслуговуючий персонал на робочому місці зазнає сполученого та комбінованого впливу значної кількості шкідливих чинників виробничого середовища, які негативно впливають на стан їхнього здоров'я.

Метою дослідження є виявлення ризик-спрямованих чинників у птахівництві під час застосування інтенсивних технологій вирощування та забою птиці за даними гігієнічної оцінки умов праці та професійних ризиків для здоров'я птахівників.

Матеріал та методи. Огляд та узагальнення даних літератури, які стосуються впливу шкідливих чинників робочої зони птахоферми на здоров'я птахівників.

Результати. Основними ризиками і небезпеками, що слід уважати несприятливими чинниками середовища птахофабрики, є: фізична небезпека (ризик спотикання та падіння через вологу або слизьку поверхню, переміщення вручну важких предметів, що призводить до травм опорно-рухового апарату, небезпека контакту з рухомими частинами годівниць або систем збору яєць); хімічна небезпека (вплив засобів для чищення, дезінфекції та пестицидів, які використовуються для підтримки гігієни та боротьби зі шкідниками, контакт із ліками та вакцинами, які можуть становити ризик, якщо не використовувати їх належним чином); біологічна небезпека (вплив високої насиченості робочої зони пташника пилом, пір'ям та продуктами життєдіяльності птиці, що може призвести до респіраторних проблем, таких як алергічні реакції або професійна астма, контакт із відходами птиці, які можуть містити шкідливі бактерії, такі як сальмонела або кишкова паличка); передача зоонозних захворювань (ризик зараження від птиці пташиним грипом або кампілобактеріозом, особливо під час обробки або обробки хворих птахів); психосоціальна небезпека (середовище високого стресу через щільний графік, велике робоче навантаження, відсутність соціальної підтримки чи спілкування серед працівників, що призводить до ізоляції чи конфліктів).

Вивчення питань впливу шкідливих чинників закритого середовища птахофабрик на морфофункціональні, імунологічні показники здоров'я робітників та ризику їх захворюваності залишається актуальним.

Висновки. В Україні не розроблена ризик-орієнтована система профілактики виробничо зумовленої захворюваності працівників птахогосподарств. Сучасні технологічні процеси спрямовані на безпечне вирощування птиці. Способи обробки для зниження контамінації поголів'я з патогенними мікроорганізмами, емісії шкідливих газів із підстилки і за рахунок цього підвищення продуктивних показників птиці забезпечують якість і кількість виробленої продукції. Проте вдосконалення цих способів та розроблення більш ефективних і екологічно безпечних залишаються актуальними науково-практичними завданнями, якими займається переважна більшість дослідників.

Ключові слова: птахівництво, повітря робочої зони, шкідливі чинники.

Вступ. Вітчизняне птахівництво є однією з найбільш прибуткових галузей тваринництва, що забезпечує швидке повернення вкладених коштів та динамічний приріст виробництва продукції. Розрізняють яєчний, м'ясний, яєчно-м'ясний напрям спеціалізації окремих господарств.

Сучасний стан розвитку галузі характеризується динамічним зростанням чисельності поголів'я птиці, нарощуванням обсягів виробництва, збільшенням внутрішнього попиту та експорту продукції.

За рахунок модернізації та будівництва сучасних птахокомплексів, що забезпечені високотехнологічним обладнанням і технікою провідних зарубіжних та вітчизняних виробників, стало можливим значне зростання виробництва продукції птахівництва [1].

В Україні, орієнтуючись на зернове господарство, птахівництво тривалий час розміщувалося переважно у сільських степовій та лісостеповій зонах. Останнім часом, зважаючи на виклики військового стану, галузь орієнтується на споживача і все більше концентрується навколо великих міст, а також у промислових районах. Птахокомплекси північних районів України, особливо південних територій, зазнали значного скорочення та руйнувань. Птахівництво тільки зараз поступово починає відновлюватися від наслідків російського вторгнення. Тому промислове виробництво переважно розташоване у Центрі або на Заході України, де війна їх безпосередньо майже не торкнулася.

Україна у січні-лютому 2024 р. імпортувала 633 т живої свійської птиці. Це на 10,7% більше, ніж за аналогічний період минулого року. Про це повідомляє *AgroTimes* із посиланням на дані Державної митної служби. Інтенсивне зростання імпорту та прогресивне нарощування виробництва як м'яса птиці, так і яєць відображається на збільшенні важкості праці та впливу шкідливих чинників виробництва на працівників птахоферм.

Під час використання сучасних технологій вирощування птиці обслуговуючий персонал на робочому місці зазнає сполученого та комбінованого впливу значної кількості шкідливих чинників виробничого середовища: неорганічних та органічних токсичних хімічних речовин, фізичних факторів (шум, вібрація, вимушене довготривале перебування у незручних положеннях, напруженість зору), психоемоційне навантаження, а також зазнає ризиків інфікування патогенними біологічними чинниками під час очищення виробничих приміщень (кров, жир, фекалії, інкубаційний пух і підстилка), які негативно впливають на стан їхнього здоров'я.

Метою дослідження є виявлення ризик-спрямованих чинників у птахівництві під час застосування інтенсивних технологій вирощування та забою птиці за даними гігієнічної оцінки умов праці та професійних ризиків для здоров'я птахівників.

Матеріали та методи. Бібліосемантичний аналіз наукової інформації щодо сучасних гігієнічних умов праці та ризиків виникнення виробничо-зумовленої захворюваності птахівників.

Результати дослідження та їх обговорення. У сучасному птахівництві важливою й актуальною є проблема управління якістю повітря та контролю хімічного та мікробного забруднення приміщень для утримання птиці [2; 6; 8].

Утримується птиця, яка використовується для виробництва м'яса (ремонтний молодняк та дорослі м'ясні кури), переважно на підлозі, на глибокій підстилці. Тому у зв'язку зі швидким зростанням в останні роки виробництва м'яса індиків, качок, перепілок, особливо курей-бройлерів, галузь відчуває усе більшу потребу та дефіцит підстилкових матеріалів.

У період вирощування птиці, згідно з нормативами, залежно від віку і ваги (у розрахунку на одну голову) потреба становить від 6 до 30 кг підстилки [1; 2]. Основні вимоги до підстилкових матеріалів – висока вологопоглинаюча здатність, низька теплопровідність, безпека для птиці та довкілля. Як підстилкові матеріали зазвичай рекомендується використовувати стружку дерев, подрібнену соломку, лушпиння соняшника, торф, подрібнені стержні кукурудзи, стебла соняшника, сухе листя, пісок та інші подібні матеріали. Проте птахівники часто побоюються їх використовувати у зв'язку з небезпекою контамінації птиці від неякісної підстилки з патогенними мікроорганізмами. У подальшому використовують підстилковий послід як добриво, а в деяких випадках і як кормовий інгредієнт [10].

Іншою проблемою, пов'язаною з підстилкою, є емісія з підстилки значної кількості шкідливих газів: аміаку, вуглекислого газу, сірководню. Згідно з відомчими нормами технологічного проектування птахівницьких підприємств, виділення аміаку з 1 м² підстилки становлять у середньому 25 мг/год, сірководню – 15 мг/год, вуглекислого газу – 8 мг/год [2]. Ці виділення можуть значно збільшуватися за недотримання технологічних параметрів утримання птиці та низької культури виробництва. Негативного впливу на збереженість та продуктивні показники птиці, здоров'я обслуговуючого персоналу завдає високий уміст аміаку в повітрі пташника, а вентиляційні викиди пташників – на довкілля [2; 8].

Одним із компонентів птахівництва, який підвищує ризик виникнення несприятливих респіраторних захворювань, є пил. Пил походить із залишків домашньої птиці, цвілі, пір'я, підстилки та є біологічно активним, оскільки містить мікроорганізми. Відомо, що вплив пилу викликає різні клінічні реакції, включаючи астму, хронічний бронхіт, хронічну обструктивну хворобу дихальних шляхів (ХОЗЛ), алергічний альвеоліт і синдром токсичності органічного пилу (ODTS). Серед працівників птахівництва відзначено високу поширеність астматичних (42,5%) та носових (51,1%) симптомів [2; 4; 6; 10]. Таким чином, дані показують, що працівники птахофабрик більш схильні страждати від респіраторних захворювань, і це можна пояснити вищими концентраціями твердих частинок у повітрі робочої зони.

Для профілактики захворювань та біозахисту від грамнегативних і грампозитивних бактерій, що зазвичай зустрічаються у пташниках, застосовують дезінфікуючі засоби, які є важливою і невід'ємною складовою частиною успішного вирощування птиці [5; 7].

На ефективність застосування робочих концентрацій свіжоприготованих дезінфікуючих засобів впливають температура, за якої застосовують засіб, час та кількісна частка органічних речовин, які визначають бактерицидні властивості засобу. Зазвичай використовуються у птахівництві розчини на основі четвертинного амонію, хлоргексидину, фенолу, бінарного амонію та спиртів.

Перелік хімічних засобів, що використовуються у технологічному процесі вирощування поголів'я, виключає лікарські засоби, кормові добавки, мийні засоби, дезодоранти, засоби для виведення шкідників, (інсектициди і родентициди), пестициди, а також засоби для утилізації сміття та захисту навколишнього середовища [3; 9]. Вплив цих засобів із великою ймовірністю можуть завдати шкоди або призвести до травми чи захворювання працівників, що задіяні у виробничому процесі.

Висновки. Дотепер в Україні не проводилася комплексна оцінка умов праці та стану здоров'я працівників птахофабрик і птахоферм в умовах застосування сучасних інтенсивних технологій вирощування бройлерів, відповідно не розроблена ризик-орієнтована система профілактики виробничо зумовленої захворюваності працівників птахогосподарств.

Застосування спеціальних засобів захисту поголів'я птиці, обробки підстилкових матеріалів, виробничих приміщень, прилеглих територій до птахоферми несе потенційну загрозу для обслуговуючого персоналу ферми. Контамінація з патогенними мікроорганізмами, аміаком та іншими шкідливими речовинами, що виділяються у значній кількості, негативно впливає на здоров'я птахівників, а вентиляційні викиди пташників – на довкілля.

Сучасні технологічні процеси спрямовані на безпечне вирощування птиці. Способи обробки для зниження контамінації поголів'я з патогенними мікроорганізмами, емісії шкідливих газів із підстилки і за рахунок цього підвищення продуктивних показників птиці забезпечують якість і кількість виробленої продукції. Проте вдосконалення цих способів та розроблення більш ефективних і екологічно безпечних залишаються актуальними науково-практичними завданнями, якими займається переважна більшість дослідників.

У доступній літературі не представлено результати досліджень перехресного забруднення повітря робочої зони шкідливою мікрофлорою та хімічними елементами, які виділяються у процесі виробництва. Здебільшого оцінка носить фрагментний, констатуючий та описовий характер, без поглибленого аналізу. Це значною мірою затрудняє формування сучасного уявлення про етіологію та патогенез захворювань за дії шкідливих чинників на птахофабриках і негативно впливає на якість проведених заходів із діагностики, профілактики професійної захворюваності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сірацький К.О. Виробництво м'яса курей. *Сучасне птахівництво*. 2015. № 6. С. 2–5.
2. Bist R.B., Yang X., Subedi S., Ritz C.W., Kim W.K., Chai L. Electrostatic particle ionization for suppressing air pollutants in cage-free layer facilities. *Poultry Science*. Apr. 2024. Vol. 103(4). 103494. doi: 10.1016/j.psj.2024.103494.

3. Bist R.B., Subedi S., Chai L., Yang X. Ammonia emissions, impacts, and mitigation strategies for poultry production: A critical review. *Journal of Environmental Management*, Feb.15. 2023. Vol. 328. 116919. doi: 10.1016/j.jenvman.2022.116919
4. Guillam M.T., Pédrono G., Le Bouquin S., Huneau A., Gaudon J., Leborgne R., Dewitte J.D. Chronic respiratory symptoms of poultry farmers and model-based estimates of long-term dust exposure. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2013. Vol. 20(2). P. 307–11.
5. Kearney G.D., Gallagher B., Shaw R. Respiratory Protection Behavior and Respiratory Indices among Poultry House Workers on Small, Family-Owned Farms in North Carolina: A Pilot Project. *Journal of Agromedicine*. 2016. Vol. 21(2) P. 136–43. doi: 10.1080/1059924X.2016.1143429.
6. Lou C., Bai Y., Chai T., Yu H., Lin T., Hu G., Guan Y., Wu B. Research progress on distribution and exposure risk of microbial aerosols in animal houses. *Frontiers in Veterinary Science*. Nov. 2022. Vol. 9. 1015238. doi: 10.3389/fvets.2022.1015238.
7. Stringfellow K., Anderson P., Caldwell D., Lee J., Byrd J., McReynolds J., Carey J., Nisbet D., Farnell M. Evaluation of disinfectants commonly used by the commercial poultry industry under simulated field conditions. *Poultry Science*. Jun 2009. Vol. 88(6). P. 1151-5. doi: 10.3382/ps.2008-00455.
8. Viegas S., Faisca V., Dias H., Clérigo A., Carolino E., Viegas C. Occupational exposure to poultry dust and effects on the respiratory system in workers. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*. 2013. Vol. 76(4–5). P. 230–9. doi: 10.1080/15287394.2013.757199.
9. Yadav S., Andraskar J., Kapley A. Challenges and Control Strategies of Odor Emission from Composting Operation. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. Jul. 2021. Vol. 193(7). P. 2331-2356. doi: 10.1007/s12010-021-03490-3.
10. Zhou Z., Shen D., Wang K., Liu J., Li M., Win-Shwe T.T., Nagaoka K., Li C. Pulmonary microbiota intervention alleviates fine particulate matter-induced lung inflammation in broilers. *Journal of Animal Science*. 3 Jan. 2023. Vol. 101. skad207. doi: 10.1093/jas/skad207.

REFERENCES

1. Siratskyi, K.O. (2015) Vyrobnystvo miasa kurei [Chicken meat production]. *Modern poultry farming*, 6, 2–5.
2. Bist, R.B., Yang, X., Subedi, S., Ritz, C.W., Kim, W.K., & Chai, L. (2024) Electrostatic particle ionization for suppressing air pollutants in cage-free layer facilities. *Poultry Science*. 103(4), 103494. doi: 10.1016/j.psj.2024.103494.
3. Bist, R.B., Subedi, S., Chai, L., & Yang, X. (2023) Ammonia emissions, impacts, and mitigation strategies for poultry production: A critical review. *Journal of Environmental Management*, 328, 116919. doi: 10.1016/j.jenvman.2022.116919
4. Guillam, M.T., Pédrono, G., Le Bouquin, S., Huneau, A., Gaudon, J., Leborgne, R., & Dewitte, J. D. (2013) Chronic respiratory symptoms of poultry farmers and model-based estimates of long-term dust exposure. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 20(2). 307–11.
5. Kearney G.D., Gallagher B., & Shaw R. (2016) Respiratory Protection Behavior and Respiratory Indices among Poultry House Workers on Small, Family-Owned Farms in North Carolina: A Pilot Project. *Journal of Agromedicine*. 21(2). 136–43. doi: 10.1080/1059924X.2016.1143429.
6. Lou, C., Bai, Y., Chai, T., Yu, H., Lin, T., Hu, G., Guan, Y., & Wu, B. (2022 Nov 10) Research progress on distribution and exposure risk of microbial aerosols in animal houses. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 1015238. doi: 10.3389/fvets.2022.1015238.
7. Stringfellow, K., Anderson, P., Caldwell, D., Lee, J., Byrd, J., McReynolds, J., Carey, J., Nisbet, D., & Farnell M. (2009 Jun) Evaluation of disinfectants commonly used by the commercial poultry industry under simulated field conditions. *Poultry Science*, 88(6), 1151-5. doi: 10.3382/ps.2008-00455.
8. Viegas, S., Faisca, V., Dias, H., Clérigo, A., Carolino, E., & Viegas C. (2013) Occupational exposure to poultry dust and effects on the respiratory system in workers. *Journal of Toxicology and Environmental Health, A*, 76(4-5), 230-9. doi: 10.1080/15287394.2013.757199.
9. Yadav, S., Andraskar, J., Kapley A. (2021) Challenges and Control Strategies of Odor Emission from Composting Operation. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 193(7), 2331-2356. doi: 10.1007/s12010-021-03490-3.

10. Zhou, Z., Shen, D., Wang, K., Liu, J., Li, M., Win-Shwe, T.T., Nagaoka, K., & Li C. (2023) Pulmonary microbiota intervention alleviates fine particulate matter-induced lung inflammation in broilers. *Journal of Animal Science*, 101, skad207. doi: 10.1093/jas/skad207.

CURRENT PROBLEMS OF OCCUPATIONAL HYGIENE AND RISK-DIRECTED FACTORS IN POULTRY IN CONDITIONS OF INTENSIVE PRODUCTION

Henryk I.D., Bek N.G.

Abstract. Domestic poultry farming is one of the most profitable branches of animal husbandry, which ensures a quick return on invested funds and a dynamic increase in production.

During the use of modern poultry farming technologies, service personnel at the workplace are exposed to the associated and combined effects of a significant number of harmful factors of the production environment, which negatively affect their health.

The purpose of the study is to identify risk-oriented factors in poultry farming during the application of intensive technologies for breeding and slaughtering poultry based on the data of a hygienic assessment of working conditions and occupational risks for the health of poultry breeders.

Material and methods. Review and generalization of literature data related to the influence of harmful factors of the working area of the poultry farm on the health of poultry breeders.

The results. The main risks and dangers that should be considered unfavorable factors of the poultry farm environment are: physical danger (the risk of tripping and falling due to wet or slippery surfaces, manual movement of heavy objects, which leads to injuries of the musculoskeletal system, the danger of contact with moving parts of feeders or egg collection system); chemical hazard (influence of cleaning agents, disinfectants and pesticides used to maintain hygiene and pests control, contact with medicines and vaccines that can pose a risk if not used properly); biological hazard (the impact of high saturation of the working area of the poultry house with dust, feathers and waste products of the birds, which can lead to respiratory problems such as allergic reactions or occupational asthma, contact with poultry biowaste that may contain harmful bacteria such as salmonella or E. coli); transmission of zoonotic diseases (risk of infection from poultry, such as avian influenza or campylobacteriosis, especially when handling or handling sick birds); psychosocial hazards (high stress environment due to tight schedule, heavy workload, lack of social support or communication among employees, leading to isolation or conflict)

The study of the influence of harmful factors of the closed environment of poultry farms on the morpho-functional and immunological indicators of workers' health and the risk of their illness remains relevant.

Conclusions. Ukraine has not developed a risk-oriented system for the prevention of production-related morbidity of workers in poultry farms. Modern technological processes are aimed at safe breeding of poultry. Processing methods to reduce the contamination of livestock with pathogenic microorganisms, the emission of harmful gases from the litter and, due to this, increase the productivity of poultry, ensure the quality and quantity of produced products. However, the improvement of these methods and the development of more effective and ecologically safe ones remain relevant scientific and practical tasks, which are engaged in by the prevailing majority of researchers.

Key words: poultry farming, air of the working area, harmful factors.

Геник Ігор Дмитрович <https://orcid.org/0000-0002-3828-9554>

Бек Наталія Георгіївна <https://orcid.org/0000-0001-8877-1982>

Надійшла до редакції / Receiv: 22.05.2024

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-27-3>

УДК 632.938+616.832-004.2+612.821+615.451.16+615.832.98

ДИНАМІКА НЕВРОЛОГІЧНОГО ДЕФІЦИТУ У ЩУРІВ ЗІ ЗМОДЕЛЬОВАНИМ ЕКВІВАЛЕНТОМ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ ПІД ВПЛИВОМ КРІОЕКСТРАКТІВ ПЛАЦЕНТИ ТА СЕЛЕЗІНКИ, А ТАКОЖ КОНДИЦІОНОВАНОГО СЕРЕДОВИЩА МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОVBУРОВИХ КЛІТИН

Гладких Ф.В.

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна МОН України,
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва НАМН
України», Харків, Україна

Анотація. Актуальність. Нейродегенерація при розсіяному склерозі (РС) зумовлена атакою аутореактивних лімфоцитів на мієлінову оболонку нервових волокон та ендогенною недостатністю ремієлінізації, що зрештою призводить до наростання неврологічної недостатності. Хронічний перебіг РС може призвести до значних психічних і фізичних симптомів та незворотних неврологічних розладів, включаючи м'язову слабкість, атаксію, тремор, спастичність, параліч, порушення рівноваги, когнітивні порушення, втрату зору, запаморочення, порушення ковтання та мови, сенсорний дефіцит, дисфункцію сечового міхура та кишківника, біль, утому та депресію. Існуючі імунomodуючі препарати, незважаючи на те що вони дуже ефективні в зниженні частоти рецидивів РС, не запобігають прогресуючим нейродегенеративним процесам і не мають регенеративної дії, але можуть викликати значні побічні ефекти.

Мета. Охарактеризувати виразність неврологічного дефіциту за показниками м'язового тону та поведінкових реакцій на моделі розсіяного склерозу при алергічному енцефаломієліті (АЕМ) у щурів на тлі застосування кріоекстрактів плаценти (КЕП) та селезінки (КЕС), а також кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК).

Методи. Експериментальні дослідження проведено на 42 нелінійних лабораторних щурах-самцях масою 200–220 г. АЕМ моделювали шляхом уведення щурам підшкірно в основу хвоста енцефалітогенної емульсії у дозі 1,0 мл/кг маси тіла. Емульсія складалася з повного ад'юванта Фрейнда та гомогенату алогенного головного мозку у співвідношенні 1:1. Лікування АЕМ проводилося з 12-го по 20-й день експерименту. КЕП, КЕС та КС-МСК вводили через день (усього 5 ін'єкцій), відповідно на 12, 14, 16, 18 та 20 дні. Вивчення неврологічного дефіциту проводили шляхом оцінки м'язового тону та поведінкових реакцій тварин (а саме – емоційну активність) у динаміці, відповідно до моделювання АЕМ («0» день), на 12 та 21 дні експерименту.

Результати. У щурів зі змодельованим АЕМ на 12-й день експерименту відзначалося статистично вірогідне ($p=0,009$) зниження м'язового тону на 73,8% та статистично вірогідне ($p=0,02$) зниження емоційної активності на 70,4% відносно вихідних показників. Установлено, що на 21-й день експерименту на тлі введення КЕП м'язова сила щурів з АЕМ статистично вірогідно ($p<0,03$) зменшилася на 53,3%, а на тлі застосування КЕС аналогічний показник зменшився ($p<0,01$) на 61,3% відносно показників у відповідних групах на 12-й день експерименту, що відповідно у 1,8 та 2,1 поступалося за ефективністю референс-препарату метилпреднізолону. Дослідження показало, що введення КС-МСК призвело до зупинки втрати м'язової сили у щурів з АЕМ, оскільки вказаний показник на 21-й день експерименту практично співставлявся з аналогічним показником на 12-й день експерименту та становив відповідно $4,7\pm 0,5$ с та $4,6\pm 0,4$ с, що на 26,9% ($p=0,16$) перевищувало за здатністю уповільнювати втрату м'язової маси ефективність референс-препарат метилпреднізолон.

Висновки. За виразністю збереження м'язового тону у щурів з АЕМ на 21-й день відносно показників 14-го дня досліджувані безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби доцільно розташувати у такій послідовності: КС-МСК (+3,1%; $p=0,37$) > КЕП (-53,3%; $p<0,03$) > КЕС (-61,3%; $p<0,01$). За величиною зростання емоційної активності у щурів з АЕМ на 21-й день експерименту відносно показників на 14-й день досліджувані безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби доцільно розташувати у такій послідовності: КС-МСК (+288,9%; $p<0,01$) > КЕП (+162,5%; $p=0,09$) > КЕС (+150,0%; $p=0,09$).

Ключові слова: аутоімунні захворювання, розсіяний склероз, алергічний енцефаломієліт, неврологічний дефіцит, м'язовий тонус, емоційна активність, безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби, кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин.

Вступ. Розсіяний склероз (РС) – це аутоімунне демієлінізуюче та нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), яке є головною причиною нетравматичної неврологічної інвалідизації молодих людей [15]. Нейродегенерація при РС зумовлена атакою аутореактивних лімфоцитів на мієлінову оболонку та ендогенною недостатністю ремієлінізації, що зрештою призводить до наростання неврологічної недостатності. Як відомо, РС характеризується двома патологічними ознаками: запаленням із демієлінізацією та астрогліальною проліферацією (гліозом) і нейродегенерацією. Пошкодження тканин при РС обмежується ЦНС, зберігаючи периферичну нервову систему. Клінічно РС може мати два варіанти перебігу: рецидивний або прогресуючий. Найчастіше діагностується рецидивуюча форма РС, яка проявляється як окремі епізоди неврологічної дисфункції з подальшою частковою чи повною ремісією або її відсутністю. Із часом частота рецидивів зазвичай зменшується, але часто настає поступове погіршення, що призводить до безперервного прогресування (вторинний прогресуючий РС) [15].

Хронічний перебіг РС може призвести до значних психічних та фізичних симптомів і незворотних неврологічних розладів, включаючи м'язову слабкість, атаксію, тремор, спастичність, параліч, порушення рівноваги, когнітивні порушення, втрату зору, двоїння в очах, запаморочення, порушення ковтання та мови, сенсорний дефіцит, дисфункцію сечового міхура та кишківника, біль, утому та депресію [3; 4]. Моторні дисфункції у пацієнтів із РС часто виникають через м'язову слабкість, аномальну механіку ходьби, проблеми з рівновагою, спастичність і втому. Повідомляється, що майже 50% хворих на розсіяний склероз використовують допоміжний пристрій для пересування через 15 років від початку захворювання [9; 14].

Окрім м'язово-рухової недостатності, зростаюча кількість доказів виникнення нейропсихіатричних симптомів при РС надала нові цінні відомості про патофізіологію захворювання [1; 17]. Незважаючи на те що структура когнітивного дефіциту дуже різноманітна серед пацієнтів із РС, швидкість обробки інформації, увага, навчання та пам'ять є найбільш часто задіяними сферами, тоді як дефіцит виконавчих функцій і візуально-просторової обробки виявляють рідше [1]. Когнітивні порушення описані у 30–45% пацієнтів із рецидивно-ремітуючим РС та у 50–75% пацієнтів із вторинно прогресуючим РС [16].

За даними *Margoni M. та співав.* [17], структурні та функціональні аномалії головного мозку, особливо за участю лобно-скроневої та лімбічної кори, пов'язані з наявністю та прогресуванням депресії у пацієнтів із РС. Примітно, що аномалії структур ЦНС, залучених до модуляції настрою (мигдалеподібне тіло та вентролатеральна префронтальна кора), спостерігалися у пацієнтів із РС навіть за відсутності депресії. Це може пояснити, принаймні частково, високу частку пацієнтів із РС із симптомами депресії, оскільки відключення ключового шляху регуляції настрою може поставити під загрозу емоційну адаптивність людини [17].

Існуючі імуномодулюючі препарати, незважаючи на те що вони дуже ефективні в зниженні частоти рецидивів РС, не запобігають прогресуючим нейродегенеративним процесам і не мають регенеративного ефекту, але можуть викликати значні побічні ефекти. Підхід до замісної терапії стовбуровими клітинами, спрямований на подолання втрати клітин ЦНС і недостатності ремієлінізації, вважається перспективним альтернативним лікуванням [10].

Терапія з використанням мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), за даними літератури [12], виявилася багатообіцяючою при різних нейродегенеративних станах завдяки їхнім корисним властивостям, включаючи імуномодулюючу активність. Результати низки досліджень показали безпеку та доцільність застосування МСК при РС.

Нашу увагу як нова стратегія біологічної терапії РС привернуло застосування похідних МСК, які не містять клітин (секретом, екзосоми, кондиціоновані середовища та ін.), а також кріоекстракти біологічних тканин [3; 4].

Мета дослідження – охарактеризувати виразність неврологічного дефіциту за показниками м'язового тону та поведінкових реакцій на моделі розсіяного склерозу при алергічному енце-

фаломієліті (АЕМ) у щурів на тлі застосування кріоекстрактів плаценти (КЕП) та селезінки (КЕС), а також кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК).

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження проведено на 42 нелінійних лабораторних щурах-самцях масою 200–220 г відповідно до основних біоетичних норм «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах», схвалених Першим національним конгресом з біоетики (20 вересня 2001 р., м. Київ). Піддослідних тварин було розділено на шість груп:

I (негативний контроль) – інтактні щури ($n=7$), яким на 12, 14, 16, 18 та 20 дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl в дозі 1,0 мл/кг маси тіла щура;

II – щури зі змодельованим АЕМ ($n=7$) без лікування (контрольна група), яким на 12, 14, 16, 18 та 20 дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl в дозі 1,0 мл/кг;

III – щури зі змодельованим АЕМ ($n=7$), яким на 12, 14, 16, 18 та 20 дні експерименту в/м вводили референс-препарат МП в дозі 3,4 мг/кг [19];

IV – щури зі змодельованим АЕМ ($n=7$), яким на 12, 14, 16, 18 та 20 дні експерименту в/м вводили КЕП у дозі 2,5 мл/кг [8];

V – щури зі змодельованим АЕМ ($n=7$), яким на 12, 14, 16, 18 та 20 дні експерименту в/м вводили КЕС у дозі 5,0 мл/кг [1];

VI – щури зі змодельованим АЕМ ($n=7$), яким на 12, 14, 16, 18 та 20 дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг [5; 11].

АЕМ моделювали шляхом введення щурам підшкірно в основу хвоста енцефалітогенної емульсії у дозі 1,0 мл/кг маси тіла. Емульсія складалася з повного ад'юванта Фрейнда – ПАФ (*Thermo Fisher Scientific, США*) та гомогенат аlogenного головного мозку у співвідношенні 1:1 [7].

Енцефалітогенну емульсію для щурів готували за методикою **Нефьодова О.О. та співав.** (2017 р.) [7]. Алогенний головний мозок механічно диспергували при кімнатній температурі у гомогенізаторі впродовж 3 хв у холодному буферному розчині (0,175 М KCl + 0,125 трис-НСl, рН=7,4) з розрахунку 33,5 мг тканини мозку + 0,05 мл буфера/100 г маси тіла щура

Лікування АЕМ проводилося з 12-го по 20-й день експерименту. КЕП, КЕС та КС-МСК вводили через день в/м (усього 5 ін'єкцій), відповідно на 12, 14, 16, 18 та 20 дні. Як референс-препарат використано глюкокортикоїд із мінімальним мінералокортикоїдним ефектом – метилпреднізолон (МП), який вводили внутрішньовенно (в/в) в дозі 3,4 мг/кг.

Вивчення неврологічного дефіциту на моделі АЕМ у щурів проводили шляхом оцінки м'язового тону та поведінкових реакцій тварин (а саме – емоційну активність) у динаміці, відповідно до моделювання АЕМ («0» день), на 12-й та 21-й дні експерименту.

Оцінку м'язового тону щурів проводили шляхом підвішування їх передніми лапами на дріт, натягнутий на висоті 25 см від поверхні стола, та фіксували час утримування у секундах. Інтактні щури швидко підтягуються та утримуються чотирма лапами, що характерно для тварин із нормальним м'язовим тоном. Зменшення часу утримування тварин свідчило про порушення м'язового тону та розвиток у них неврологічного дефіциту [2].

Поведінкові реакції тварин (емоційну активність) досліджували у тесті «відкрите поле». Устаткування тесту «відкрите поле» для щурів являє собою освітлену білу квадратну платформу на ніжках розміром 80 × 80 см, обмежену вертикальними стінками висотою 40 см. Підлога платформи розкреслена на 16 однакових квадратів розміром 20 × 20 см з отворами («нірками») діаметром 3,5 см у центрі кожного квадрата. Для дослідження поведінкових реакцій щурів по черзі поміщали у центр квадратної платформи та впродовж 3 хв реєстрували сумарну кількість епізодів короткочасного грумінгу (умивань), кількість фекальних болюсів та актив уринації [6].

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Office Excel 2010. Оцінку характеру розподілу величин у кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію

Шапіро – Вілка (*Shapiro – Wilk test*). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена (*Levene's test*). Для оцінки значущості виявлених відмінностей досліджуваних показників за різних умов експерименту проводили статистичний аналіз із використанням параметричних критеріїв. За нормального розподілу незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за *t*-критерієм Стьюдента. Співставлення показників однієї групи під час повторюваних вимірювань за різних умов експерименту проводили за непараметричним *T*-критерієм Вілкоксона (*Wilcoxon T test*). Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді $M \pm m$ ($M \pm SE$), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного або M (95% ДІ: 5% – 95%), де 95% ДІ: – 95% довірчий інтервал [18].

Результати дослідження. Оцінка розвитку неврологічного дефіциту у щурів зі змодельованим АЕМ у динаміці показала, що на 12-й день експерименту у тварин контрольної групи (АЕМ без лікування) відзначалося статистично вірогідне ($p=0,009$) зниження м'язового тону на 73,8% (табл. 1) та статистично вірогідне ($p=0,02$) зниження емоційної активності – на 70,4% (табл. 2) відносно вихідних показників. Установлені зміни узгоджувалися з даними літературних джерел [7; 17].

На 21-й день експерименту у щурів з АЕМ без лікування відзначено частковий регрес показників емоційної активності на тлі подальшого зниження м'язового тону. Так, емоційна активність у щурів контрольної групи статистично вірогідно ($p=0,01$) зросла у 2,5 рази відносно показників на 12-й день експерименту, тоді як м'язовий тонус зменшився у 4,3 рази ($p<0,01$) відносно показників на 12-й день (табл. 1).

Досліджувані кріоекстракти значно поступалися за здатністю впливати на збереження м'язової сили у щурів на тлі АЕМ референс-препарату МП. Дослідження показало, що на 21-й день експерименту на тлі введення КЕП м'язова сила щурів з АЕМ статистично вірогідно ($p<0,03$) зменшилася на 53,3%, а на тлі застосування КЕС аналогічний показник зменшився ($p<0,01$) на 61,3% відносно показників у відповідних групах на 12-й день експерименту, що відповідно у 1,8 та 2,1 поступалося за ефективністю референс-препарату МП (табл. 1).

Дискусія. Отримані результати щодо зменшення м'язової сили у щурів з АЕМ узгоджуються з даними *Haan A. та співав.* [13], які експериментально встановили, що через 2,5 дні після розвитку максимальних клінічних ознак АЕМ маса медіального литкового м'язу щурів була нижчою на 33% ($p<0,05$) порівняно з показниками інтактних тварин. Площа поперечного перерізу волокон литкового м'язу була меншою на 40–50% у всіх типах волокон, а максимальна сила і потужність були значно нижчими відповідно на 58% та 73% у щурів з АЕМ [13].

Застосування референс-препарату МП призвело до меншого у 2,5 рази (відповідно 29,7% проти 75,8%) зменшення м'язової сили на 21-й день відносно показників на 12-й день експерименту (табл. 1), що, ймовірно, вказує на уповільнення прогресування АЕМ.

Особливу увагу привертають результати дослідження м'язової сили у щурів з АЕМ, яким вводили КС-МСК. Дослідження показало, що введення досліджуваного безклітинного похідного від МСК привело до зупинки втрати м'язової сили у щурів з АЕМ, оскільки вказаний показник на 21-й день експерименту практично співставлявся з аналогічним показником на 12-й день експерименту та становив відповідно $4,7 \pm 0,5$ с та $4,6 \pm 0,4$ с, що на 26,9% ($p=0,16$) перевищувало за здатністю уповільнювати втрату м'язової маси ефективність референс-препарату МП (табл. 1).

Оцінка емоційної активності показала, що на тлі застосування МП відзначалося співставне з показниками щурів контрольної групи зростання зазначеного виду активності, що становило відповідно 137,5% та 140,0% (табл. 2). Серед досліджуваних безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів найвиразніше зростання емоційної активності на 21-й день експерименту у щурів АЕМ відносно показників на 14-й день відзначено на тлі застосування КМ-МСК (288,9%; $p<0,01$), а найменше – на тлі застосування КЕС (150,0%; $p=0,09$).

Таблиця 1
Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та МП на м'язовий тонус у щурів з АЕМ, сек.
($M \pm m$ (95 % ДІ), $n=42$)

Строк	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група	V (5) група	VI (6) група	Рівень статистичної вірогідності [%]											
							Р ₂₋₁	Р ₃₋₂	Р ₄₋₂	Р ₅₋₂	Р ₆₋₂	Р ₄₋₃	Р ₅₋₃	Р ₆₋₃				
«0» день	Інтактні щури	Контроль (АЕМ без лікування)	АЕМ + МП	АЕМ + КЕП	АЕМ + КЕС	АЕМ + КС-МСК												
	18,9±0,3 (95 % ДІ: 18,2–19,5)	18,0±0,6 (95 % ДІ: 16,8–19,2)	20,6±0,6 (95 % ДІ: 19,4–21,8)	18,1±0,6 (95 % ДІ: 17,0–19,3)	18,1±0,7 (95 % ДІ: 16,7–19,6)	18,4±0,8 (95 % ДІ: 16,8–20,1)	0,2 [4,5%]	< 0,05 [14,3%]	0,9 [0,8%]	0,9 [0,8%]	0,7 [2,4%]	< 0,01 [11,8%]	< 0,01 [13,8%]	< 0,01 [10,4%]				
12 день	18,9±0,3 (95 % ДІ: 18,3–19,4) P ₁₀ = 0,5 [10%] ^{1,10}	4,7±0,3 (95 % ДІ: 4,2–5,3) P ₁₀ = 0,009 [73,8%] ^{1,10}	5,3±0,3 (95 % ДІ: 4,7–5,8) P ₁₀ = 0,009 [74,3%] ^{1,10}	4,3±0,6 (95 % ДІ: 3,2–5,4) P ₁₀ = 0,009 [76,4%] ^{1,10}	4,4±0,4 (95 % ДІ: 3,6–5,3) P ₁₀ = 0,009 [75,6%] ^{1,10}	4,6±0,4 (95 % ДІ: 3,8–5,3) P ₁₀ = 0,009 [75,2%] ^{1,10}	< 0,001 [75,0%] ^{1,10}	0,2 [12,1%]	0,5 [9,1%]	0,6 [6,1%]	0,8 [3,0%]	0,1 [18,9%]	0,1 [16,2%]	0,1 [13,5%]				
	18,4±0,6 (95 % ДІ: 17,2–19,7) P ₁₀ = 0,29 [2,3%] ^{1,10}	1,1±0,3 (95 % ДІ: 0,5–1,8) P ₁₀ < 0,01 [93,7%] ^{1,10}	3,7±0,4 (95 % ДІ: 2,9–4,5) P ₁₀ = 0,01 [81,9%] ^{1,10}	2,0±0,4 (95 % ДІ: 1,1–2,9) P ₁₀ < 0,01 [89,0%] ^{1,10}	1,7±0,5 (95 % ДІ: 0,7–2,7) P ₁₀ = 0,01 [90,6%] ^{1,10}	4,7±0,5 (95 % ДІ: 3,7–5,7) P ₁₀ = 0,37 [74,4%] ^{1,10}	< 0,001 [93,8%] ^{1,10}	< 0,001 [22,5,0%]	< 0,001 [75,0%]	0,37 [50,0%]	< 0,001 [312,5%]	0,015 [46,2%]	0,011 [53,8%]	0,16 [26,9%]				

Примітки.

1. P₂₋₁ – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;
2. [%] – значення розбіжностей показників у відсотках;
3. індексами ^{1, 2, 3, 4, 5, 6} вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
4. індексами ^{10, 112} вказано строки дослідження, з показниками яких проведено зрівняння в динаміці

Таблиця 2
Вплив КС-МСК, КЕС та МП на емоційну активність шурів з АЕМ у тесті «відкрите поле», абс. ($M \pm m$ (95 % ДІ, $n=42$))

Строк	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група	V (5) група	Рівень статистичної вірогідності [%]								
	Інтактні шури	Контроль (АЕМ без лікування)	АЕМ + МП	АЕМ + КЕП	АЕМ + КЕС	АЕМ + КС-МСК	P ₂₋₁	P ₃₋₂	P ₄₋₂	P ₅₋₂	P ₆₋₂	P ₄₋₃	P ₅₋₃	P ₆₋₃
«» день	4,1±0,9 (95 % ДІ: 2,4-5,9) P _{д0} =0,014 [31,7%] ^{д0}	3,9±0,9 (95 % ДІ: 2,1-5,6)	5,1±0,7 (95 % ДІ: 3,8-6,5)	3,3±0,6 (95 % ДІ: 2,2-4,4)	4,0±0,5 (95 % ДІ: 3,0-5,0)	3,7±0,9 (95 % ДІ: 1,9-5,5)	0,8 [6,9%]	0,3 [33,3%]	0,6 [14,8%]	0,9 [3,7%]	0,9 [3,7%]	0,1 [36,1%]	0,2 [21,5%]	0,2 [27,8%]
12 день	2,9±0,5 (95 % ДІ: 1,9-3,9) P _{д0} =0,014 [31,7%] ^{д0}	1,1±0,4 (95 % ДІ: 0,4-1,9) P _{д0} =0,021 [70,4%] ^{д0}	2,1±0,4 (95 % ДІ: 1,4-2,9) P _{д0} =0,014 [58,3%] ^{д0}	1,1±0,5 (95 % ДІ: 0,2-2,0) P _{д0} =0,017 [65,2%] ^{д0}	0,9±0,3 (95 % ДІ: 0,2-1,5) P _{д0} =0,014 [78,6%] ^{д0}	1,3±0,4 (95 % ДІ: 0,5-2,1) P _{д0} =0,030 [65,4%] ^{д0}	0,02 [60,0%]	0,1 [87,5%]	1,0 [0%]	0,6 [25,0%]	0,8 [12,5%]	0,1 [46,7%]	< 0,05 [60,0%]	0,2 [40,0%]
21 день	4,1±0,8 (95 % ДІ: 2,6-5,7) P _{д0} =0,47 [0%] ^{д0}	2,7±0,5 (95 % ДІ: 1,8-3,6) P _{д0} =0,15 [29,6%] ^{д0}	5,1±0,6 (95 % ДІ: 4,0-6,3) P _{д0} =0,34 [0%] ^{д0}	3,0±0,9 (95 % ДІ: 1,3-4,7) P _{д0} =0,29 8,7%] ^{д0}	2,1±0,7 (95 % ДІ: 0,8-3,5) P _{д0} =0,02 [46,4%] ^{д0}	5,0±0,7 (95 % ДІ: 3,6-6,4) P _{д0} < 0,01 [34,6%] ^{д0}	0,15 [34,5%]	0,008 [89,5%]	0,15 [1,5%]	0,5 [21,1%]	0,018 [84,2%]	0,06 [41,7%]	0,006 [58,3%]	0,88 [2,8%]

Примітки.

1. P₂₋₁ – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;
2. [%] – значення розбіжностей показників у відсотках;
3. індексами _{1, 2, 3, 4, 5, 6} вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
4. індексами _{д0, д12} вказано строки дослідження, з показниками яких проведено зрівняння в динаміці

Висновки.

1. У щурів зі змодельованим АЕМ на 12-й день експерименту відзначалося статистично вірогідне ($p=0,009$) зниження м'язового тону на 73,8% та статистично вірогідне ($p=0,02$) зниження емоційної активності на 70,4% відносно вихідних показників.

2. За виразністю збереження м'язового тону у щурів з АЕМ на 21-й день відносно показників 14-го дня досліджувані безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби доцільно розташувати у такій послідовності: КС-МСК (+3,1%; $p=0,37$) > КЕП (-53,3%; $p<0,03$) > КЕС (-61,3%; $p<0,01$).

3. За величиною зростання емоційної активності у щурів з АЕМ на 21-й день експерименту відносно показників на 14-й день досліджувані безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби доцільно розташувати у такій послідовності: КС-МСК (+288,9%; $p<0,01$) > КЕП (+162,5%; $p=0,09$) > КЕС (+150,0%; $p=0,09$).

Прикінцеві твердження

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та вдосконалення тактики лікування» (номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання – 2023–2028 рр., керівник – завідувач кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, канд. мед. н., доцент Волобуєва О.В.).

Перспективи подальших досліджень. Результати проведеної розвідки вказують на обґрунтованість подальших поглиблених досліджень нейропротективної активності досліджуваних безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів при нейродегенеративних захворюваннях.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беспалова І.Г. Пептидний склад та біологічна дія екстрактів кріоконсервованих фрагментів селезінки свиней та шкіри поросят : дис. ... к. біол. н. : 03.00.19. Харків, 2016. 162 с. <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0416U004539/>
2. Веселовська О.В., Шляхова А.В., Гармаш Т.І. Ефекти дистантної імплантації ембріональних тканин медичної п'явки у щурів з геморагічним інсультом. *Український неврологічний журнал*. 2015. № 2. С. 87–92. http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNJ_2015_2_18
3. Гладких Ф.В. Мезенхімальні стовбурові клітини: екзосоми та кондиціоновані середовища як інноваційні стратегії у лікуванні хворих на аутоімунні захворювання. *Клінічна та профілактична медицина*. 2023. № 6(28). С. 121–30. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2023.15>
4. Гладких Ф.В. Перспективи застосування імуномодуляторів у лікуванні хворих на аутоімунні захворювань: фокус на екстракти біологічних тканин (кріоекстракт плаценти та кріоекстракт селезінки). *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2023. № 4. С. 29–46. DOI: <https://doi.org/10.37321/immunology.2023.4-04>
5. Глоба В.Ю. Застосування кріоконсервованих культур клітин та нейротрофічних факторів при експериментальній інфравезикальній обструкції. дис. ... PhD : 222. Харків, 2021. 156 с. <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0821U100913/>
6. Дейко Р.Д. Експериментальне вивчення церебропротекторних та психотропних властивостей нових циклічних і лінійних олігопептидів : дис. ... к.фарм.н. : 14.03.05. 2017. 258 с. <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0418U002231/>
7. Нефьодов О.О., Мамчур В.Й., Харченко В.Ю. Моделювання та оцінка перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. № 4(114). С. 205–8. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2014_4%282%29_46
8. Шепітько В.І. Структурно-функціональні показники кріоконсервованої печінки і вплив її трансплантації на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів : дис. ... д.мед.н. : 14.01.35. Харків, 2004. 326 с. <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0504U000610/>

9. Benedict R.H.B., Amato M.P., DeLuca J., Geurts J.J.G. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet. Neurology*. 2020. 19 (10). P. 860–871. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5)
10. Christodoulou M.V., Petkou E., Atzemoglou N., Gkorla E., Karamitrou A., Simos Y.V., Bellos S., Bekiari C., Kouklis P., Konitsiotis S., Vezyraki P., Peschos D., Tsamis K.I. Cell replacement therapy with stem cells in multiple sclerosis, a systematic review. *Human cell*. 2024. № 37 (1). P. 9–53. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13577-023-01006-1>
11. Golubinskaya P.A., Sarycheva M.V., Dolzhikov A.A., Bondarev V.P., Stefanova M.S., Soldatov V.O., Nadezhdin S.V., Korokin M.V., et al. Application of multipotent mesenchymal stem cell secretome in the treatment of adjuvant arthritis and contact-allergic dermatitis in animal models. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020. № 8 (6). P. 416–25. DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-6-416-425>
12. Gugliandolo, A., Bramanti, P., Mazzon, E. Mesenchymal Stem Cells in Multiple Sclerosis: Recent Evidence from Pre-Clinical to Clinical Studies. *International journal of molecular sciences*. 2020. № 21 (22). P. 8662. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21228662>
13. Haan A., van der Vliet M.R., Hendriks J.J., Heijnen D.A., Dijkstra, C.D. Changes in characteristics of rat skeletal muscle after experimental allergic encephalomyelitis. *Muscle & nerve*. 2004. № 29 (3). P. 369–375. DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.10554>
14. Halabchi F., Alizadeh Z., Sahraian, M.A., Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC neurology*. 2017. № 17 (1). P. 185. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0960-9>
15. Hauser S.L., Cree, B.A.C. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American journal of medicine*. 2020. № 133 (12). P. 1380–1390.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>
16. Johnen A., Landmeyer N.C., Bürkner P.C., Wiendl H., Meuth S.G., Holling, H. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis – A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2017. № 83. P. 568–578. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.005>
17. Margoni M., Preziosa P., Rocca M.A., Filippi M. Depressive symptoms, anxiety and cognitive impairment: emerging evidence in multiple sclerosis. *Translational psychiatry*. 2023. № 13 (1). P. 264. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02555-7>
18. Yan F., Robert M., LiY. Statistical methods and common problems in medical or biomedical science research. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. 2017. № 9 (5). P. 157–63.

REFERENCES

1. Bepalova, I.H. (2016). Peptydnyi sklad ta biolohichna diia ekstraktiv kriokonservovanykh frahmentiv selezinky svynei ta shkiry porosiat [Peptide composition and biological action of extracts of cryopreserved pig spleen fragments and piglet skin: thesis.]: dys. k. biol. n.: spets. 03.00.19 – Kriobiolohiia, Kharkiv, 162 s. <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0416U004539/> [in Ukrainian].
2. Veselovska, O.V., Shliakhova, A.V., & Harmash, T.I. (2015). Efekty dystantnoi implantatsii embrionalnykh tkanyn medychnoi piavky u shchuriv z hemorahichnym insultom [Effects of remote implantation of medical leech embryonic tissues in rats with hemorrhagic stroke.]. *Ukrainskyi nevrolohichnyi zhurnal*, 2, 87–92. http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNJ_2015_2_18 [in Ukrainian].
3. Hladkykh, F.V. (2023). Mezenkhimalni stovburovi klityny: ekzosomy ta kondytsionovani seredovyscha yak innovatsiini stratehii u likuvanni khvorykh na autoimunnyi zakhvoriuvannia [Mesenchymal stem cells: exosomes and conditioned media as innovative strategies in the treatment of patients with autoimmune diseases.]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*. 2023;6(28):121–30. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2023.15> [in Ukrainian].
4. Hladkykh, F.V. (2023). Perspektyvy zastosuvannia imunomodulatoriv u likuvanni khvorykh na autoimunnykh zakhvoriuvan: fokus na ekstrakty biolohichnykh tkanyn (kriоекстракт platsenty ta kriоекстракт selezinky) [Prospects for the use of immunomodulators in the treatment of patients with autoimmune diseases: focus on extracts of biological tissues (placenta cryoextract and spleen cryoextract)]. *Imunolohiia ta alerholohiia: nauka i praktyka*. 2023;4:29–46. <https://doi.org/10.37321/immunology.2023.4-04> [in Ukrainian].

5. Hloba, V.Yu. (2021). Zastosuvannia kriokonservovanykh kultur klityn ta neirotrofichnykh faktoriv pry eksperymentalnii infravezikalnii obstruktsii [Use of cryopreserved cell cultures and neurotrophic factors in experimental infravesical obstruction.]. dys. PhD: spets. 222 – Medytsyna, Kharkiv, 156 s. <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0821U100913/> [in Ukrainian].
6. Deiko, R.D. (2017). Eksperymentalne vyvchennia tserebroprotektornykh ta psykhotropnykh vlastyvostei novykh tsyklichnykh i liniinykh olihopeptydiv [Experimental study of cerebroprotective and psychotropic properties of new cyclic and linear oligopeptides.]. dys.: k.farm.n.: spets. 14.03.05 – Farmakolohiia, 258 s. <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0418U002231/> [in Ukrainian].
7. Nefodov, O.O., Mamchur, V.Y., & Kharchenko, V.Yu. (2014). Modeliuvannia ta otsinka perebihu eksperymentalnoho alerhichnoho entsefalomielitu [Modeling and assessment of the course of experimental allergic encephalomyelitis.]. Visnyk problem biologii i medytsyny, 4 (114), 205–8. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2014_4%282%29__46 [in Ukrainian].
8. Shepitko, V.I. (2004). Strukturno-funktsionalni pokaznyky kriokonservovanoi pechinky i vplyv yii transplantatsii na morfofunktsionalnyi stan riadu vnutrishnykh orhaniv [Structural and functional indicators of the cryopreserved liver and the effect of its transplantation on the morphofunctional state of a number of internal organs: dissertation.]: dys. d.med.n.: spets.. 14.01.35 – Kriomedytsyna, Kharkiv, 326 s. Rezhym dostupu: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0504U000610/> [in Ukrainian].
9. Benedict, R.H.B., Amato, M.P., DeLuca, J., & Geurts, J.J.G. (2020). Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet. Neurology*, 19(10), 860–871. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5)
10. Christodoulou, M.V., Petkou, E., Atzemoglou, N., Gkorla, E., Karamitrou, A., Simos, Y.V., Bellos, S., Bekiari, C., Kouklis, P., Konitsiotis, S., Vezyraki, P., Peschos, D., & Tsamis, K.I. (2024). Cell replacement therapy with stem cells in multiple sclerosis, a systematic review. *Human cell*, 37(1), 9–53. <https://doi.org/10.1007/s13577-023-01006-1>
11. Golubinskaya, P.A., Sarycheva, M.V., Dolzhikov, A.A., Bondarev, V.P., Stefanova, M.S., Soldatov, V.O., Nadezhdin, S.V., & Korokin, M.V. (2020). Application of multipotent mesenchymal stem cell secretome in the treatment of adjuvant arthritis and contact-allergic dermatitis in animal models. *Pharmacy & Pharmacology*, 8 (6), 416–25. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-6-416-425>
12. Gugliandolo, A., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2020). Mesenchymal Stem Cells in Multiple Sclerosis: Recent Evidence from Pre-Clinical to Clinical Studies. *International journal of molecular sciences*, 21(22), 8662. <https://doi.org/10.3390/ijms21228662>
13. Haan, A., van der Vliet, M.R., Hendriks, J.J., Heijnen, D.A., & Dijkstra, C.D. (2004). Changes in characteristics of rat skeletal muscle after experimental allergic encephalomyelitis. *Muscle & nerve*, 29(3), 369–375. <https://doi.org/10.1002/mus.10554>
14. Halabchi, F., Alizadeh, Z., Sahraian, M.A., & Abolhasani, M. (2017). Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC neurology*, 17(1), 185. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0960-9>
15. Hauser, S.L., & Cree, B.A.C. (2020). Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American journal of medicine*, 133(12), 1380–1390.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>
16. Johnen, A., Landmeyer, N.C., Bürkner, P.C., Wiendl, H., Meuth, S.G., & Holling, H. (2017). Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis-A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 83, 568–578. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.005>
17. Margoni, M., Preziosa, P., Rocca, M.A., & Filippi, M. (2023). Depressive symptoms, anxiety and cognitive impairment: emerging evidence in multiple sclerosis. *Translational psychiatry*, 13(1), 264. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02555-7>
18. Yan, F., Robert, M., & Li, Y. (2017). Statistical methods and common problems in medical or biomedical science research. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 9 (5), 157–63.

DYNAMICS OF NEUROLOGICAL DEFICITS IN RATS WITH THE SIMULATED EQUIVALENT OF MULTIPLE SCLEROSIS UNDER THE INFLUENCE OF CRYOEXTRACTS OF THE PLACENTA AND SPLEEN, AS WELL AS THE CONDITIONED MEDIUM OF MESENCHYMAL STEM CELLS

Hladkykh F.V.

Abstract . Background. Neurodegeneration in multiple sclerosis (MS) is caused by the attack of auto-reactive lymphocytes on the myelin sheath and the endogenous failure of remyelination, which ultimately leads to the accumulation of neurological disability. The chronic course of MS can lead to significant mental and physical symptoms and irreversible neurological disorders, including muscle weakness, ataxia, tremors, spasticity, paralysis, balance disorders, cognitive impairment, vision loss, diplopia, dizziness, swallowing and speech disorders, sensory deficits, bladder and bowel dysfunction, pain, fatigue, and depression. Existing immunomodulatory drugs, despite the fact that they are very effective in reducing the frequency of MS relapses, do not prevent progressive neurodegenerative processes and do not have a regenerative effect, but can cause significant side effects.

Objective: to characterize the expressiveness of the neurological deficit according to the indicators of muscle tone and behavioral reactions in the model of multiple sclerosis – in allergic encephalomyelitis (AEM) in rats against the background of the use of cryoextracts of the placenta (CEP) and spleen (CES), and conditioned medium of mesenchymal stem cells (MSC-CM).

Methods. Experimental studies were conducted on 42 non-linear laboratory male rats weighing 200–220 g. AEM was modeled by injecting encephalitogenic emulsion subcutaneously into the base of the tail at the dose of 1.0 ml/kg of body weight. The emulsion consisted of Freund's complete adjuvant and allogeneic brain homogenate in a 1:1 ratio. AEM treatment was carried out from the 12th to the 20th day of the experiment. CEP, CES and MSC-CM were administered every other day (a total of 5 injections), on days 12, 14, 16, 18 and 20, respectively. The study of neurological deficits in the model of AEM in rats was carried out by evaluating the muscle tone and behavioral reactions of animals (namely, emotional activity) in dynamics, according to the simulation of AEM ("0" day), on the 12th and 21st days of the experiment.

Results. A statistically significant ($p=0.009$) decrease in muscle tone by 73.8% and a statistically significant ($p=0.02$) decrease in emotional activity by 70.4% relative to baseline values were noted in rats with simulated AEM on the 12th day of the experiment. It was found that on the 21st day of the experiment, against the background of the introduction of CES, the muscle strength of rats with AEM decreased statistically significantly ($p<0.03$) by 53.3%, and against the background of the use of CES, the similar indicator decreased ($p<0.01$) by 61.3% relative to the indicators in the corresponding groups on the 12th day of the experiment, which was 1.8 and 2.1, respectively, inferior to the effectiveness of the reference drug methylprednisolone. The study showed that the introduction of MSC-CM led to an almost complete stop of the loss of muscle strength in rats with AEM, since the indicated indicator on the 21st day of the experiment was practically comparable to the similar indicator on the 12th day of the experiment and was 4.7 ± 0.5 s, respectively and 4.6 ± 0.4 s, which by 26.9% ($p=0.16$) exceeded the effectiveness of both the studied cryoextracts and the reference drug methylprednisolone in terms of their ability to slow down the loss of muscle mass.

Conclusions. According to the expressiveness of preservation of muscle tone in rats with AEM on day 21 relative to the indicator on day 14, it is advisable to place the investigated cell-free cryopreserved biological agents in the following sequence: MSC-CM (+3.1%; $p=0.37$) > CEP (-53.3%; $p<0.03$) > CES (-61.3%; $p<0.01$). According to the magnitude of the increase in emotional activity in rats with AEM on the 21st day of the experiment relative to the indicators on the 14th day, it is advisable to place the investigated cell-free cryopreserved biological agents in the following sequence: MSC-CM (+288.9%; $p<0.01$) > CEP (+162.5%; $p=0.09$) > CES (+150.0%; $p=0.09$).

Key words: autoimmune diseases, multiple sclerosis, allergic encephalomyelitis, neurological deficit, muscle tone, emotional activity, cell-free cryopreserved biological agents, conditioned medium of mesenchymal stem cells.

Гладких Федір Володимирович <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>

Надійшла до редакції / Received: 15.07.2024

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-27-4>

УДК 613.63:615.285:614.7

НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕДИКО-САНІТАРНОГО НОРМАТИВУ ІНСЕКТИЦИДУ ІНДОКСАКАРБУ У ПОВІТРІ ВИРОБНИЧИХ ПРИМІЩЕНЬ

Кузьмінов Б.П., Зазуляк Т.С., Кузьмінов О.Б.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Анотація. Інсектицид індоксакарб належить до класу оксадіазинів, представники якого широко використовуються у сільськогосподарській промисловості для боротьби зі шкідниками, зокрема лускокрилими комахами. Механізм дії індоксакарбу полягає в інгібуванні натрієвих каналів у нервовій системі комах, що, як наслідок, порушує нервові імпульси та викликає параліч і зрештою призводить до загибелі комах. Його селективність щодо натрієвих каналів комах і мінімальна активність щодо каналів ссавців сприяють його репутації безпечного та ефективного пестициду. Індоксакарб було ретельно оцінено, щоб мінімізувати його вплив на нецільові організми, такі як ссавці, птахи та риби.

Метою роботи є встановлення токсикологічних параметрів та характеру біологічної дії інсектициду індоксакарбу на організм лабораторних тварин із подальшим обґрунтуванням медико-санітарного нормативу – гранично допустимої концентрації у повітрі виробничих приміщень.

Токсикологічні параметри і характер біологічної дії на організм лабораторних тварин індоксакарбу надані за узагальненими даними Європейського агентства з хімічних речовин та результатами хронічного токсикологічного експерименту з інтратрахеальним введенням препарату.

Установлено, що індоксакарб за параметрами гострої токсичності за одноразового перорального введення та одноразового нанесення на шкіру відноситься до речовин помірно небезпечних (3-й клас небезпечності), за однократного інгаляційного впливу відноситься до високо небезпечних речовин (2-й клас небезпечності), проявляє помірну подразнювальну дію на слизові оболонки очей, не викликає резорбтивно-токсичного і подразнювального ефектів у разі попадання на шкіру, володіє сенсibiliзуючими властивостями.

Індоксакарб спричиняє нейротоксичний ефект, не володіє мутагенною і канцерогенною дією.

Висновки. Установлено параметри токсичності, характер біологічної дії на організм лабораторних тварин та обґрунтовано гранично допустиму концентрацію інсектициду індоксакарбу в повітрі робочої зони.

Ключові слова: інсектицид, індоксакарб, параметри токсичності, гранично допустима концентрація, повітря робочої зони.

Вступ. Інсектицид індоксакарб належить до класу оксадіазинів, представники якого широко використовуються у сільськогосподарській промисловості для боротьби зі шкідниками, зокрема лускокрилими комахами [2].

Індоксакарб був зареєстрований у 2000 р. Агентством з охорони навколишнього середовища Сполучених Штатів у формі диспергованих у воді гранул (Avaunt®) та емульгованого концентрату. Регуляторні органи в різних країнах, включаючи Сполучені Штати, Канаду та Австралію, схвалили його використання. Механізм дії індоксакарбу полягає в інгібуванні натрієвих каналів у нервовій системі комах, що, як наслідок, порушує нервові імпульси та викликає параліч і зрештою призводить до загибелі комах [6]. Його селективність щодо натрієвих каналів комах і мінімальна активність щодо каналів ссавців сприяють його репутації безпечного та ефективного пестициду. Індоксакарб було ретельно оцінено, щоб мінімізувати його вплив на нецільові організми, такі як ссавці, птахи та риби. Він демонструє швидкий метаболізм і виведення, запобігаючи накопиченню в навколишньому середовищі. Окрім того, дослідження вказують на відсутність значного впливу сполуки на ґрунтові мікроорганізми або ріст рослин. Доведено, що індоксакарб ефективний у боротьбі з тарганами, вогняними мурахами, термітпми, блохами і кімнатних мухами і комерційно доступний як гелева приманка [9; 10].

В Україні ТзОВ «Джонсон Україна» використовує індоксакарб виробництва FMC Agricultural Solutions A/S (Данія) для виробництва засобу для боротьби з тарганами. Загальна кількість

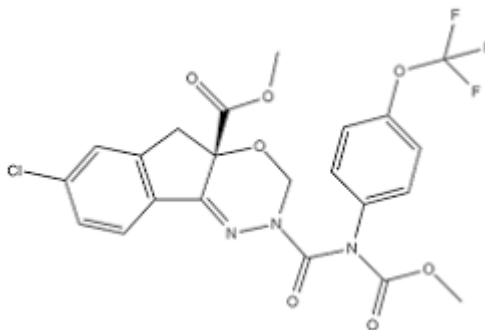
препарату, який використовується у виробництві, – 20 т на рік. Кількість задіяних у виробництві працівників – 7 осіб.

Мета дослідження. Установлення токсикологічних параметрів та характеру біологічної дії інсектициду індоксакарбу на організм лабораторних тварин із подальшим обґрунтуванням медико-санітарного нормативу – гранично допустимої концентрації (ГДК) у повітрі виробничих приміщень.

Матеріали та методи досліджень.

Хімічна назва за IUPAC: метил (4aS)-7-хлор-2-((метоксикарбоніл)[4-(трифторметокси)феніл]аміно)карбоніл)-2,5-дигідроіндено[1,2-е][1,3,4] оксадіазин-4a(3H)-карбоксилат. Хімічний клас – оксадіазини. Міжнародна непатентована назва – індоксакарб. CAS № 173584-44-6. За агрегатним станом індоксакарб – білий без запаху порошок. Ступінь чистоти речовини – >99,7%. Щільність – 1,44 г/см³ (при 20°C). Відносна молекулярна маса – 527,84. Емпірична формула – C₂₂H₁₇ClF₃N₃O₇.

Структурна формула:



Температура плавлення – 88,1°C. Тиск пари: 9,8 x 10⁻⁹ Па при 20°C, 2,5 x 10⁻⁸ Па при 25°C. Розчинність у воді: 0,2 мг/л при 25°C. Розчинність у розчинниках при 25°C: 1,72 мг/мл у н-гептані; 14,5 мг/мл в 1-октанолі; 103 мг/мл у метанолі; 117 мг/мл в о-ксилолі; 139 мг/мл в ацетонітрилі; 160 мг/мл в етилацетаті [7; 11].

Токсикологічні параметри і характер біологічної дії на організм лабораторних тварин індоксакарбу надані за узагальненими даними Європейського агентства з хімічних речовин (ЕСНА) та результатами хронічного токсикологічного експерименту з інтратрахеальним введенням препарату.

Результати та їх обговорення. Установлення параметрів гострої пероральної токсичності індоксакарбу проведено на самцях та самках білих щурів (по 5 у групі), яким препарат вводили через зонд. Дози індоксакарбу для щурів-самців становили 400 мг/кг, 640 мг/кг, 1000 мг/кг, 1953 мг/кг, для щурів-самок – 123 мг/кг, 192 мг/кг, 300 мг/кг, 400 мг/кг. Період спостереження тривав 14 діб. Клінічні ознаки токсичності спостерігалися у обох статей і включали адинамію, атаксію, тремор, зміну частоти дихання, фарбування, матування і випадіння шерсті. Уведення індоксакарбу в дозі 400 мг/кг викликало 100% загибель щурів-самок. У щурів-самців за цього рівня впливу індоксакарбу смертність становила 20%. Під час розтину загиблих тварин виявлено патоморфологічні зміни в легенях та шлунково-кишковому тракті. Середня смертельна доза (DL₅₀) індоксакарбу становить для щурів-самців 843 мг/кг, для щурів-самок – 179 мг/кг [3]; речовини помірно небезпечні (3-й клас небезпечності [1]).

У іншому дослідженні [5] групи з п'яти самців і п'яти самок щурів лінії CrI:CD BR отримували перорально індоксакарб (чистота 94,5%) у дозах 1000 мг/кг, 3000 мг/кг або 5000 мг/кг маси тіла у кукурудзяній олії. Дві додаткові групи з 10 самок отримували препарат у дозах 100 мг/кг або 250 мг/кг. За тваринами спостерігали щодня на предмет смертності та клінічних

ознак упродовж 24 днів після введення речовини. Маса тіла реєструвалася щодня. Усі щури при введенні індоксакарбу в дозах 3000 мг/кг і 5000 мг/кг загинули. Загибель реєструвалася упродовж 20 днів після введення препарату. До кінця відновного періоду вижили двоє з п'яти самців та самка, яким препарат увели в дозі 1000 мг/кг. Тварини, що залишилися в живих, набрали вагу до кінця періоду відновлення. Клінічні ознаки токсичності включали атаксію, скуйовжене хутро, згорблену поставу та забарвлену промежину. Симптоми, які виникали після 5-го дня, включали спазми, виділення з очей, адинамію, млявість, пілоерекцію, вологу промежину, тремор, слиновиділення та плями на голові чи обличчі. Патологічні дослідження не виявили ознак специфічної токсичності.

Також у науковій літературі [12] наведено інформацію про DL_{50} індоксакарбу для самців і самок щурів – відповідно 1730 мг/кг і 267 мг/кг. Після введення індоксакарбу спостерігалася порушення координації рухів і прострації. Іншими симптомами, що спостерігалися, були періодичні клонічні судоми, енергійне перекочування, нахил голови, слиновиділення, почастищення пульсу і дихання, неспокій, утрата сили зчеплення та кусання. У мишей розвиток клінічної картини гострого отруєння починався через 30–45 хв після введення препарату, тоді як у щурів симптоми токсичного впливу спостерігалися через 40–60 хв від початку експерименту. За більш високих рівнів впливу індоксакарбу відзначалися порушення з боку центральної нервової системи (моторне порушення координації, клонічні судоми та нахил голови). Максимальне зниження маси тіла до 25% у мишей спостерігалася на 8-й день і у щурів – до 15% на 6-ту добу. Під час дослідження відзначено загибель однієї миші на 12-й і 13-й дні після введення препарату, тоді як усі щури гинули впродовж 7 днів після введення індоксакарбу.

У дослідженнях гострої інгаляційної токсичності групи з п'яти самців і п'яти самок щурів лінії Crl:CD BR однократно піддавалися в камері впливу індоксакарбу в концентраціях 3300 мг/м³ або 5500 мг/м³. Додаткові групи з 10 самок піддавалися впливу індоксакарбу в концентраціях 450 мг/м³, 2300 мг/м³ або 4000 мг/м³ упродовж 4 год. За тваринами спостерігали 14 днів після інгаляційного впливу і зважували щодня. За впливу індоксакарбу в концентраціях 5400 мг/м³ або 3300 мг/м³ відзначено загибель трьох із п'яти і двох із п'яти самок відповідно і жодної загибелі у самців щурів. За впливу індоксакарбу в концентраціях 450 мг/м³, 2300 мг/м³ та 4000 мг/м³ загибелі тварин не зафіксовано.

У тварин обох статей упродовж 14 днів періоду спостереження спостерігалися виділення з носа/очей і забарвлена/волога промежина. У самок спостерігалися алопеція, згорблена постава, аномальна хода та млявість. Патологічне дослідження внутрішніх органів не виявило проявів специфічної токсичності у жодного щура [5].

За даними паспорту безпеки від виробника [11] середня смертельна концентрація (CL_{50}) індоксакарбу для білих самок дорівнює 4200 мг/м³ – речовини високонебезпечні (2-й клас небезпечності [1]).

Із метою визначення місцево-подразнювального та резорбтивно-токсичного ефектів індоксакарбу (чистота 94,5%) зволожений до стану пасти водою, наносили однократно в дозі 500 мг/кг на поголену неушкоджену шкіру шести новозеландських білих самців кроликів. Після оклюзії на 4 год досліджувану речовину видаляли і шкіру промивали теплою водою. Тестові ділянки шкіри тварин досліджували через 1, 24, 48 і 72 години після видалення пластирів і спостерігали за клінічними ознаками токсичності. Не було жодних доказів еритеми або набряку в будь-який момент часу у жодної тварини. Індоксакарб не є подразником шкіри у кроликів [11 (2), 5(6), 3(8)].

Середня смертельна доза за нанесення на шкіру (DL_{50cut}) індоксакарбу перевищує 5000 мг/кг [4] – речовини помірно небезпечні (3-й клас небезпечності [1]).

Індоксакарб у кількості 48 мг вносили в кон'юнктивальний мішок правого ока шести самок зеландських білих кроликів. Ліве око служило контролем. За ознаками подразнення та клініч-

ними ознаками спостерігали через 1, 24, 48 та 72 год після інюкуляції досліджуваної речовини. Ознаки подразнювальної дії індоксакарбу з'являлися упродовж 1 год від початку експерименту і проявлялися помутнінням рогівки, іритом і почервонінням кон'юнктиви, хемозом і виділеннями, утворенням пухирів на кон'юнктиві в усіх кроликів. Подразнення очей зникало через 72 год. Таким чином, індоксакарб вважається помірним подразником очей у кроликів [3; 5; 11].

У 28-денному дослідженні дермальної токсичності щури отримували індоксакарб у дозах 50 мг/кг, 500 мг/кг, 1000 мг/кг або 2000 мг/кг. Вплив препарату у найвищій дозі викликав статистично значуще зниження виживання тварин та частоти кількох неспецифічних клінічних ознак токсичності. Усі зміни гематологічні показників та гістологічні зміни у внутрішніх органах тварин були мінімальними та не вважалися токсикологічно значущими при дозах, випробуваних у цьому дослідженні. Найбільший рівень, що не викликав змін (NOEL), становив для самців щурів 1000 мг/кг і 50 мг/кг для самок щурів на основі зниження маси тіла та споживання їжі [8].

У 28-денному дослідженні інгаляційної токсичності на щурах найнижчий рівень речовини, що викликав видимі несприятливі зміни організму (LOAEL), становив 290 мг/м³, а NOAEL – 230 мг/м³. Ефекти, що спостерігалися при LOAEL включали збільшення ваги селезінки, пігментацію та кровотворення в селезінці, гематологічні зміни, виразки та запалення носа, а також смертність [8].

Мишей упродовж 28 днів піддавали впливу індоксакарбу у дозах 12 мг/кг, 59 мг/кг, 118 мг/кг, 235 мг/кг, 400 мг/кг, 1225 мг/кг і 2450 мг/кг. Ознаки токсичності індоксакарбу проявлялися за рівнів впливу 2450 мг/кг і 1225 мг/кг. Збільшення маси тіла та зниження споживання були у самців і самок зі рівнів впливу препарату 235 мг/кг і 400 мг/кг і у самців – за рівня впливу 118 мг/кг. Вплив індоксакарбу в дозах 235 мг/кг і 400 мг/кг викликав ознаки нейротоксичності (аномальна хода, нахил голови та тремтіння). NOEL у цьому дослідженні становив 10,8 мг/кг для самців і 21,5 мг/кг/день для самок. Уведення до раціону щурів індоксакарбу у концентраціях 12, 29, 59, 118, 235 або 400 ppm упродовж 28 днів призводило до смерті 3/5 самок при 400 ppm і 2/5 самок при 235 ppm. Індоксакарб у концентрації 400 ppm викликав у самок аномальну ходу та зневоднення, а за концентрації 235 ppm у самок було скуйовджене хутро. Клінічних ознак токсичності у самців не було. У самців щурів за концентрацій індоксакарбу 400 ppm та 235 ppm і у самок за концентрацій 59, 118, 235 і 400 ppm знижувався приріст маси тіла. NOEL у цьому дослідженні становив 118 ppm (8,85 мг/кг/день) для самців і 29 ppm (2,61 мг/кг/день) для самок [8].

У дослідженні з визначенням токсичності діапазону доз собакам додавали індоксакарб у раціон упродовж 21 дня в концентраціях 900 ppm або 1280 ppm, що еквівалентно 26 мг/кг і 43 мг/кг для самців і 15 мг/кг і 29 мг/кг для самок. Як при 900 ppm, так і при 1280 ppm вага тіла та споживання їжі зменшувалися упродовж усього періоду експерименту. Були ознаки гемолізу (зниження еритроцитів і підвищення кількості тромбоцитів, ретикулоцитів, тілець Гейнца) і збільшення маси печінки [8].

Для встановлення порогової концентрації при хронічному інгаляційному впливі (Lim_{ch}) проведено експериментальні дослідження за умов хронічного надходження індоксакарбу. Критеріями для визначення токсичної дії на організм тварин у хронічному експерименті були: загальний стан та вага тварин, морфологічні показники внутрішніх органів, особливості впливу препарату на гематологічні та біохімічні показники, поведінкові реакції.

Затрусення білих щурів-самців (по 10 особин у кожній експериментальній групі) проводилося інтратрахеально упродовж 4 місяців у дозах, що відповідали концентраціям 1мг/м³; 5 мг/м³; 25 мг/м³.

За дії препарату в усіх концентраціях упродовж усього терміну дослідження загибелі тварин не спостерігалося. Поведінка, зовнішній вигляд щурів, споживання їжі і води у дослідних групах суттєво не відрізнялися від таких у групі контролю.

Під час патоморфологічних досліджень значимих відмінностей у гістологічній картині досліджуваних тканин контрольної та експериментальних груп тварин не виявлено.

У піддослідних тварин, яких піддавали впливу препарату в концентрації 25 мг/м³, статистично достовірно зменшувалася маса тіла, знижувалися кількість еритроцитів і рівень гемоглобіну, збільшувалася активність у сироватці крові аланінамінотрансферази, знижувався сумарно пороговий показник (СПП).

Концентрацію індоксакарбу 5 мг/м³ за показниками зміни СПП та зменшення маси тіла визначено як Lim_{ch} .

Рівень індоксакарбу 1 мг/м³ не викликав змін досліджуваних показників.

Із метою оцінки ембріотоксичної дії індоксакарбу (S-ізомер) у поліетиленгліколі 400 (технічний ПЕГ) вводили через зонд групам із 20 спарених щурів із 6-й по 20-й день вагітності в дозах 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг або 3,5 мг/кг. Смертельних випадків або клінічних ознак токсичності, пов'язаних із досліджуваною речовиною, не зафіксовано. Фетальних варіацій не відзначалося за винятком випадків появи надлишкового ребра за впливу індоксакарбу в дозі 3,5 мг/кг (23 плоди в 13 послідах проти 10 плодів у 7 послідах у контрольній групі), що вважалося випадковим, оскільки відсоток уражених плодів на послід не був статистично значущим порівняно з контрольною групою. Окрім того, спостереження за надлишковими ребрами складалося з додаткових ділянок окостеніння точного розміру, які не є постійними і, як правило, не вважаються ознаками токсичності для розвитку. NOEL для матері та розвитку для щурів становив 2 мг/кг [8].

Для визначення сенсibiliзуючої активності індоксакарбу групі з 20 самців мурчаків Хартлі наносили відповідні індукційні та провокаційні дози (0,1 мл у воді) індоксакарбу. На 8-й день 500 мг індоксакарбу (DPX-MP062; чистота 94,5%), зволоженого пропіленгліколем, вводили внутрішньошкірно. Ділянки були закриті поліетиленовою плівкою та стрічкою на 48 годин. Після видалення стрічки місце очищали водою та пропіленгліколем. У 14 із 20 тварин, які були сенсibiliзовані індоксакарбом, на шкірі спостерігалось легке до помірного почервоніння через 28 год або 48 год. В однієї тварини зафіксовано інтенсивне почервоніння шкіри через 48 год. За результатами тесту індоксакарбу вважається сенсibiliзуючим шкірним агентом [5].

Нейротоксичність індоксакарбу досліджували в експерименті на мишах, які отримували препарат упродовж 90 днів у концентраціях 35, 75, 150 або 300 ppm. Клінічні ознаки, які свідчили про нейротоксичність (ненормальна постава/хода/рухливість) з'являлися у самок за впливу індоксакарбу в концентрації 150 ppm та 300 ppm у самців. У самців та самок за концентрації індоксакарбу 300 ppm знижувалася маса тіла і спостерігалось зменшення споживання їжі. Відзначалися ознаки помірного гемолізу за впливу індоксакарбу в концентрації 75 ppm і вище (підвищення кількості ретикулоцитів, лейкоцитоз і збільшення кількості тілець Гейнца), помірного збільшення частоти відкладень гемосидерину та еритропоезу в селезінці та печінці, а також ознаки лімфоїдного виснаження в селезінці та печінці. NOEL становив 35 ppm (5,5 мг/кг для самців і 7 мг/кг для самок) на основі збільшення кількості ретикулоцитів та мікроскопічних ознак гемолізу за вищих доз. У щурів-самок, які отримували індоксакарбу у концентраціях 10 ppm і 25 ppm та у щурів-самців, які отримували індоксакарбу у концентраціях 50 ppm, 100 ppm або 200 ppm упродовж 90 днів, спостерігалось зниження споживання їжі та втрата маси тіла протягом перших двох тижнів. У самок за впливу індоксакарбу в концентрації 100 ppm відзначалися слабкість і атаксія упродовж 1–3 тижнів. У самців щурів при ≥ 50 ppm індоксакарбу і самок за всіх рівнів концентрацій препарату спостерігалися ознаки гемолітичної анемії. Під час гістопатологічних досліджень виявлено підвищення рівня гемосидерину в макрофагах у печінці та/або селезінці з ознаками гемопоезу в селезінці. Індоксакарбу у концентрації 100 ppm викликав загибель самок щурів. Патоморфологічними дослідженнями встановлено атрофію селезінки, тимуса та/або кісткового мозку внаслідок втрати лімфоїдних і гемопоетичних клітин. Пігмент гемоглобіну також спостерігався в нирках щурів, які загинули раніше, що свідчить про те, що фактором міг бути гемоліз, тоді як у щурів, що вижили, спостерігався фагоцитоз еритроцитів макрофагами печінки та селезінки [8].

Індоксакарбу не був генотоксичним у таких тестах: тест зворотної мутації *S. typhimurium* та *E. coli* у концентраціях до 5000 мкг/планшет (з і без метаболічної активації); аналіз генної

мутації ссавців (СНО/НГРРТ) до 1000 мкг/мл (з або без метаболічної активації); позаплановий синтез ДНК у первинних гепатоцитах щурів (до 200 мкг/мл); мікроядерний аналіз кісткового мозку миші (1000-4000 мкг/кг) [8].

У 2-річному дослідженні індоксакарбу на щурах NOAEL становить 1,04 мг/кг на основі гемолітичних ефектів і відповідних гістопатологічних змін у печінці та селезінці. У 18-місячному дослідженні на мишах NOAEL становив 2,63 мг/кг на основі зниження маси тіла, споживання їжі та клінічних ознак нейротоксичності. Експерти дійшли висновку, що індоксакарб мало ймовірно є канцерогенним [8].

Ураховуючи параметри токсичності (DL_{50} , CL_{50} , DL_{50cut} , Lim_{ch}) індоксакарбу та приймаючи до уваги високу небезпечність за інгаляційного впливу, нейротоксичність та сенсibiliзуючі властивості в якості ГДК у повітрі виробничих приміщень рекомендовано рівень 0,05 мг/м³, 1-й клас небезпечності, пари+аерозоль.

Висновки. Інсектицид індоксакарб за параметрами гострої токсичності за одноразового перорального введення та одноразового нанесення на шкіру відноситься до речовин помірно небезпечних (3-й клас небезпечності), за однократного інгаляційного впливу відноситься до високонебезпечних речовин (2-й клас небезпечності), проявляє помірну подразнювальну дію на слизові оболонки очей, не викликає резорбтивно-токсичного, подразнювального ефектів у разі попадання на шкіру, володіє сенсibiliзуючими властивостями.

Індоксакарб спричиняє нейротоксичний ефект, не володіє мутагенною і канцерогенною дією.

ГДК індоксакарбу у повітрі виробничих приміщень 0,05 мг/м³, 1-й клас небезпечності, пари+аерозоль.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гігієнічні регламенти допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин у повітрі робочої зони (затверджені Наказом МОЗ від 14.07.2020 № 1596, зареєстрованим у Мін'юсті 03.08.2020 за № 741/35024). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0741-20#Text>
2. Каталог засобів захисту рослин 2024. https://admin.fmc.com.ua/media/fmc_%D0%BA%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D0%B3_2024.pdf
3. Annex VI – harmonized classification and labelling indoxacarb and indoxacarb (Enantiomeric reaction mass S: R 75:25). <https://echa.europa.eu/documents/10162/85def842-b077-974f-fcb6-c9450a76031b>.
4. Directive 98/8/EC. Assessment Report INDOXACARB <https://echa.europa.eu/documents/10162/4ca30c3d-0a7b-435c-fc23-f8ddac0fb4e4>
5. INDOXACARB. <https://incem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2005pr13.pdf>.
6. Lapiéd B., Grolleau F., Sattelle D.B. Indoxacarb, an oxadiazine insecticide, blocks insect neuronal sodium channels. *Br J Pharmacol*. 2001. Vol. 132(2). P. 587–595.
7. Pesticide Fact Sheet Name of Chemical: Indoxacarb. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-067710_30-Oct-10.pdf
8. Public Release Summary on Evaluation of the new active INDOXACARB in the product DuPont Steward Insecticide. <https://www.apvma.gov.au/sites/default/files/publication/13831-prs-indoxacarb.pdf>.
9. (R)-Indoxacarb. <https://www.scbt.com/p/r-indoxacarb-185608-75-7>.
10. (R)-Indoxacarb. <https://www.benchchem.com/product/b195296>
11. Safety data sheet Indoxacarb technical (MP062 MUP) <https://mail.google.com/mail/u/0/?tab=rm&ogbl#search/%D0%94%D1%83%D0%BB%D1%96%D0%BD/QgrcJHrhvWgXrcLZQbxjFvV VvmvXkPFlnsQ?projector=1&messagePartId=0.2>.
12. Shit S.P., Panghal R.S., Kumar V., Rana R.D. Acute toxicity and gross behavioural effects of indoxacarb in laboratory animals. *Haryana Vet*. 2008. Vol. 47. P. 49–51.

REFERENCES

1. Hiihiienichni rehlyamenti dopustymoho vmistu khimichnykh i biolohichnykh rehovyn u povitri robochoi zony (zatverdzheni nakazom MOZ vid 14.07.2020 r. №1596, zareiestrovanyim u Miniusti 03.08.2020 r. za №741/35024). [Hygienic regulations on the permissible content of chemical and biological substances in the air of the working area (approved by the order of the Ministry of Health dated 14.07.2020 No. 1596, registered in the Ministry of Justice on 03.08.2020 under No.741/35024)]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0741-20#Text>.

2. Kataloh zasobiv zakhystu roslyn 2024. https://admin.fmc.com.ua/media/fmc_%D0%BA%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D0%B3_2024.pdf
3. Annex VI – harmonized classification and labelling indoxacarb and indoxacarb (Enantiomeric reaction mass S: R 75:25). <https://echa.europa.eu/documents/10162/85def842-b077-974f-fcb6-c9450a76031b>.
4. Directive 98/8/EC. Assessment Report INDOXACARB <https://echa.europa.eu/documents/10162/4ca30c3d-0a7b-435c-fc23-f8ddac0fb4e4>
5. INDOXACARB. <https://incem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2005pr13.pdf>.
6. Lapiéd B., Grolleau F., Sattelle D.B. Indoxacarb, an oxadiazine insecticide, blocks insect neuronal sodium channels. *Br J Pharmacol*. 2001, 132(2): 587–595.
7. Pesticide Fact Sheet Name of Chemical: Indoxacarb. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-067710_30-Oct-10.pdf.
8. Public Release Summary on Evaluation of the new active INDOXACARB in the product DuPont Steward Insecticide. <https://www.apvma.gov.au/sites/default/files/publication/13831-prs-indoxacarb.pdf>.
9. (R)-Indoxacarb. <https://www.scbt.com/p/r-indoxacarb-185608-75-7>.
10. (R)-Indoxacarb. <https://www.benchchem.com/product/b195296>
11. Safety data sheet Indoxacarb technical (MP062 MUP) <https://mail.google.com/mail/u/0/?tab=rm&ogbl#search/%D0%94%D1%83%D0%BB%D1%96%D0%BD/QgrcJHrhvWgXrcLZQbxjFvV VvmvXkPFlnsQ?projector=1&messagePartId=0.2>.
12. Shit S.P., Panghal R.S., Kumar V., Rana R.D. Acute toxicity and gross behavioural effects of indoxacarb in laboratory animals. *Haryana Vet*. 2008, 47: 49–51.

SCIENTIFIC JUSTIFICATION OF THE MEDICAL AND SANITARY REGULATION OF INDOXACARB INSECTICIDE IN THE AIR OF WORKING AREA

Kuzminov B.P., Zazulyak T.S., Kuzminov O.B.

Abstract. Indoxacarb insecticide belongs to the class of oxadiazines, which are widely used in the agricultural industry for crop pest control, particularly lepidopteran insects. The mechanism of action of indoxacarb consists in the inhibition of sodium channels in the nervous system of insects, which, as a result, disrupts nerve impulses and causes paralysis and ultimately leads to the death of insects [4]. Its selectivity for insect sodium channels and minimal activity for mammalian channels contribute to its reputation as a safe and effective pesticide. Indoxacarb has been thoroughly evaluated to minimize its effects on non-target organisms such as mammals, birds and fish.

An experimental setting toxicity parameters of indoxacarb with determination of the nature of the biological action on the body of laboratory animals and justification for maximum permissible concentration in the air of the working area were the purpose of the study.

Toxicological parameters and the nature of the biological action of indoxacarb on the body of laboratory animals are provided according to the summarized data of the European Chemicals Agency and the results of a chronic toxicological experiment with intratracheal administration of the drug.

It was found that indoxacarb, according to the parameters of acute toxicity, with a single oral administration and a single application to the skin, belongs to moderately dangerous substances (hazard class 3), with a single inhalation exposure, it belongs to highly dangerous substances (hazard class 2), exhibits a moderate irritating effect on mucous membranes eyes, does not cause resorptive-toxic, irritating effects when it comes into contact with the skin, has sensitizing properties.

Indoxacarb causes a neurotoxic effect, does not have a mutagenic or carcinogenic effect.

Conclusions. The parameters of toxicity, the nature of the biological effect on the body of laboratory animals were established, and the maximum permissible concentration of the insecticide indoxacarb in the air of the working area was justified.

Key words: insecticide, indoxacarb, toxicity parameters, maximum permissible concentration, air of the working area.

Кузьмінов Борис Павлович <https://orcid.org/0000-0002-8693-1046>

Зазуляк Тетяна Степанівна <https://orcid.org/0000-0001-5896-0475>

Кузьмінов Олександр Борисович <https://orcid.org/0000-0002-0786-8676>

Надійшла до редакції / Receiv: 04.07.2024

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-27-5>

УДК 615.099:615.285.7:614.7

ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ІНСЕКТИЦИДУ ЦИТРІОДІОЛУ®

Кузьмінов Б.П., Зазуляк Т.С., Кузьмінов О.Б., Лукасевич Н.Ф., Чемодурова Н.Є.
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Анотація. В останнє десятиліття для боротьби з комарами активно використовують інсектициди, отримані з рослин. Перед їх застосуванням необхідно проводити оцінку їх токсичності на лабораторних тваринах. Метою роботи було експериментальне встановлення параметрів токсичності інсектициду Цитріодіолу® з визначення характеру біологічної дії на організм теплокровних тварин та обґрунтуванням гранично допустимої концентрації у повітрі робочої зони.

Інсектицид Цитріодіол® досліджували в гострих, підгострих і хронічних експериментах. Робота була проведена на лабораторних тваринах (білих щурах-самцях, білих мишах-самцях, мурчаках та кролях). Установлено, що інсектицид Цитріодіол® за параметрами гострої токсичності за однократного перорального введення належить до малонебезпечних речовин (4-й клас небезпечності). Середня смертельна доза для білих щурів становить 5940 мг/кг. Клінічна картина гострого отруєння характеризується симптомами ураження центральної нервової системи та подразнювальної дії. Клінічні ознаки токсичного ефекту найбільш виражені у тварин, які отримали речовину в дозах 7000–11000 мг/кг. Загибель тварин фіксувалася на тлі адинамії, арефлексії у першу добу досліду. Однократний інгаляційний вплив Цитріодіолу® загибелі білих мишей та білих щурів не викликає. У клінічній картині гострої інгаляційної токсичності спостерігаються симптоми подразнення верхніх дихальних шляхів та гіподинамія. Цитріодіол® проявляє слабкий подразнювальний ефект за попадання на шкіру та сильно виражений подразнювальний ефект – за попадання на слизові оболонки. Субхронічне пероральне введення Цитріодіолу® викликає розвиток клінічної картини інтоксикації, яка розвивається на 20–21 добу експерименту і проявляється зменшенням рухової активності. Коефіцієнт кумуляції перевищує 8,0 і свідчить про слабку кумулятивну активність. Хронічний інгаляційний вплив Цитріодіолу® загибелі тварин не викликає. Спостерігаються зменшення маси тіла, зміна гематологічних і біохімічних показників стану організму лабораторних тварин.

Цитріодіол® не викликає сенсibiliзації за нанесення на шкіру та не проявляє мутагенних властивостей.

Висновки. Установлено параметри токсичності, характер біологічної дії на організм лабораторних тварин та обґрунтовано гранично допустиму концентрацію інсектициду Цитріодіолу® в повітрі робочої зони.

Ключові слова: інсектицид, Цитріодіол®, параметри токсичності, гранично допустима концентрація, повітря робочої зони.

Вступ. В останнє десятиліття для боротьби з комарами активно використовують ботанічні інсектициди – природні токсичні речовини, отримані з рослин [1]. Прикладами таких сполук можуть бути піретрум, ротенон, сабаділ, ріаній, нікотин і азадірахтин. Проте «натуральні» не означає безпечні, адже деякі ботанічні інсектициди можуть бути досить небезпечними для людини, інших ссавців, птахів та риби. Перед їх широким застосуванням необхідно проводити оцінку їх токсичності [4].

Цитріодіол® – це природна активна речовина для використання в засобах від комарів та інших членистоногих. Основним компонентом Цитріодіолу® є пара-ментан-3,8-діол (CAS № 42822-86-6) – сполука, яка в природі міститься в листі дерева *Eucalyptus citriodora*. Комерційно його створюють за допомогою процесу хімічного синтезу. Отримана сполука подібна і функціонально ідентична речовині, яка отримана біохімічним методом.

Існує вісім можливих ізомерів пара-ментан-3,8-діолу і точний склад рідко вказується. Зазвичай декларується, що Цитріодіол® – це складна суміш.

Станом на жовтень 2016 р. інсектицид Цитріодіол® був перереєстрований як «масло евкаліпту цитріодору, гідратоване, циклізоване» згідно з CAS № 1245629-80-4. Ця зміна назви була

ініційована Європейським агентством хімічних речовин (ЕСНА), щоб краще відображати його ботанічне походження [4; 6].

В Україні ТзОВ «СК Джонсон» (м. Київ) використовує олію евкаліпта цитріодора, гідратовану, циклізовану (Цитріодіол®) виробництва фірми Citrefine International Limited (Великобританія) для виготовлення лосьйону від комах. Загальна кількість препарату, який використовується у виробництві, – 1000 кг на рік. Кількість залучених у виробництві працівників – 8 осіб.

Мета дослідження. Експериментальне встановлення параметрів токсичності інсектициду Цитріодіолу® з визначенням характеру біологічної дії на організм теплокровних тварин та обґрунтуванням гранично допустимої концентрації (ГДК) у повітрі робочої зони.

Матеріали та методи досліджень. Хімічна назва за ІУРАС: олія евкаліпта цитріодора, гідратована, циклізована. Реєстраційний номер за CAS: 1245629-80-4. Хімічний клас – терпенові спирти. Торгова назва: Цитріодіол® (Citriodiol®).

Синоніми: Олія лимонного евкаліпта, Олія лимонного евкаліпта, гідратована, циклізована, п-ментан-3,8-діол і споріднені сполуки олії лимонного евкаліпта, «суміш цис- і транс-п-ментан-3,8-діолу/цитріодіолу», PMD Rich Botanic Oil.

За агрегатним станом Цитріодіол® – в'язка рідина з характерним цитрусовим запахом, від блідо-жовтого до коричневого кольору, що містить білі кристали. Точка плавлення – 50–60°C. Точка кипіння – 267°C при 103630 Па. Тиск пари – 0,0638 Па при 25°C. Відносна щільність – 0,942 г/мл при 40°C. Розчинність у воді становить 670,7 мг/л при 25°C. Розчинність у н-гексані >250 г/л, 20°C, ацетоні >250 г/л, 20°C [6].

Робота була проведена на лабораторних тваринах (білих щурах-самцях, білих мишах-самцях, мурчаках та кролях), які утримувалися в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Тварини в експериментальних групах отримували стандартний гранульований корм із необмеженим доступом до питної води. Під час проведення досліджень на тваринах дотримувалися принципів біоетики, законодавчих норм та вимог згідно з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей» [5] та «Порядком проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» [3].

Результати та їх обговорення. За параметрами гострої пероральної токсичності Цитріодіол® – малотоксична сполука (4-й клас небезпечності, згідно з Наказом МОЗ України № 1596 [2]). Середня смертельна доза (DL_{50}) для білих щурів становить 5940 мг/кг.

Клінічна картина гострого отруєння характеризується такими симптомами: часте переривчасте дихання, прострація, згорблена спина, знижена активність, хитка хода, відмова від їжі. Клінічні ознаки токсичного ефекту найбільш виражені у тварин, які отримали речовину в дозах 7000–11000 мг/кг. Загибель тварин фіксувалася на тлі адинамії, арефлексії у першу добу дослідження. Під час патоморфологічного дослідження тварин, що загинули, спостерігалось повнокров'я внутрішніх органів, гіперемована слизова оболонка шлунку.

Однократну інгаляційну дію Цитріодіолу® визначали на 10 білих мишах в умовах статичного затруєння. Експозиція тривала 2 год. Оцінку гострого інгаляційного токсичного впливу здійснювали шляхом щоденної реєстрації загального стану тварин, їхньої активності, виміру маси тіла, частоти дихання та частоти серцевих скорочень. Клінічна картина гострої інгаляційної токсичності характеризувалася такими симптомами: подразнення верхніх дихальних шляхів, незначне збудження, яке змінювалося загальмованістю тварин та гіподинамією. Нормалізація стану тварин відзначалася протягом 1-ї доби. Жодна з тварин не загинула як під час інгаляції, так і протягом наступних 14 днів спостереження. За весь час спостереження загальний стан тварин не змінювався, не встановлено значущої різниці в показниках частоти дихання, частоти серцевих скорочень та маси тварин.

За даними літератури [7], середня смертельна концентрація (CL_{50}) Цитріодіолу® у повітрі для щурів перевищує 2170 мг/м³.

Із метою встановлення порогової концентрації за однократного інгаляційного впливу (Lim_{ac}) Цитріодіол® вводили інтраназально білим щурам-самцям у дозах, що відповідали концентраціям у повітрі 16 мг/м³, 64,1 мг/м³ та 192,3 мг/м³.

Критеріями оцінки токсичного впливу на організм тварин були показники, що характеризують систему кров'яного гемостазу, зокрема рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів і лейкоцитів, біохімічні параметри крові: активність лужної фосфатази, аспаратамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), рівні білірубину, загального білку, сечовини, креатиніну, частота дихання, показники функціональної активності центральної нервової системи (ЦНС).

За результатами досліджень було встановлено, що однократний інгаляційний вплив Цитріодіолу® в усіх досліджених концентраціях не викликав загибелі піддослідних тварин. Клінічні симптоми інтоксикації характеризувалися зниженням рухової активності упродовж 2–3 год від початку експерименту. Зміни частоти дихання не зафіксовано.

Як Lim_{ac} Цитріодіолу® прийнята концентрація 64,1 мг/м³, за дії якої у піддослідних тварин через 2 год спостерігалось статистично достовірне зниження сумарно порогового показника (СПП). Решта досліджуваних показників суттєво не відрізнялися порівняно з контролем.

Цитріодіол® проявляє слабкий подразнювальний ефект за попадання на шкіру та сильно виражений подразнювальний ефект – за попадання на слизові оболонки [8].

Кумулятивну активність Цитріодіолу® визначали в субхронічному експерименті за методикою Ліма і співавторів. Препарат вводили щоденно білим щурам у поступово (через кожні 4 дні) наростаючих дозах. Початковий рівень впливу становив 594 мг/кг (1/10 DL_{50}). Клінічна картина інтоксикації розвивалася на 20–21 добу і проявлялася у зменшенні рухової активності.

Загибелі тварин не зафіксовано. Коефіцієнт кумуляції (K_{cum}) перевищує 8,0 і свідчить про слабку кумулятивну активність Цитріодіолу®.

Для встановлення порогової концентрації Цитріодіолу® за хронічного інгаляційного впливу (Lim_{ch}) проведено експериментальні дослідження за умов інтраназального введення речовини впродовж чотирьох місяців білим щурам-самцям у дозах, що відповідали концентраціям 3,2 мг/м³, 16 мг/м³ і 48 мг/м³.

Як критерії токсичного впливу були використані інтегральні та специфічні показники (загальний аналіз та біохімічні показники крові, СПП, поведінкові реакції).

За дії препарату в усіх концентраціях упродовж усього терміну дослідження загибелі тварин не спостерігалось. Поведінка, зовнішній вигляд щурів, споживання їжі та води у дослідних групах суттєво не відрізнялися від таких у групі контролю.

Під час патоморфологічних досліджень відмінностей у гістологічній картині досліджуваних тканин внутрішніх органів тварин експериментальних і контрольної груп не виявлено.

У тварин, яких піддавали впливу препарату в концентрації 48 мг/м³, статистично достовірно зменшувалася маса тіла, знижувалася кількість еритроцитів, збільшувалися концентрації у сироватці крові АСТ і АЛТ, знижувався СПП.

Концентрацію Цитріодіолу® 16 мг/м³ за показниками зміни СПП та зменшення маси тіла визначено як Lim_{ch} . Зона хронічної дії (Z_{ch}) дорівнює 4–3-му класу небезпечності.

За рівня впливу Цитріодіолу® 3,2 мг/м³ змін досліджуваних показників не зафіксовано.

Цитріодіол® не викликає сенсibilізації під час нанесення на шкіру та не проявляє мутагенних властивостей у тесті Еймса на штаммах TA98, TA100, TA1535 і TA1537 *Salmonella typhimurium* [7].

Ураховуючи встановлені параметри токсичності (DL_{50} , CL_{50} , Lim_{ac} , K_{cum} , Lim_{ch} , Z_{ch}) та віддалені наслідки дії як ГДК Цитріодіолу® в повітрі рекомендовано рівень 5,0 мг/м³, аерозоль, 3-й клас небезпечності, позначка + – потребує спеціального захисту очей.

Висновки. Інсектицид Цитріодіол® за параметрами гострої токсичності за одноразового внутрішньошлункового введення та однократного нанесення на шкіру належить до малонебез-

печних речовин (4-й клас небезпечності), за однократного інгаляційного впливу – до помірно небезпечних речовин (3-й клас небезпечності), не володіє шкірно-резорбтивною дією, проявляє слабкий подразнювальний ефект у разі попадання на шкіру та сильно виражений подразнювальний ефект – за попадання на слизові оболонки, не викликає сенсibiliзацію організму. Мутагенні властивості не виявлено. ГДК Цитріодіолу® в повітрі робочої зони 5,0 мг/м³, аерозоль, 3-й клас небезпечності, позначка + – потребує спеціального захисту очей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Біологічний контроль шкідників: особливості та переваги. *Агродовідник*. 2020. <https://enzim-agro.com/agrodirectory/biologichnij-kontrol-shkidnikiv-osoblivosti-ta-perevagi>
2. Гігієнічні регламенти допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин у повітрі робочої зони (затверджені Наказом МОЗ від 14.07.2020 № 1596, зареєстрованим у Мін'юсті 03.08.2020 за № 741/35024). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0741-20#Text>
3. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах : Наказ Міністерства освіти, науки, молоді та спорту України.
4. Escartin S., Mariani S. Evaluating the toxicity of oil of lemon eucalyptus, *Corymbia citriodora* (Hook.), against larvae of the Asian tiger mosquito and non-target fish and larval amphibians. *Anales de Biología*. 2014. 36: 97–105. ARTICLE DOI: <http://dx.doi.org/10.6018/analesbio.36.17>. https://www.um.es/analesdebiologia/numeros/36/PDF/36_2014_17.pdf
5. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes: European Communities (EC) – Strasbourg, 18.III.1986. *European Treaty Series No. 123*. <http://www.conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm>
6. MSDS Citriodiol. <https://media.lifeandhome.com/media/downloads/21984/msdspdf.pdf>
7. Technical Document for p-Menthane-3,8-diol also referred. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/related_PC-011550_1-May-00.pdf
8. US EPA-Pesticides; p-Menthane-3,8-diol <https://archive.epa.gov/pesticides/chemicalsearch/chemical/foia/web/pdf/011550/011550-1999-02-26a.pdf>

REFERENCES

1. Biologichnyi kontrol shkidnykiv: osoblyvosti ta perevahy. *Ahrodovidnyk*. (2020). [Biological control of pests: features and advantages. Agricultural guide] *Enzim-agro*, <https://enzim-agro.com/agrodirectory/biologichnij-kontrol-shkidnikiv-osoblivosti-ta-perevagi>
2. Hihienichni rehlementy dopustymoho vmistu khimichnykh i biologichnykh rehovyn u povitri robochoi zony (zatverdzeni nakazom MOZ vid 14.07.2020 r. №1596, zareiestrovanyim u Miniusti 03.08.2020 r. za №741/35024). [Hygienic regulations on the permissible content of chemical and biological substances in the air of the working area (approved by the order of the Ministry of Health dated 14.07.2020 No. 1596, registered in the Ministry of Justice on 03.08.2020 under No.741/35024)]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0741-20#Text>
3. Poriadok provedennia naukovymy ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynakh: Nakaz Ministerstva osvity, nauky, molodi ta sportu Ukrainy vid 01.03.2012 № 249. [The procedure for research and experiments on animals by scientific institutions: Order of the Ministry of Education, Science, Youth and Sports of Ukraine dated March 1, 2012 No. 249.] *Ofitsiynyi visnyk Ukrainy*. 2012.24:82
4. Escartin, S., & Mariani, S. (2014). Evaluating the toxicity of oil of lemon eucalyptus, *Corymbia citriodora* (Hook.), against larvae of the Asian tiger mosquito and non-target fish and larval amphibians. *Anales de Biología*. 36: 97–105. ARTICLE DOI: <http://dx.doi.org/10.6018/analesbio.36.17>. https://www.um.es/analesdebiologia/numeros/36/PDF/36_2014_17.pdf
5. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes: European Communities (EC) – Strasbourg, 18.III.1986. *European Treaty Series No. 123*. Retrieved from <http://www.conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm>
6. MSDS Citriodiol. <https://media.lifeandhome.com/media/downloads/21984/msdspdf.pdf>
7. Technical Document for p-Menthane-3,8-diol also referred. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/related_PC-011550_1-May-00.pdf
8. US EPA-Pesticides; p-Menthane-3,8-diol <https://archive.epa.gov/pesticides/chemicalsearch/chemical/foia/web/pdf/011550/011550-1999-02-26a.pdf>

TOXICOLOGICAL PROFILE OF CITRIODIOL® INSECTICIDE

Kuzminov B.P., Zazulyak T.S., Kuzminov O.B., Lukasevych N.F., Chemodurova N.Ye.

Abstract. In the last decade, insecticides obtained from plants have been actively used to fight mosquitoes. Before their use, it is necessary to evaluate their toxicity on laboratory animals. The purpose of the work was to experimentally establish the toxicity parameters of Citriodiol®, to determine the nature of the biological effect on the body of warm-blooded animals and to substantiate the maximum permissible concentration in the air of the working area. Citriodiol® insecticide was studied in acute, subacute and chronic experiments. The work was carried out on laboratory animals (male white rats, male white mice, ants and rabbits). It has been established that Citriodiol® insecticide is classified as a low-hazard substance (hazard class 4) based on the parameters of acute toxicity upon single oral administration. The average lethal dose for white rats is 5940 mg/kg. The clinical picture of acute poisoning is characterized by symptoms of damage to the central nervous system and irritant effects. Clinical signs of the toxic effect are most pronounced in animals that received the substance in doses of 7000 mg/kg - 11000 mg/kg. The death of animals was recorded against the background of adynamia, areflexia on the first day of the experiment. A single inhalation exposure to Citriodiol® does not cause the death of white mice and white rats. In the clinical picture of acute inhalation toxicity, symptoms of upper respiratory tract irritation and hypodynamia are observed. Citriodiol® has a mild irritant effect when it comes into contact with the skin and a strong irritant effect when it comes into contact with mucous membranes. Subchronic oral administration of Citriodiol®c causes the development of a clinical picture of intoxication, which develops on the 20-21st day of the experiment and is manifested by a decrease in motor activity. The cumulation ratio exceeds 8.0 and indicates weak cumulative activity. Chronic inhalation exposure does not cause the death of animals. A decrease in body weight, a change in hematological and biochemical parameters of the body of laboratory animals is observed.

Citriodiol® does not cause sensitization when applied to the skin and does not show mutagenic properties.

Conclusions. The parameters of toxicity, the nature of the biological effect on the organism of laboratory animals were established, and the maximum permissible concentration of the insecticide Citriodiol® in the air of the working area was substantiated.

Key words: insecticide, Citriodiol®, toxicity parameters, maximum permissible concentration, air of the working area

Кузьмінов Борис Павлович <https://orcid.org/0000-0002-8693-1046>

Зазуляк Тетяна Степанівна <https://orcid.org/0000-0001-5896-0475>

Кузьмінов Олександр Борисович <https://orcid.org/0000-0002-0786-8676>

Лукаsevич Надія Федорівна <https://orcid.org/0000-0002-0610-125>

Чемодурова Наталія Євгенівна <https://orcid.org/0000-0002-3501-9567>

Надійшла до редакції / Receiv: 29.06.2024

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-27-6>

УДК 616.24-005.2-085.28

ФЕНОТИПІЧНА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ ГАПТОГЛОБІНУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Кузьмінов Б.П., Мажак К.Д., Ткач О.А., Кузьмінов Ю.Б.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна*

Анотація. Із метою вивчення участі генетично детермінованих факторів крові в особливостях розвитку і перебігу туберкульозу легень у 688 уперше виявлених хворих на туберкульоз легень (дорослих), у 43 дітей із наявністю локальних форм туберкульозу і у 64 інфікованих туберкульозом дітей із різним рівнем протитуберкульозного імунітету проведено визначення розподілу фенотипів гаптоглобіну (Hr). Контрольну групу становили 765 практично здорових осіб (донорів) із запереченням контакту з хворим на туберкульоз, у тому числі 95 дітей із від'ємними реакціями на туберкулін. Фенотипування гаптоглобіну проводили методом диск-електрофорезу в поліакриламідному гелі з подальшим виявленням бензидиновим реактивом. Методологія проведення досліджень узгоджувалася з принципами доказової медицини і реалізувалася відповідно до Концепції управління якістю медичної допомоги в галузі охорони здоров'я в Україні. Установлено, що серед хворих туберкульозом легень мешканців західних областей України зростає частота зустрічі фенотипу Hr 2:2, який становить близько 53,2% і може зростати до 62% у хворих із хронічним типом перебігу захворювання, тоді як серед здорових людей частота зустрічей фенотипу Hr 2:2 становить 35–38%. Порівняння результатів типування Hr серед здорових і хворих на туберкульоз легень дорослих і дітей виявило їх повне співпадіння, що свідчить про те, що генетично детерміновані фенотипи гаптоглобіну філогенетично пов'язані з розвитком туберкульозу легень. Наявність гомозиготних фенотипів фенотипу гаптоглобіну Hr 1:1 або Hr 2:2 у дітей із тубінфікованістю понад два роки і наявністю неспецифічних змін у легенях, особливо за відсутності післявакцинного рубчика, є додатковим маркером підвищеного ризику захворювання на туберкульоз у контактних осіб із вогнищ туберкульозної інфекції. Наявність гомозиготного варіанту носійства Hr 2:2, Hr 1:1 (близько 73% серед обстежених) порівняно з фенотипом гаптоглобіну Hr 2:1 є менш сприятливим в аспекті характеру перебігу захворювання, розвитку побічних реакцій на протитуберкульозні препарати і створює передумови для формування хронічних форм туберкульозу.

Ключові слова: туберкульоз легень, генетично детерміновані фактори крові, фенотип гаптоглобіну, побічні реакції.

Вступ. Вирішальним заходом у боротьбі з інфекційними хворобами вважається ефективне лікування хворих, бо воно не лише позбавляє хворого недуги, а й зменшує кількість джерел інфекції, чим поліпшує епідеміологічну ситуацію. У сучасних умовах лікування хворих з інфекційною патологією є стандартизованим, увага лікарів спрямована на дотримання протоколів лікування. Досить часто використовується декілька антибактеріальних препаратів і не враховується, що тривале використання цих препаратів може спричинити активацію ферментативних систем, порушення обмінних процесів та розлад функціонального стану деяких органів (печінки, серця, нервової системи та ін.) [1; 6; 7]. А це одна з головних причин недостатньої ефективності лікування хворих.

Побічні реакції (ПР) на застосування антибактеріальних препаратів поділяються (з урахуванням ураження органів та систем організму) на: гепатотоксичні, нефротоксичні, розлади функції серцево-судинної, ендокринної, нервової, респіраторної, кровотворної систем, органів шлунково-кишкового тракту. Механізм розвитку ускладнень фармакотерапії залежить від фармакокінетики та фармакодинаміки препаратів. Побічні реакції унаслідок їх застосування можуть виникати під час процесів всмоктування, розподілу, вивільнення з комплексу з білками, метаболізму (ферментативна індукція чи інгібіція), екскреції. Окрім того, токсична дія

медикаментів на обмінні процеси, функції органів і систем залежить від підвищеної чутливості організму хворого до повторного введення препаратів [2; 5].

Загальна частота ПР під час застосування антибіотиків коливається від 7% до 65% і залежить від хімічної природи препарату, методу введення, тривалості застосування, характеру інфекційного процесу, супутньої патології [1; 4]. Приблизно у 4% випадків від подальшого застосування антибактеріальних препаратів доводиться відмовитися через розвиток ПР. Така значна різниця у відсотках залежить від низки чинників: суб'єктивності в оцінці скарг, характеру хіміотерапії, неоднорідності контингентів хворих, наявності чи відсутності супутніх захворювань, а також носіїв різних генетичних чинників [5]. Виникнення ПР призводить до зниження прихильності пацієнта до лікування, що у деяких випадках може стати причиною переривання лікування, формування хіміорезистентності збудника і різкого зменшення ефективності лікування. Недотримання пацієнтом режиму лікування може призвести і до більш тяжких наслідків, коли острах перед ПР призводить до відмови від лікування та смерті хворого.

Більшість лікарських засобів метаболізується у печінці завдяки наявності в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів різних ферментів. Серед них особливу роль відіграє система цитохрому Р-450. Реакції гідроксилування ксенобіотиків, які забезпечує система мікосомальних монооксигеназ, спрямовані на захист живих систем від накопичення в них гідрофобних сполук. Однак у багатьох випадках ці процеси призводять до утворення проміжних активних метаболітів – продуктів неповного відновлення кисню, здатних хімічно модифікувати макромолекули та стимулювати реакції пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) і білків. Активація ПОЛ спричиняє ще більш виражене пригнічення активності мембранозв'язаних ферментів. Унаслідок цього продукція енергії знижується, зменшується стабільність мембран, лізосомальні ферменти виходять у цитозоль, інтенсифікуючи ПОЛ. Виникає замкнене коло: зниження енергозабезпечення й активація лізосомальних ферментів сприяють підвищенню інтенсивності ПОЛ, а це призводить до порушення внутрішньоклітинного обміну речовин і підвищення ризику розвитку медикаментозних ускладнень. Згідно із сучасними уявленнями, ці процеси можуть лежати в основі виникнення різних видів токсичності, зокрема канцерогенезу, мутагенезу, тератогенезу, алергічних реакцій; вони визначають ефективність препаратів, а в низці випадків – їх побічну дію [5; 6]. Виявлення таких змін відкриває можливість цілеспрямованої метаболічної корекції побічної дії антибактеріальних препаратів із використанням природних метаболітів, антигіпоксантів, антиоксидантів та ін. Часто особливості обмінних процесів під час застосування АБП є генетично зумовленими.

Сьогодні проблема туберкульозу (ТБ) вийшла за рамки суто медичної галузі та набула статусу проблеми загальнодержавного масштабу. Клінічний перебіг ТБ у цілому визначається варіантом його патологічного розвитку і в сучасних умовах характеризується значною своєрідністю і різноманітністю у хворих різних вікових груп. Це значно ускладнює діагностику і своєчасне виявлення. Тому вивчення різних патологічних станів у осіб різного віку є неможливим без урахування сукупності морфофункціональних, клініко-рентгенологічних, генетичних, лабораторних даних. Щоб досягнути швидкого успіху у лікуванні ТБ, слід урахувати не лише клінічну характеристику ТБ процесу, який останнім часом здебільшого характеризується важким перебігом на тлі маніфестно вираженого інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів, які впливають на перебіг захворювання та ефективність лікування, а й сукупність морфофункціональних, клініко-рентгенологічних, генетичних, лабораторних даних [1; 2; 6; 7].

Залишається недостатньо вивченою частота розвитку побічних реакцій у осіб – носіїв різних генетичних чинників. Мало вивчені, а також суперечливі дані про взаємозв'язок генетичних чинників із характером перебігу туберкульозного процесу, їхній вплив на інтенсивність зрушень біохімічних процесів за різних проявів туберкульозу легень, особливо у осіб із поєднаною патологією, що частіше спостерігається у осіб старшої вікової групи. Дослідження цих аспектів

проблеми дасть змогу розробити нові технологічні підходи до раннього виявлення туберкульозу легень, прогнозування несприятливого перебігу специфічного процесу, створення високоефективних методів профілактики і лікування, реабілітації хворих. Це дасть змогу скоротити резервуар ТБ інфекції, що позитивно відобразиться на епідситуації з туберкульозу.

Мета роботи. Вивчити особливості перебігу та частоту розвитку побічних реакцій на антибактеріальні препарати у хворих на туберкульоз легень носіїв різних фенотипів гаптоглобіну.

Матеріали і методи. Ретроспективно проаналізовано історії хворіб 688 уперше виявлених хворих на туберкульоз легень мешканців Львівської області, які знаходилися на стаціонарному лікуванні. Чоловіків було 453 (65,8%), жінок – 235 (34,2%). Отже, чоловіків було майже вдвічі більше, ніж жінок, а молодша група хворих за кількістю вчетверо переважала пацієнтів старшої вікової групи, що відповідає теперішній віковій та статевій структурі хворих узагалі. У віці 20–49 років було 337 (49,0%) хворих – I група, у віці 50–69 років – 269 (39,0%), 70 років і старше – 82 (12,0%) – II група. Контрольну групу становили 765 практично здорових осіб (донорів) із запереченням контакту з хворим на туберкульоз, у тому числі 95 дітей із від'ємними реакціями на туберкулін.

Туберкульоз було виявлено у 516 хворих (75% випадків) при самозверненні в медичну установу. Виявлення хворих мало два часові піки: на протязі перших 2 місяців із моменту суб'єктивного початку хвороби і через 4–5 місяців і більше. Клінічна структура хворих була такою: дисемінований туберкульоз – 350 (50,8%), інфільтративний – 288 (41,9%), фіброзно-кавернозний – 50 (7,3%).

Моно- і бісегментарна локалізація туберкульозного процесу виявлена у 208 (30,2%) хворих, у 480 (69,8%) виявлено поширені форми. Розпад легеневої тканини під час поступлення в клініку констатовано майже у 80% (550) хворих. Мікобактерії туберкульозу виявлено у 619 (90,0%) хворих. Серед уперше виявлених хворих обох груп медикаментозна стійкість частіше виявлялася у хворих похилого віку. Гостро прогресуючі форми туберкульозу діагностовано у 220 (32,0%) уперше виявлених хворих. При гостро прогресуючих формах туберкульозу резистентні до хіміопрепаратів штами мікобактерій туберкульозу визначались у 64% хворих.

Серед ускладнень були: ексудативний плеврит – у 3,0%, туберкульозна емпієма – у 1,7%, легеневі геморагії – у 3,5%, міокардіодистрофія – у 3,2%, спонтанний пневмоторакс – у 2,5%, гіпохромна анемія – у 2,2%, амілоїдоз внутрішніх органів – у 1,8% хворих. Структура супутньої патології: ХНЗЛ – у 15,6%, цукровий діабет – у 13,7%, ішемічна хвороба серця – у 5,5%, хронічний гепатит – у 4,7%, хронічний алкоголізм – у 3,2%, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки – у 2,2%, гіпертонічна хвороба – у 1,8%. Загалом ускладнення і супутня патологія були відповідно у 9,6% і 314 (45,6%) уперше виявлених хворих. Антимікобактеріальна терапія проводилася згідно із сучасними вимогами з урахуванням віку хворих, супутньої патології, ускладнень і з подальшою корекцією у зв'язку з хіміорезистентністю та непереносимістю препаратів. Частоту і характер побічних реакцій хіміотерапії вивчали залежно від статі, віку, фази процесу, бактеріовиділення, супутньої патології.

У більшості обстежених хворих 205 (58,5%) II групи процес носив торпідний характер, зі схильністю до хронізації. Початок захворювання був поступовим, малосимптомним. Найчастішими проявами хвороби були стійкий, довготривалий кашель, субфебрилітет, загальне ослаблення та ін. Ці симптоми, як правило, розцінювались як прояви хронічного бронхіту чи інших захворювань верхніх дихальних шляхів, і тільки після рентгенологічного дослідження був встановлений діагноз туберкульоз. У результаті у 55% хворих діагноз туберкульоз установлювався несвоєчасно, з наявністю деструкції легеневої тканини, значною поширеністю процесу, що в майбутньому значно ускладнювало лікування. У цілому супутню патологію (ХНЗЛ, ішемічну хворобу серця (ІХС), цукровий діабет, захворювання шлунково-кишкового тракту, гепато-біліарної системи) виявлено у 314 (45,6%) осіб на вперше діагностований туберкульоз

легень. Це зумовлює в більшості випадків виявлення вже запущених форм туберкульозу, терапія яких є складним завданням, і її результативність порівняно з іншими віковими групами значно нижча. Усім хворим проводилася хіміотерапія згідно зі стандартом з надання медичної допомоги при туберкульозі залежно від клінічної форми процесу, наявності бактеріовиділення, чутливості/резистентності збудника до протитуберкульозних препаратів, їх переносимості і з врахуванням супутньої патології.

Фенотипування гаптоглобіну (Hr) – глікопротеїду, поліморфізм якого є генетично детермінованим проводили методом диск-електрофорезу в поліакриламідному гелі з подальшим виявленням бензидиновим реактивом (метод Devis у модифікації Н.А. Осіної).

Цифровий матеріал піддавали статистичній обробці з врахуванням показника достовірності.

Результати дослідження. Методом фенотипування гаптоглобіну в поліакриламідному гелі встановлено, що у хворих на туберкульоз легень, як і у здорових осіб, на фореграмах визначаються три типи гаптоглобіну, індивідуальні відмінності яких визначаються наявністю двох алельних генів: Hr¹ і Hr²; окремі комбінації яких утворюють три фенотипи: два гомозиготні – Hr 1:1, Hr 2:2 і гетерозиготний – Hr 2:1. На електрофореграмах фенотип Hr 1:1 виявляється у вигляді однієї фракції, а для фенотипів Hr 2:1 і Hr 2:2 є характерним утворення множинних молекулярних форм білка. У мешканців західних областей України, як і у мешканців Європи, переважає частка осіб із носійством Hr 2:1 – Hr 2:1 > Hr 2:2 > Hr 1:1. Серед хворих на туберкульоз легень переважає носійство Hr 2:2 - Hr 2:2 > Hr 2:1 > Hr 1:1. Проведене типування гаптоглобіну у здорових осіб і у хворих на туберкульоз легень виявило різний характер розподілу даних генетичних маркерів крові серед обстежених груп за віковою ознакою (табл. 1). Серед здорових осіб різниці в частоті зустрічі гомозиготних і гетерозиготних форм Hr не виявлено. Тоді як серед хворих на туберкульоз легень спостерігається перерозподіл фенотипів гаптоглобіну Hr 1:1 та Hr 2:2 у осіб різних вікових груп.

Таблиця 1

**Розподіл фенотипів гаптоглобіну серед здорових людей (донори)
і хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (в абс. од. і в %)**

Групи обстежених	Вік (роки)	Кількість осіб	Типи гаптоглобіну		
			1 : 1	2 : 1	2 : 2
Здорові	20-49	650	71(10,9)	348(53,6)	231(35,5)
Здорові	50 і вище	115	13(11,3)	61 (53,0)	41(35,7)
Дисемінований ТБ	25-70 і вище	350	61(17,4)	84(24,0)	205(58,6)
Інфільтративний ТБ	25-70 і вище	288	47(16,4)	88(30,5)	153(53,1)
Фіброзно-кавернозний ТБ	25 - 70 і вище	50	9(18,0)	15(30,0)	26(52,0)
I група	20-49	337	46(13,7)	115(34,1)	176(52,2)
II група	50-70 і вище	351	71(20,2)	85(24,2)	195(55,6)

Установлено, що фенотип Hr 2:2 серед хворих на деструктивні форми туберкульозу легень зустрічається в 1,6 рази частіше, ніж серед популяції здорового населення Львівської області ($p < 0,05$). Ризик захворювання осіб із цим фенотипом гаптоглобіну в середньому у два рази вищий, аніж серед осіб із фенотипом Hr 2:1. Під час співставлення частоти зустрічі фенотипів Hr із клінічною формою процесу виявлено, що найбільш високий процент носіїв фенотипу Hr 2:2 був серед осіб хворих на дисемінований туберкульоз легень ($58,6 \pm 3,24\%$ проти $35,6 \pm 1,42\%$ у здорових, $p < 0,05$). У хворих інфільтративним і фіброзно-кавернозним туберкульозом цей процент був дещо нижчим ($53,1 \pm 5,27$ і $52,0 \pm 4,28$ відповідно). Серед хворих на поширений деструктивний туберкульоз легень порівняно з малими формами частота зустрічі фенотипу Hr 2:2 зростає відповідно в середньому на 10% ($57,2 \pm 4,0\%$, $45,5 \pm 38,0\%$ відповідно). Установлено також, що хворобливість чоловіків порівняно з жінками зростає в 1,7 рази з появою алелю Hr²

і в 2,4 рази з гомозиготним його варіантом Нр¹:Нр¹ ($p < 0,05$). Аналіз результатів досліджень, проведених у групах хворих різного віку, виявив достовірне збільшення осіб похилого віку з гомозиготними формами гаптоглобіну (Нр 1:1, Нр 2:2) (75,8%) за рахунок зменшення числа осіб із фенотипом Нр 2:1.

У хворих із фенотипом Нр 2:2 бактеріовиділення зустрічаються достовірно частіше, ніж при Нр 2:1 (95,1% проти 42,1%, $p < 0,05$). Окрім цього, встановлено, що у осіб із фенотипом Нр 2:2 тривалість бактеріовиділення вірогідно довша ($2,5 \pm 0,2$ місяці), ніж у хворих із фенотипом Нр 2:1 ($1,1 \pm 0,1$ місяці) та фенотипом Нр 1:1 ($2,2 \pm 0,2$ місяці) з перевагою помірною (34,2%) та масивною (38,5%) виявлення мікобактерій туберкульозу в досліджуваному матеріалі.

Водночас незначне бактеріовиділення зустрічалось в 1,3–1,4 рази частіше серед носіїв фенотипу Нр 2:1 та фенотипу Нр 1:1, а частота помірною становила 27,7% і 25,0% відповідно. Отримані результати вказують на зростання чисельності бактеріовиділювачів, тривалості та інтенсивності бактеріовиділення серед хворих на туберкульоз легень і за рахунок осіб із фенотипом Нр 2:2. Подальші лабораторні дослідження виявили у цієї групи хворих і більш суттєві порушення в механізмах специфічного захисту. У осіб із первинною медикаментозною стійкістю, масивним бактеріовиділенням і більш тривалими термінами припинення бактеріовиділення частка осіб із гомозиготним фенотипом Нр на 10% більша, ніж серед популяції вперше виявлених хворих, переважно за рахунок фенотипу Нр 1:1.

Подальший аналіз дав змогу вивчити фенотипічну варіабельність гаптоглобіну у крові у вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень із побічними реакціями на протитуберкульозні препарати під час хіміотерапії. Зауважено, що частота розвитку побічних реакцій на антимікобактеріальні препарати суттєво зростає саме у носіїв гомозиготних фенотипів гаптоглобіну (табл. 2). У хворих чоловічої та жіночої статі з різними фенотипами гаптоглобіну побічні реакції на антимікобактеріальні препарати спостерігалися з однаковою частотою (у 41,3% і 40,5% випадків). Проте у пацієнтів віком понад 50 років, передусім чоловічої статі, побічні реакції виникали значно частіше, ніж в осіб молодшого віку, відповідно у 50,0% і 38,2% та у 52,4% і 36,5% ($p < 0,05$) випадків. Це зумовлено віковими змінами і більш частою супутньою патологією, шкідливими звичками, а також гіршою адаптацією та переносимістю протитуберкульозних препаратів хворими старшої вікової групи.

Таблиця 2

Фенотипічна варіабельність гаптоглобіну у здорових осіб і хворих на туберкульоз легень із побічними реакціями на протитуберкульозні препарати (в абс. од. і в %)

Групи обстежених	Вік хворих	Кількість осіб	Типи гаптоглобіну		
			Нр 1:1	Нр 2:1	Нр 2:2
Здорові	20-50 і вище	765	84(11,1)	409(53,3)	272(35,6)
I група	20-49	127	25(19,7)	26(20,5)	76(59,8)
II група	50-70 і вище	182	51(28,0)	36(19,8)	95(52,2)

Побічні реакції на протитуберкульозні препарати (ПТП) розвинулися у 37,8% осіб I вікової групи і у 51,8% осіб похилого і старечого віку – II група. Вивчення характеру побічних реакцій у осіб із різними фенотипами гаптоглобіну виявило, що серед осіб із фенотипом Нр 1:1 переважають особи із синдромом ураження гепато-біліарної системи. Особливо високий цей показник (72,5%) у осіб похилого віку, чоловіків. За фенотипу Нр 2:2 переважають пацієнти зі шкірно-алергічним синдромом (42,6 %) і поєднанням синдромів (15,1%). У віковій групі 20–49 років фенотип 2:2 був виявлений у 60% обстежених із побічними реакціями і мав тенденцію до зростання особливо помітну у осіб хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень. Отже, серед хворих похилого віку (II група) на туберкульоз легень побічні реакції на ПТП частіше виникають у осіб із фенотипом Нр 1:1 і фенотипом Нр 2:2, що необхідно врахову-

вати під час формування груп підвищеної схильності до розвитку побічних реакцій. Особливої уваги з метою гепатопротекції вимагають хворі з фенотипом Нр 1:1.

Вивчено залежність між фенотипом Нр та ефективністю лікування. Із цією метою проаналізовано частоту припинення бактеріовиділення і закриття порожнин деструкції після проведеного стаціонарного лікування у осіб різних вікових груп. У хворих із бактеріовиділенням з фенотипом Нр 2:1 (1 групи) після комплексної етіопатогенетичної терапії мікобактерії туберкульозу не визначалися у 85% хворих. У носіїв фенотипів Нр 2:2 і Нр 1:1 припинення бактеріовиділення відбулося у значно меншого числа осіб – у середньому у 68% хворих ($p < 0,01$). У групі хворих похилого віку ці показники були ще більш вираженими (Нр 2:1 у 82% і 49% та 51% відповідно). У частоті закриття порожнин розпаду (табл. 3) встановлено різницю у носіїв гомозиготних і гетерозиготних фенотипів Нр хворих з обмеженим процесом і хворими з поширеним деструктивним процесом і наявністю множинних деструкцій. Проведення хіміотерапії у хворих I і II груп з обмеженим процесом сприяло закриттю порожнин розпаду у 64 (97,0%) із 66 хворих; у хворих із поширеним деструктивним процесом і наявністю множинних деструкцій лише у 60 (34,3%) зі 175 хворих. Найвища частота закриття деструкцій спостерігалася за носійства гетерозиготного фенотипу Нр 2:1, водночас прогресування процесу відбувалось у два рази частіше за фенотипу Нр 2:2.

Упродовж багатьох десятиліть у зниженні захворюваності важкими формами туберкульозу, зокрема серед дітей, неоцінену роль відіграла протитуберкульозна вакцинація БЦЖ, яка була і залишається одним із найбільш ефективних методів ранньої специфічної профілактики туберкульозу і яка справляє значний вплив на зниження інфікованості і захворюваності дітей на туберкульоз. Проте, незважаючи на значні успіхи у боротьбі з туберкульозом, випадки захворювання туберкульозом усе частіше продовжують спостерігатися як серед вакцинованих БЦЖ у період новонародженості, так і у ревакцинованих у декретовані терміни дітей та підлітків, супроводжуючись достатньо високим рівнем смертності дітей від туберкульозу.

Таблиця 3

Закриття порожнин розпаду в уперше виявлених хворих на туберкульоз легень із різними фенотипами гаптоглобіну після стаціонарного лікування (в абс. од. і в %)

Фенотип гаптоглобіну	Кількість хворих	Каверна закрилась	Каверна не закрилась
Хворі з обмеженим процесом (n = 66)			
2:2	29	28 (96,6 %)	1 (3,4 %)
2:1	25	25 (100 %)	0 -
1:1	12	11 (91,7 %)	1 (8,3 %)
Хворі з поширеним деструктивним процесом і наявністю множинних деструкцій (n = 175)			
2:2	97	26 (26,8 %)	71 (73,2%)
2:1	48	26 (54,2 %)	22 (45,8%)
1:1	30	8 (26,6 %)	22 (73,3 %)

Виявлення чинників, що впливають на формування штучного протитуберкульозного імунітету, дає можливість розробити диференційовану систему профілактичних заходів серед дітей із різним реагуванням на щеплення БЦЖ.

В останнє десятиліття активно дискутується проблема причини наявності контингентів осіб, які не реагують на вакцинацію БЦЖ. Ще у 80-х роках минулого століття С.А. Кшановський, К.К. Мішкеніс та інші дослідники вказували на те, що на якість щеплень, окрім правильності застосовуваної техніки, якості вакцини, умов її зберігання, впливають також генетичні чинники, такі як НЛА-генотип, групова приналежність крові по АВО.

Із метою вивчення, як співвідносяться між собою носійство того чи іншого фенотипу гаптоглобіну у осіб із різним рівнем протитуберкульозного імунітету, наявністю локальних форм

туберкульозу легень, дослідження проведено у 107 дітей: 34 (31,8%) з яких були інфіковані, без виражених явищ інтоксикації і патологічних змін у легенях і 30 дітей (28,0%) інфікованих туберкульозом із наявністю неспецифічних змін у легенях. У 43 дітей (40,2%) діагностувалися локальні форми туберкульозу легень. Частота зустрічі різних фенотипів гаптоглобіну у обстежених дітей співставлялася з аналогічними параметрами у практично здорових осіб, а також із результатами обстеження вперше виявлених хворих на деструктивний туберкульоз легень (дорослих). Результати цих досліджень наведено в табл. 4.

Під час аналізу даних виявлено, що порівняно зі здоровими в усіх групах дітей вірогідно зростає частота зустрічі гомозиготних фенотипів Нр. Особливо помітно (в 1,5 рази) збільшується число носіїв фенотипу Нр 2:2 в групі дітей із локальними формами специфічного процесу (54,0% проти 35,6% серед здорових; $p < 0,01$). Поряд із цим спостерігається вірогідне зменшення носіїв фенотипу Нр 2:1 (30,4% проти 53,3% серед здорових). Частота зустрічі фенотипу Нр 1:1 серед дітей із локальними формами туберкульозу легень порівняно зі здоровими також зростає.

Наявність гомозиготних фенотипів фенотипу гаптоглобіну Нр 1:1 і Нр 2:2 у дітей із тубінфікованістю понад два роки і наявністю неспецифічних змін у легенях (табл. 4), особливо за відсутності післявакциного рубчика, є додатковим маркером підвищеного ризику захворювання туберкульозом у контактних осіб із вогнищ туберкульозної інфекції.

Порівняння результатів типування Нр серед хворих на туберкульоз легень дорослих і дітей виявило їх повне співпадіння, що свідчить про те, що генетично детерміновані фенотипи гаптоглобіну філогенетично пов'язані з розвитком туберкульозу легень.

Різноманітність і складність генетичної регуляції патологічного процесу при туберкульозі визначають необхідність подальших розробок із розширення уявлень про механізми схильності до розвитку цього грізного захворювання.

Таблиця 4

Результати фенотипування гаптоглобіну у дітей, інфікованих туберкульозом і хворих на туберкульоз легень

Групи обстежених	Кількість обстежених	Фенотип гаптоглобіну					
		2:1		2:2		1:1	
		%	абс.	%	абс.	%	абс.
Із віражем туберкулінової проби	34	47,1	16	38,2	13	14,7	5
Із тубінфікованістю понад два роки	30	40	12	46,7	14	13,3	4
Із локальними формами туберкульозу легень	43	30,4	13	54,0	23	15,6	7
Інфіковані, без явищ інтоксикації і патологічних змін у легенях	34	47,1	16	38,2	13	14,7	5
Інфіковані, з наявністю неспецифічних змін у легенях	30	36,6	11	46,6	14	16,6	5

Нові знання у цій сфері дадуть змогу наблизитися до вирішення питань первинної профілактики і ранньої діагностики, що особливо актуально для пацієнтів дитячого віку, а також будуть сприяти оптимізації терапії захворювання.

Висновки. Проведені дослідження дають підстави стверджувати, що серед хворих на туберкульоз легень дорослих і дітей мешканців західних областей України зростає частота фенотипу Нр 2:2, який становить близько 53,2% і може зростати до 62% у хворих із хронічним типом перебігу захворювання, тоді як серед здорових людей частота зустрічей фенотипу Нр 2:2 становить 35–38%. Наявність гомозиготного варіанту носійства Нр 2:2, Нр 1:1 (близько 73% серед обстежених) порівняно з фенотипом гаптоглобіну Нр 2:1 є менш сприятливим в аспекті характеру перебігу захворювання навіть на тлі антибактеріальної терапії, розвитку побічних

реакцій на протитуберкульозні препарати і створює передумови для формування хронічних форм туберкульозу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аналітично-статистичний довідник «Туберкульоз в Україні» / Державна установа «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», Державний заклад «Центр медичної статистики МОЗ України». Київ, 2018. 105 с.
2. Бегоулев О.Є. Ототоксичні побічні реакції від протитуберкульозних препаратів та методи їх профілактики і лікування. *Буковинський медичний вісник*. 2015. № 4. С. 15–18.
3. Корчинська М.М. Ефективність і переносимість стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень у поєднанні з вірусними гепатитами В і С. *Буковинський медичний вісник*. 2015. № 4. С. 89–92.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»: стандарт / Є.В. Ханюков та ін. Київ, 2012. 167 с.
5. Фещенко Ю.І., Черненко С.О., Матвеева О.В., Яйченя В.П., Логвіна І.О. Побічні реакції протитуберкульозних препаратів у процесі оцінки наслідків лікування хворих на туберкульоз. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2014. № 4. С. 13–20.
6. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, WHO. Geneva. 2017. 162 p.
7. World Health Organization. Global Tuberculosis Control report. WHO report. 2018. 277 p.

REFERENCES

1. Analychno-statystychnyy dovidnyk Tuberkul'oz v Ukrayini (2018). Derzhavna ustanova «Tsentr hromads'koho zdorov'ya Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrayiny», Derzhavnyy zaklad «Tsentr medychnoyi statystyky MOZ Ukrayiny» [Analytical and statistical directory Tuberculosis in Ukraine / Public institution "Center of public health of the Ministry of Health of Ukraine", State institution "Center of medical statistics of the Ministry of Health of Ukraine"]. Kyiv, 105 p. [in Ukrainian].
2. Begoulev O.E. (2015). Ototoksychni pobichni reaktsiyi vid protytuberkul'oznykh preparativ ta metody yikh profilaktyky i likuvannya [Ototoxic side effects from antituberculosis drugs and methods of their prevention and treatment]. Bukovyna Medical Herald, 4, p. 15–18. [in Ukrainian].
3. Korchynska, M.M. (2015). Efektyvnist' i perenosymist' standartnoho rezhymu khimioterapiyi pry likuvanni khvorykh na vpershe diahnostovanyy tuberkul'oz lehen' u poyednanni z virusnymy hepatytamy B i C. [Effectiveness and tolerability of the standard regimen of chemotherapy in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis in combination with viral hepatitis B and C]. Bukovyna Medical Herald, 4, p. 89–92. [in Ukrainian].
4. Khanyukov E.V. (2012). Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy «Tuberkul'oz» [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Tuberculosis» [Text]: standard. Ministry of Health of Ukraine, K., 167 p. [in Ukrainian].
5. Feshchenko, Yu.I., Cherenko, S.O., Matveeva, O.V., Yaichenya, V.P., & Logvina, I.O. (2014). Pobichni reaktsiyi protytuberkul'oznykh preparativ u protsesi otsinky naslidkiv likuvannya khvorykh na tuberkul'oz. [Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in the process of evaluating the consequences of treatment of tuberculosis patients]. Tuberculosis. Lung diseases. HIV infection, 4, p.13–20. [in Ukrainian]. 6
6. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, WHO. Geneva. 2017;162 p.
7. World Health Organization. Global Tuberculosis Control report. WHO report. 2018; 277 p.

PHENOTYPIC VARIABILITY OF HAPTOGLOBIN IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Kuzminov B.P., Mazhak K.D., Tkach O.A., Kuzminov Yu.B.

Abstract. In order to study the participation of genetically determined blood factors in the features of the development and course of pulmonary tuberculosis in 688 newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis (adults) and in 43 children with the presence of local forms of tuberculosis, in 64 children infected with tuberculosis with different levels of antituberculosis immunity, the distribution was determined haptoglobin (Hp) phenotypes. The control group consisted of 765 practically healthy persons (donors) who denied contact with a tuberculosis patient; including 95 children with negative reactions to tuberculin. Haptoglobin phenotyping was performed by disk electrophoresis in a polyacrylamide gel followed by detection with benzidine reagent. The research methodology was consistent with the principles of evidence-based medicine and was implemented in accordance with the Concept of quality management of medical care in the field of health care in Ukraine. It was established that among patients with pulmonary tuberculosis of residents of the western regions of Ukraine, the frequency of meeting the Hp 2:2 phenotype is increasing, which is about 53.2% and can increase to 62% in patients with a chronic type of the disease, while among healthy people the frequency of meeting the Hp phenotype 2:2 is 35-38%. Comparison of the results of Hr typing among healthy and patients with pulmonary tuberculosis of adults and children revealed their complete coincidence, which indicates that genetically determined phenotypes of haptoglobin are phylogenetically related to the development of pulmonary tuberculosis. The presence of homozygous phenotypes of the haptoglobin phenotype Hp 1:1 or Hp 2:2 in children with tuberculin infection for more than two years and the presence of nonspecific changes in the lungs, especially in the absence of a postvaccination scar, is an additional marker of increased risk of tuberculosis disease in contacts from foci of tuberculosis infection. The presence of a homozygous carrier variant of Hp 2:2, Hp 1:1 (about 73% of those examined) in comparison with the phenotype of haptoglobin Hp 2:1 is less favorable in terms of the nature of the course of the disease, the development of adverse reactions to antituberculosis drugs and creates prerequisites for the formation of chronic forms of tuberculosis.

Key words: pulmonary tuberculosis, genetically determined blood factors, haptoglobin phenotype, side effects.

Кузьмінов Борис Павлович <https://orcid.org/0000-0002-8693-1046>

Мажак Квітослава Деонізівна <https://orcid.org/0000-0001-7776-8892>

Ткач Олена Андріївна <https://orcid.org/0000-0002-2856-7338>

Кузьмінов Юрій Борисович <https://orcid.org/0000-0003-0535-5516>

Надійшла до редакції / Received: 04.07.2024

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-27-7>

УДК 616-092.4:614.8.086.4:685.34.042

РОЛЬ ДОСЛІДЖЕНЬ IN VITRO ДЛЯ ОЦІНКИ ПОТЕНЦІЙНИХ РИЗИКІВ ПРОМИСЛОВИХ ТОКСИКАНТІВ (НА ПРИКЛАДІВ ВЗУТТЄВИХ КЛЕЇВ)

Лотоцька-Дудик У.Б.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Анотація. У сучасних біомедичних дослідженнях для прогнозування токсичності хімічних сполук усе більшої актуальності набуває використання методів на клітинному та молекулярному рівнях, які замінюють класичні парадигми для визначення небезпеки та оцінки ризику.

Метою роботи було дослідити токсичність взуттєвих клеїв за умов *in vitro* на альтернативних тест-системах.

Матеріали та методи: досліджували клеї, які використовуються у технології виготовлення взуття: каучуковий, поліхлоропреновий та поліуретановий. *In vitro* методами були HET-SAM тест, оцінка цитотоксичності на культурах клітин (фібробластах миші лінії Valb/c-3T3 і ембріональних клітинах нирки людини лінії HEK-293) та суспензійній культурі клітин ссавців – сперматозоїдах бугаїв.

Результати: за сукупністю судинних реакцій хоріоалантоїсної оболонки (геморагій, лізису та коагуляції) індекси подразнення становили 7 [7÷8.5] для каучукового та поліхлоропренового клеїв, що характеризує їх як речовини помірної подразнюючої дії; 12 [12÷13] для поліуретанового – вираженої.

Цитотоксична дія як «свіжих», так і «висушених» каучукового, поліхлоропренового, поліуретанового клеїв проявляється за умов контакту 24 год, посилюється за експозиції 72 год і характеризується різким зниженням життєздатності клітин лінії Valb/c-3T3. Клітини лінії HEK-293 виявляють більшу стійкість до токсичної дії клеєвих сполук. Випаровування розчинника у клеях знижує його токсичність за умов тривалого контакту.

Цитотоксична дія на спермії бугаїв проявляється зниженням показників енергетичного метаболізму, скороченням часу виживання статевих клітин, що зростає у послідовності: каучуковий, поліхлоропреновий та поліуретановий клеї.

Висновки. Застосування альтернативних моделей у токсикологічних дослідженнях дає змогу розширити знання механізмів ушкоджуючої дії клеєвих сполук, що використовуються у взуттєвій промисловості.

Ключові слова: взуттєві клеї, метод *in vitro*, альтернативні тест-об'єкти, цитотоксичність, безпечність.

Вступ. У сучасних біомедичних дослідженнях для прогнозування токсичності хімічних сполук, скринінгу безпеки, ранжування токсикантів тощо все більшої актуальності набуває використання методів на клітинному та молекулярному рівнях, які замінюють класичні парадигми для визначення небезпеки та оцінки ризику [2; 6; 9].

Традиційні дослідження *in vivo* часто вважаються більш інформативними, ніж *in vitro*, оскільки враховують взаємодію кількох фізіологічних шляхів, які неможливо відтворити за допомогою клітинних культур. Проте висока вартість, трудомісткість експериментів, необхідність адміністративних процедур для отримання згоди комітету біоетики для експериментів на тваринах активізують застосування альтернативних тест-об'єктів *in vitro* – біологічних моделей другого порядку: найпростіших, гідробіонтів, безхребетних, ізольованих тканин, клітинних та субклітинних елементів, математичного моделювання *in silico* для комплексної оцінки токсичної дії хімічних сполук [1; 8]. Ці дані можуть бути використані під час визначення мішеней і механізмів токсичної дії та уточнення гігієнічних нормативів, розроблення засобів профілактики інтоксикацій ксенобіотиками [3].

Мета – дослідити токсичність взуттєвих клеїв за умов *in vitro* на альтернативних тест-системах.

Матеріали та методи досліджень: матеріалом для дослідження слугували клеї, які використовуються у технології виготовлення взуття: каучуковий (зразок 1), поліхлоропреновий (зразок 2) та поліуретановий (зразок 3).

In vitro-моделями, які було використано в дослідженні, слугували: а) НЕТ-САМ-тест; б) культури клітин (фібробласти миші лінії Balb/c-3T3 і ембріональні клітини нирки людини лінії НЕК-293) з клітинного банку відділу РІКА Інституту біології клітини НАН України (Львів); в) суспензійна культура клітин ссавців – сперматозоїди бугаїв.

а) Об'єктом НЕТ-САМ-тесту була хоріолантоїсна оболонка (ХАО) 9–10-денних курячих ембріонів). Як контролю використано 0,9% розчин натрію хлориду (NaCl) (негативний) та 1% розчин додецилсульфату натрію (SDS) (позитивний).

Клеї та контрольні розчини об'ємом 0,3 мл наносили на поверхню ХАО та спостерігали за реакціями та змінами через 30, 120 та 300 с за допомогою мікрокамери-ендоскопу: геморагії (крововилив із судин); лізис судин (розпад кровоносних судин); коагуляцію (внутрішньо- і позасудинну денатурацію білків) [4]. Критерії оцінки результатів представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Критерії оцінки ефектів ХАО

Ефект / Експозиція	Бали		
	30 с	120 с	300 с
Лізис	5	3	1
Геморагії	7	5	3
Коагуляція	9	7	5

Індекс подразнення розраховували як суму балів усіх видів ефектів тестування та класифікували так: 0–0,9 – подразнювальна дія відсутня; 1–4,9 – слабка подразнювальна дія; 5–8,9 – помірна подразнювальна дія; 9–21 – виражена подразнювальна дія.

б) Клітини культивували при 37°C у зволоженій атмосфері з 5% CO₂ у середовищі Ігла в модифікації Дульбекко (DMEM, Sigma Chem. Co., США) з додаванням 10% ембріональної сироватки крові великої рогатої худоби (BPX, Sigma Chem. Co., США) і 40 мкг/мл гентаміцину (Sigma Chem. Co., США). Клітини висівали у пластикові 24 лункові планшети в концентрації 10³–10⁵ клітин/лунку. Через 24 год вносили досліджувані зразки клеїв (свіжих та висушених). Як контроль використали середовище з клітинами без додавання клею. Час дослідної експозиції становив 24 та 72 год.

Для визначення проліферативної активності в МТТ-тесті в планшет додавали барвник тетразолій блакитний 3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyl-tetrazolium Bromide], Invitrogen™ (Sigma Chem. Co., США) у концентрації 5 мкл/мл. Інкубували 3 год за стандартних умов, відмивали 0,9% розчином NaCl та додавали в кожен лунку 50 мкл DMSO (диметилсульфоксиду; SERVA) для розчинення кристалів формазану. Оптичну густину вмісту лунок вимірювали за довжини хвилі 540 нм на багатоканальному мікрофотометрі Plate Reader БіоТек 76883 (ELx800 Absorbance Reader (BioTek, USA)). Кількість живих клітин прямо пропорційно залежить від оптичної густини (екстинкції) утвореного формазану, що виражали у відсотках відносно контролю, який приймали за 100% [11].

в) Свіжоотримані еякуляти бугаїв із концентрацією сперміїв 0,8–1,2×10⁹ кл/мл об'ємом 2–5 мл розріджували лактозо-жовтковим середовищем. Розріджену частину сперми ділили на контрольні та дослідні зразки. Дослідження фізіологічних характеристик і активності окиснювальних ферментів сперміїв проводили за безпосереднього контакту клею та інкубування в атмосфері клею. На етапі безпосереднього контакту додавали 10, 20 і 40 мкл клеїв в 1 мл розрідженої сперми. Другий етап здійснювали в герметично закритому контейнері із внесенням таких доз клеїв: зразок 1 – 0,94 г; зразок 2 – 0,96 г; зразок 3 – 0,91 г. Контрольні зразки витримували за

аналогічних умов без внесення клею. Визначали: виживання спермій (год) до припинення прямолінійного-поступального руху за температури 18–22°C; активність ферментів: сукцинат-дегідрогенази (СДГ, од) і цитохромоксидази (ЦХО, од) стандартизованими методиками [5].

Результати та їх обговорення. Нанесення 0,9% NaCl на ХАО не спричинило візуальних змін упродовж усього терміну експерименту, і навпаки, нанесення 1% SDS проявилось повною запальною реакцією. Подразнюючий потенціал каучукового клею (зразок 1) проявився переважно геморагіями (30 с), у одній ХАО також і лізисом (120 с); поліхлоропренового клею (зразок 2) – лізисом (30 с) та геморагіями (30–120 с). Найінтенсивніші прояви подразнюючої дії на ХАО зафіксовані за нанесення поліуретанового клею (зразок 3): геморагії (30–120 с) і коагуляція (120–300 с).

Індекси подразнення каучукового (зразок 1) та поліхлоропренового (зразок 2) клеїв становили 7 [7÷8.5], поліуретанового (зразок 3) – 12 [12÷13], негативного контролю – 0[0÷0.5], позитивного – 15[13.5÷16] (рис. 1).

За значеннями індексів подразнення поліуретановий клей класифікується як речовина вираженої подразнюючої дії, каучуковий та поліхлоропреновий клеї – як речовини помірної подразнюючої дії.

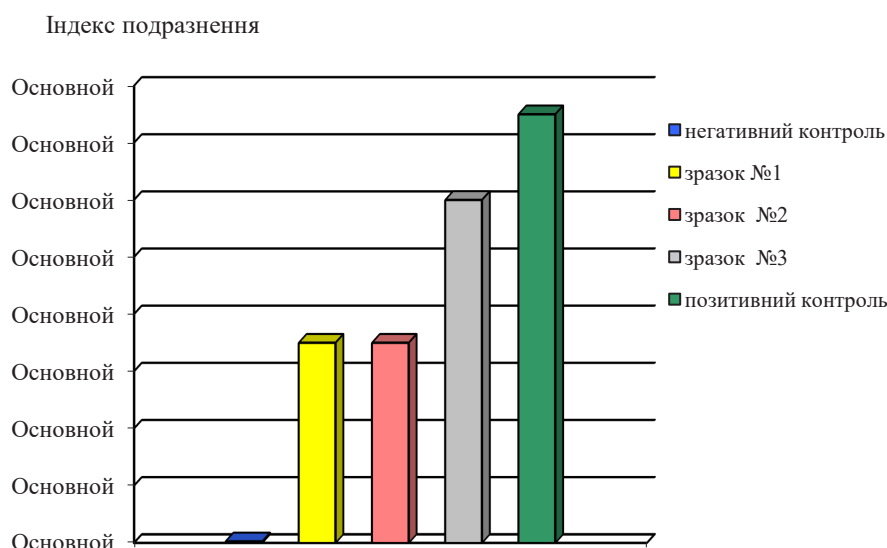


Рис. 1. Значення індексів подразнення контрольних та досліджуваних зразків клеїв

Оцінка проявів цитотоксичності підтвердила токсичність «свіжих» клеїв щодо клітин обох ліній за експозиції 24 та 72 год (рис. 2). За 24-годинного контакту кількість мертвих клітин лінії Valb/c-3T3 була незначною і становила 4,5% (зразок 2); проліферуючий вплив зразків клею 1 та 3 на ці клітини виявився недостовірним ($p > 0,05$). Кількість мертвих клітин лінії НЕК-293 за ідентичних умов контакту становила 1% (зразок 1), 4,4% (зразок 2) та 20,7% (зразок 3).

«Висушений» клей, незважаючи на те що втратив значну частину розчинника через його випаровування, характеризувався більшою ушкоджуючою дією для клітин. За 24 год контакту життєздатність клітин Valb/c-3T3 становила 77,7% (зразок 1), 74,9% (зразок 2), 71% (зразок 3); клітин НЕК-293 – 65,7% (зразок 3), для інших зразків різниця виявилася недостовірною.

Достовірно більша ($p < 0,05$) загибель клітин викликана дією «свіжих» клеїв за експозиції 72 год. Найбільший цитотоксичний ефект зафіксовано для клітин лінії Valb/c-3T3 – життєздатність клітин становила лише 23,9% (зразок 1), 19,1% (зразок 2), 21,7% (зразок 3).

Клітини лінії НЕК-293 виявилися стійкішими за ідентичних умов, їхня життєздатність становила 96,2% (зразок 1), 86,4% (зразок 2) та 68,1% (зразок 3). Цитотоксичний ефект «висуше-

них» клеїв практично не відрізнявся для культур клітин різних ліній. Життєздатність клітин лінії Balb/c-3T3 становила 93,5% (зразок 1), 70,1% (зразок 2), 67,4% (зразок 3); лінії HEK-293 – 69,9% (зразок 1), 87,7% (зразок 2), 63,5% (зразок 3).

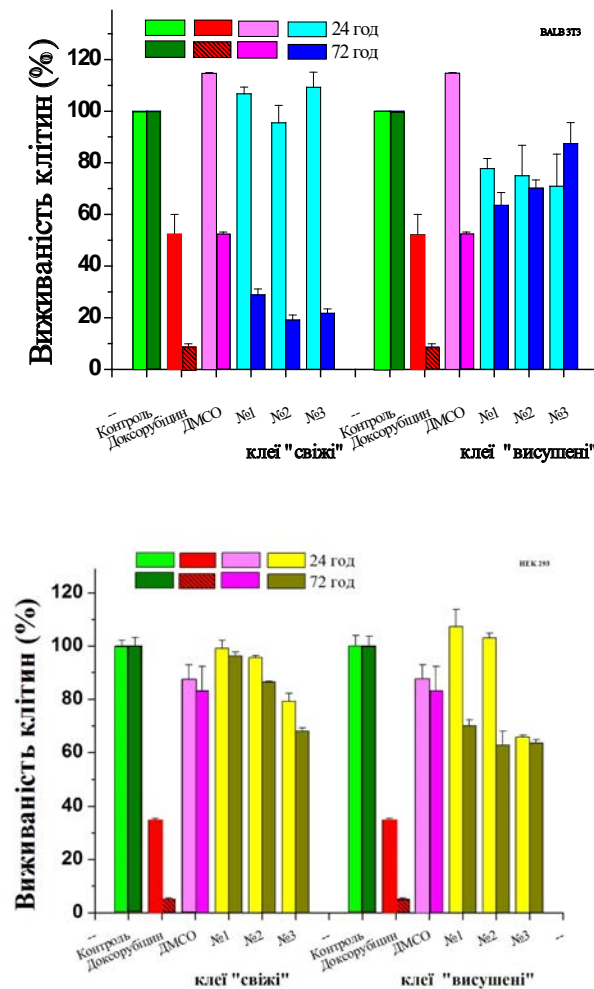


Рис. 2. Результати ММТ-тесту клітин досліджуваних ліній

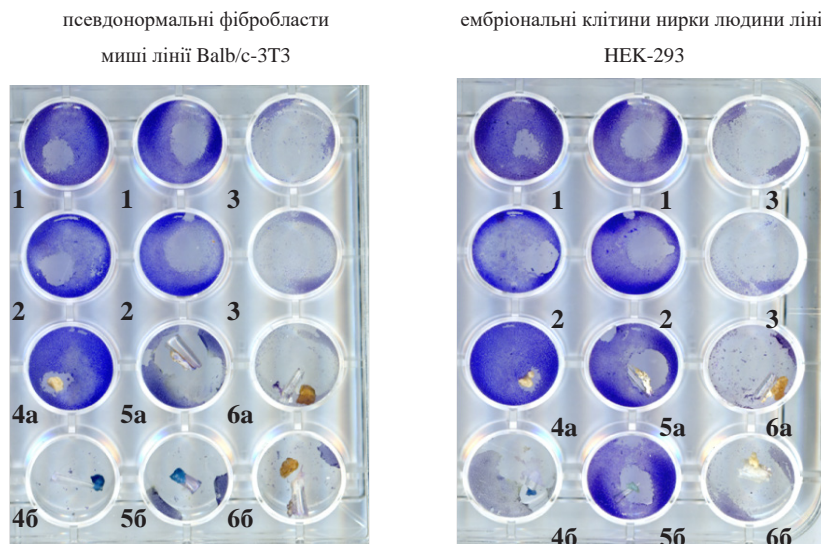
На рис. 3 представлено візуалізацію змін виживаності клітин досліджуваних ліній за умов впливу взутєвих клеїв. Синє забарвлення відповідає зоні росту клітинної біомаси, повітління вказує на пригнічення росту, тобто цитотоксичну дію.

Ембріональні клітини нирки людини лінії HEK-293 виявилися більш стійкими до впливу взутєвих клеїв порівняно із псевдонормальними фібробластиами миші лінії Balb/c-3T3, що, очевидно, зумовлено більш вираженим шаром глікокаліксу.

Установлено суттєве скорочення часу виживання сперміїв за інкубування в атмосфері клею порівняно з контрольним зразком, яке становило 40–46 год, що було на 22–28 год (32,4–41,2%) нижчим порівняно з контролем (рис. 4).

Розрідження сперми повнокомпонентним середовищем із легко окислювальним субстратом – яєчним жовтком знижує час виживання статевих клітин. Це зумовлено тим, що ліпіди жовтка окислюються в атмосфері клею, утворюючи цитотоксичні продукти, що порушує ресинтез АТФ та спричиняє руйнування мембран.

Ранжування клеїв щодо їхнього впливу на терміни виживання сперміїв у напрямі скорочення було таким: поліхлоропреновий, каучуковий, поліуретановий клей.



1 – 0,9% NaCl; 2 – ДМСО; 3 – доксорубіцин; 4 – зразок № 1 (а – сухий, б – свіжий);
5 – зразок № 2 (а – сухий, б – свіжий); 6 – зразок №3 (а – сухий, б – свіжий)

Рис. 3. Якісний аналіз виживаності клітин досліджуваних ліній за впливу зразків клею, забарвлення кристалічним фіолетовим

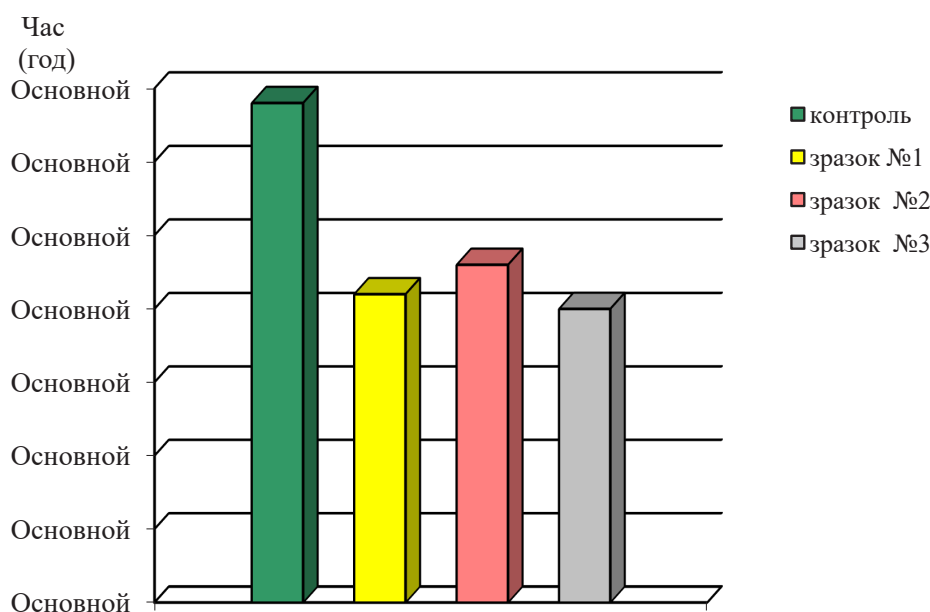


Рис. 4. Виживання сперміїв за інкубування сперми в атмосфері клею

Безпосереднє додавання клею до розрідженої лактозо-жовтковим середовищем сперми достовірно знижує виживання статевих клітин на 33,9–41,2% порівняно з контролем (рис. 5). Ця тенденція не залежить від виду клею та дози (10, 20 чи 40 мкл/мл), при цьому час виживання є практично однаковим і становить 40–45 год.

Зниження виживання сперміїв за умов додавання клею пояснюється зниженням активності мітохондріальних ензимів (рис. 6). Установлено поступове інгібування активності ферменту трикарбонних кислот СДГ, що становило 11,7→10,3→6,7 од/год×0,1 мл (зразок 1) та більш виражене 7,3→6,7 →5,7 од/год×0,1 мл (зразок 2), 6,7→6,7 →4,7 од/год×0,1 мл (зразок 3) проти 13,1 од/год×0,1 мл у контролі за умови збільшення дози клею 10, 20 та 40 мкл/мл.

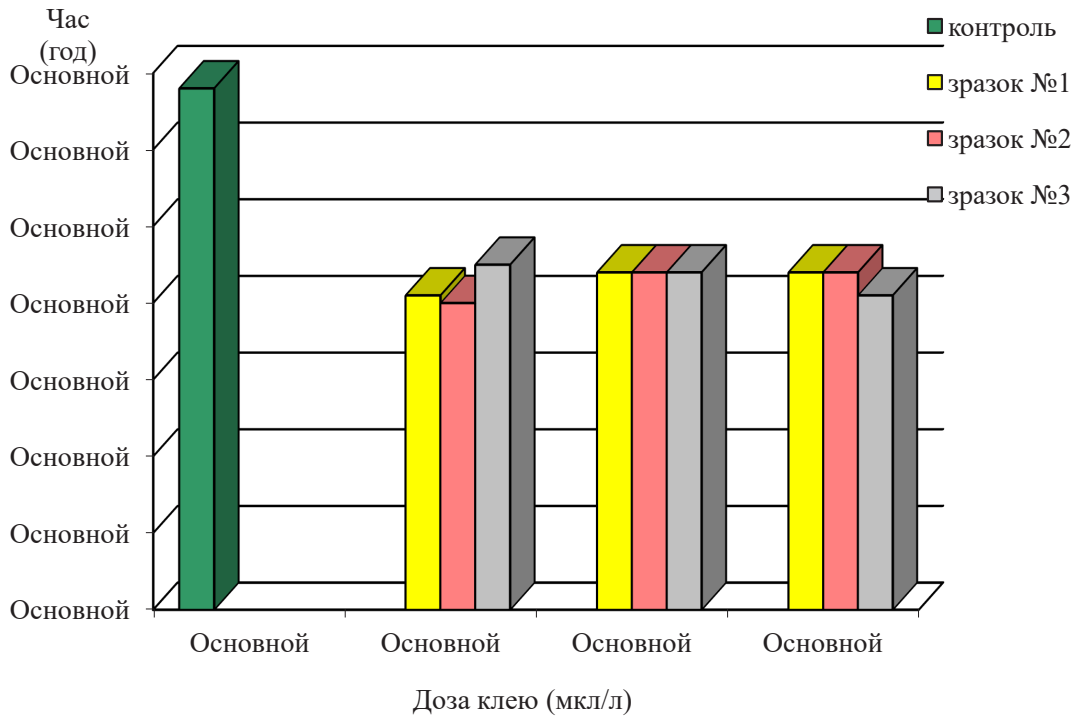


Рис. 5. Вживання сперміїв за інкубування в присутності клею

Дослідження активності ЦХО показало меншу різницю між її значеннями у дослідах та контролі. Додавання 10 мкл/мл зразків клею до розрідженої сперми помірно знижувало активність термінальної ланки ланцюга дихання мітохондрій сперміїв і становило 41,0 од/год×0,1 мл (зразок 1), 40,0 од/год×0,1 мл (зразок 2). Найменш вираженою ця різниця була для зразку клею 3 (45,0 од/год×0,1 мл) проти 48,0 од/год×0,1 мл для контролю. Збільшення доз усіх зразків клеїв (20 та 40 мкл/мл) суттєво не вплинуло на зміну активності ензиму, значення знаходилися в межах 41,0–44,0 мкл/мл.

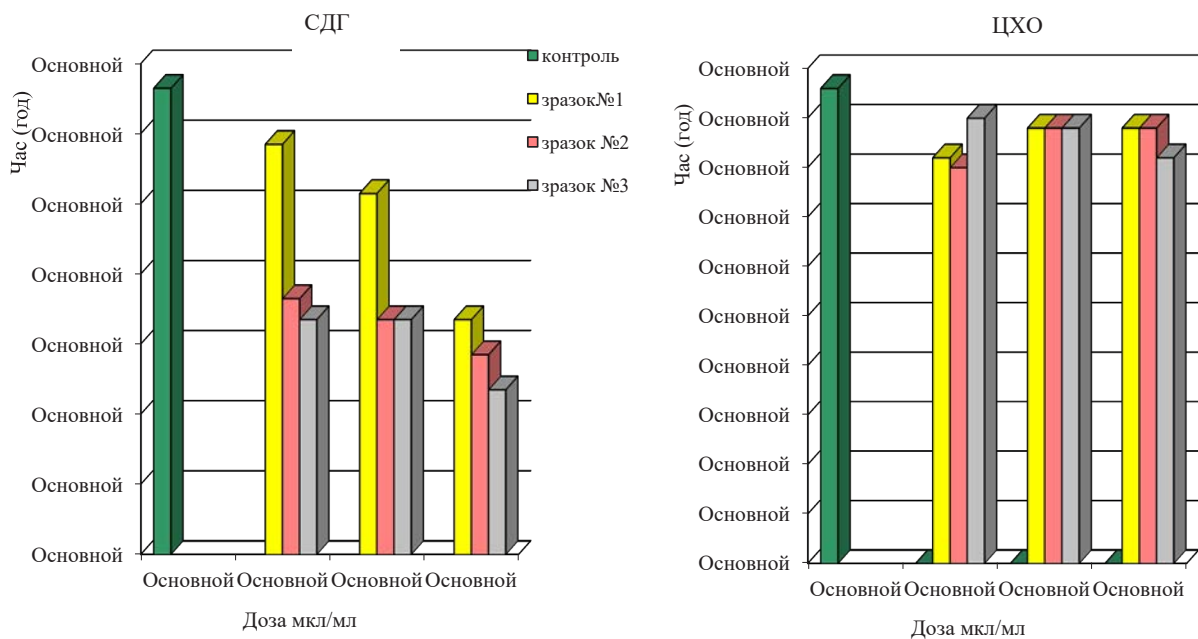


Рис. 6. Активність мітохондріальних ензимів (СДГ та ЦХО) сперміїв за впливу клею

Отримані результати підтверджуються роботами інших науковців [7; 10] щодо токсичного впливу взуттєвих клеїв за рахунок їхніх функціональних складників. Тому застосування біологічних скринінг-моделей є доцільним під час проведення санітарно-токсикологічної оцінки та обґрунтування потенційної небезпеки їхньої дії на організм.

Висновки.

1. Застосування альтернативних моделей у токсикологічних дослідженнях дає змогу розширити знання механізмів ушкоджуючої дії клеєвих сполук, що використовуються у взуттєвій промисловості.

2. Вивчення подразнюючої дії взуттєвих клеїв методом HET-CAM розширює спектр дослідження промислових сполук у токсикології *in vitro* та визначає інтенсивність їх іритивних проявів у діапазоні від помірного (каучуковий та поліхлоропреновий клеї) до вираженого (поліуретановий клей).

3. Цитотоксична дія як «свіжих», так і «висушених» каучукового, поліхлоропренового, поліуретанового клеїв проявляється за умов контакту 24 год, посилюється за експозиції 72 год і характеризується різким зниженням життєздатності клітин ліній Balb/c-3T3. Клітини лінії HEK-293 виявляють більшу стійкість до токсичної дії клеєвих сполук. Випаровування розчинника у клеях знижує його токсичність за умов тривалого контакту.

Цитотоксична дія взуттєвих клеїв на тест-об'єкти – спермії бугаїв проявляється зниженням показників енергетичного метаболізму, скороченням часу виживання статевих клітин, що зростає у послідовності: каучуковий, поліхлоропреновий та поліуретановий клеї.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Альтернативні методи і тест-системи : монографія / І.М. Трахтенберг та ін. Київ : Авіценна, 2008. 272 с.
2. Дмитруха Н.М. Застосування альтернативних тест-моделей *in vitro* для оцінки токсичності сполук важких металів. *Актуальні проблеми профілактичної медицини*. 2023. Вип. 26. С. 27–36. doi: 10.32782/2786-9067-2023-26-3.
3. Зауляк Т.С. Теоретичні та прикладні аспекти застосування альтернативних методів дослідження токсичності при здійсненні гігієнічної регламентації хімічних чинників виробництва. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2019. № 4(88). С. 73–89. doi: 10.25040/escrb2019.04.073.
4. Кузьмінов Б.П., Туркіна В.А., Чемодурова Н.Є. Оцінка подразнювальної дії хімічних речовин на хоріоалантоїсній оболонці курячого ембріону (test HET-CAM): методичні вказівки. Львів, 2023. 20 с.
5. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник / за ред. В.В. Влізло. Львів : Сполом, 2012. 764 с.
6. Gan J., Bolon B., Van Vleet T., Wood Ch. Chapter 24 – Alternative models in biomedical research: *in silico*, *in vitro*, *ex vivo*, and nontraditional *in vivo* approaches. *Handbook of Toxicologic Pathology (Fourth Edition)*. Academic Press, 2022. P. 925–966. doi: 10.1016/B978-0-12-821044-4.00005-4.
7. Lukács J., Präßler J., Gebhardt M., Elsner P. Adhesives and Glues. *Kanerva's Occupational Dermatology*. Springer, 2020. P. 891–900. doi: 10.1007/978-3-319-68617-2_59.
8. Maestri E. The 3Rs principle in animal experimentation: A legal review of the state of the art in Europe and the case in Italy. *BioTech (Basel)*. 2021. № 10(2). P. 9–14. doi: 10.3390/biotech10020009.
9. McMullen P.D., Andersen M.E., Cholewa B., Harvey J. et al. Evaluating opportunities for advancing the use of alternative methods in risk assessment through the development of fit-for-purpose *in vitro* assays. *Toxicology in Vitro*, 2018. Vol. 48. P. 310–317. doi: 10.1016/j.tiv.2018.01.027.
10. Orgiles-Calpena M.E., Aran-Ais F., Torro-Palau A.M., et al. Adhesives in the footwear industry: a critical review. *Rev. Adhesion Adhesives*, 2019. №7(1). P. 69–91. doi: 10.7569/RAA.2019.097303.
11. Tolosa L., Donato M.T., Gómez-Lechón M.J. General Cytotoxicity Assessment by Means of the MTT Assay. *Methods Mol Biol*, 2015. № 1250. P. 333–348. doi: 10.1007/978-1-4939-2074-7_26.

REFERENCES

1. Trakhtenberh, I.M. (2008). Al'ternatyvni metody i test-systemy: monohrafiya [Alternative methods and test systems; monograph], Kyiv: Avitsena [in Ukrainian].
2. Dmytrukha, N.M. (2023). Zastosuvannya al'ternatyvnykh test-modeley in vitro dlya otsinky toksychnosti spoluk vazhkykh metaliv [Application of alternative in vitro test models for assessing the toxicity of heavy metal compounds]. *Aktual'ni problemy profilaktychnoyi medytsyny – Actual problems of preventive medicine*, 26, 27–36 [in Ukrainian].
3. Zazulyak, T.S. (2019). Teoretychni ta prykladni aspekty zastosuvannya al'ternatyvnykh metodiv doslidzhennya toksychnosti pry zdiysnenni hihiyenichnoyi rehlementatsiyi vyrobnytstva khimichnykh chynnykiv [Theoretical and applied aspects of the application of alternative methods of toxicity research in the implementation of hygienic regulation of chemical factors of production]. *Eksperymental'na ta klinichna fiziolohiya i biokhimiya - Experimental and clinical physiology and biochemistry*, 88(4), 73–81 [in Ukrainian].
4. Kuzminov, B.P., Turkina, V.A., & Chemodurova, N.Ye. (2023). Otsinka podraznyval'noyi diyi khimichnykh rehovyn na khorioalantoyisniy obolontsi kuryachoho embrionu (test HET-CAM): metodychni vkazivky [Methodological guidelines. Evaluation of irritation action of substances on the chorioallantoic membrane of the chick embryo (HET-CAM test)], Lviv [in Ukrainian].
5. Vlizlo, V.V. (2012). Laboratorni metody doslidzhen' u biolohiyi, tvarynnystv i ta veterynarniy medytsyni: dovidnyk [Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine], L'viv, Spolom [in Ukrainian].
6. Gan, J., Bolon, B., Van Vleet, T., & Wood, C. (2022). Alternative models in biomedical research: In silico, in vitro, ex vivo, and nontraditional in vivo approaches. In *Haschek and Rousseaux's handbook of toxicologic pathology*, Academic Press.
7. John, S.M., Johansen, J.D., Rustemeyer, T., Elsner, P., & Maibach, H.I. (2019). *Kanerva's occupational dermatology*. Springer International Publishing, 891–900.
8. Maestri, E. (2021). The 3Rs principle in animal experimentation: A legal review of the state of the art in Europe and the case in Italy. *BioTech*, 10(2), 9–14.
9. McMullen, P.D., Andersen, M.E., Cholewa, B., Clewell III, H.J., Dunnick, K.M., Hartman, J.K., et al. (2018). Evaluating opportunities for advancing the use of alternative methods in risk assessment through the development of fit-for-purpose in vitro assays. *Toxicology in Vitro*, 48, 310–317.
10. Orgilés-Calpena, E., Arán-Aís, F., Torró-Palau, A.M., & Sánchez, M.A. (2019). Adhesives in the footwear industry: a critical review. *Reviews of adhesion and adhesives*, 7(1), 69–91.
11. Tolosa, L., Donato, M.T., & Gómez-Lechón, M.J. (2015). General cytotoxicity assessment by means of the MTT assay. *Protocols in in vitro hepatocyte research*, 1250, 333–348.

THE ROLE OF IN VITRO STUDIES FOR ASSESSING THE POTENTIAL RISKS OF INDUSTRIAL TOXICANTS (EXAMPLE OF SHOE GLUES)

Lototska-Dudyk U.B.

Abstract. In modern biomedical research, the use of methods at the cellular and molecular levels, which replace the classical paradigms for hazard determination and risk assessment, is becoming increasingly relevant for predicting the toxicity of chemical compounds.

The aim of the work was to investigate the toxicity of shoe glues under in vitro conditions on alternative test systems.

Materials and methods: studied glues used in footwear manufacturing technology: rubber, polychloroprene, and polyurethane.

In vitro methods were HET-CAM test, evaluation of cytotoxicity in cell cultures (mouse fibroblasts of the Balb/c-3T3 line and human embryonic kidney cells of the HEK-293 line) and on the suspension culture of bull spermatozoa.

Results: according to the totality of vascular reactions of the chorioallantoic membrane (hemorrhages, lysis and coagulation), the irritation indices were 7[7÷8.5] for rubber and polychloroprene glues, which characterizes them as substances of moderate irritating effect; 12[12÷13] for polyurethane - expressed.

The cytotoxic effect of both "fresh" and "dried" rubber, polychloroprene, polyurethane glues is manifested under contact conditions of 24 hours, increases after exposure for 72 hours. and is characterized by a sharp decrease in the viability of Balb/c-3T3 cells. Cells of the HEK-293 line show greater resistance to the toxic effect of adhesive compounds. Evaporation of the solvent in adhesives reduces its toxicity under conditions of long-term contact.

The cytotoxic effect on the sperm of bulls is manifested by a decrease in indicators of energy metabolism, a reduction in the survival time of germ cells, which increases the sequence of rubber, polychloroprene and polyurethane glues.

Conclusions: The use of alternative models in toxicological studies makes it possible to expand the knowledge of the mechanisms of the harmful effect of adhesive compounds used in the shoe industry.

Key words: shoe glues, in vitro method, alternative test objects, cytotoxicity, safety.

Лотоцька-Дудик Уляна Богданівна <https://orcid.org/0000-0001-7587-8457>

Надійшла до редакції / Receiv: 24.06.2024

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-27-8>

УДК 616.988:578.834-06:616.61:616-091.1/.7:340.6

ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В НИРКАХ ПОМЕРЛИХ ВІД КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ

Магійович С.Р.¹, Максимець Т.А.¹, Семко М.Р.¹, Варивода О.Ю.², Склярів Є.Я.¹¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна²Львівська обласна клінічна лікарня, Львів, Україна

Анотація. Гостре пошкодження нирок є одним із найважчих ускладнень, яке призводить до підвищення госпітальної смертності від коронавірусної хвороби (COVID-19). Механізми його виникнення та зміни у тканинах нирок, які є патоморфологічною основою ураження нирок, потребують поглибленого дослідження.

Мета роботи – виявити та порівняти патогістологічні характеристики нирок померлих пацієнтів із діагнозом COVID-19 з та без цукрового діабету 2-го типу (ЦД2).

Матеріал і методи. Ми проаналізували 70 протоколів патолого-анатомічних досліджень пацієнтів, які померли в стаціонарі внаслідок важкого перебігу COVID-19 з ураженням легень. Розтини з подальшим патогістологічним дослідженням проводилися на базі патологоанатомічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні та міського патологоанатомічного центру 1-го територіального медичного об'єднання м. Львова. Зразки нирок були зафіксовані, дегідратовані та залиті в парафіновий блок. Знахідки були описані за допомогою методу прямої світлової мікроскопії. Було використано дві методики фарбування (гематоксилін та еозин, трихром Массона) з використанням мікроскопа Leica DM500 та камери Leica ICC50E.

Результати. Серед померлих пацієнтів із ЦД2 достовірно частіше спостерігали субтотальний некроз канальців (51,6% проти 25,6%, $p=0,03$), нейтрофільну (16,1% проти 2,6%, $p=0,04$) та мононуклеарну (35,3% проти 2,8%, $p=0,03$) інфільтрацію інтерстицію. Тоді як у гістологічних зразках нирок хворих без ЦД2 частіше спостерігали артеріосклероз, гіалінову та гідропічну дистрофію канальців. Гломерулосклероз як ознаку хронічного ураження і наслідок фонових захворювань спостерігали в обох групах.

Висновки. Є підстави вважати, що гістопатологічні прояви, пов'язані з гострим ушкодженням канальців, є основними результатами аутопсії нирок пацієнтів із коронавірусною хворобою, тоді як гломерулосклероз, артеріосклероз та дистрофії канальців свідчать про наявність фонових серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: тубулонекроз, гломерулосклероз, коронавірусна хвороба.

Вступ. Новий коронавірус (SARS-CoV-2) спричинив пандемію COVID-19 та завдав найбільшої шкоди населенню планети впродовж 2020–2022 рр. Близько 5% пацієнтів із COVID-19 мали важкі симптоми, включаючи септичний шок, гострий респіраторний дистрес-синдром і поліорганну недостатність, тоді як переважна більшість із них мала легкі симптоми або ж перебіг середньої важкості. Досить часто нирки залучені через прямі цитопатичні чи непрямі пошкоджуючі механізми, проте розпізнати це пошкодження не завжди вдавалося вчасно. Ураження нирок переважно проявлялося протеїнурією, гематурією та гострим пошкодженням нирок (ГПН). Проте маніфестація ГПН часто була малосимптомною, що утруднювало прийняття клінічних рішень з урахуванням ниркової дисфункції. Часто вже наявна хронічна хвороба нирок (ХХН) маскувала прогрес ГПН, яке, своєю чергою, асоціювалося з вищим ризиком госпітальної смертності пацієнтів із COVID-19 [8].

Очікувано, що пошкодження нирок, спричинене SARS-CoV-2, буде багатофакторним; безпосередньо він може інфікувати ниркові подоцити та проксимальні тубулярні клітини та на основі шляху ангіотензинперетворюючого ферменту 2 і може призвести до гострого тубулярного некрозу, витоку білка в капсулі Боумена, колаптоїдної гломерулопатії та мітохондріального ураження. Порушення регуляції імунної відповіді, викликане SARS-CoV-2, включаючи

цитокиновий шторм, синдром активації макрофагів і лімфопенія, можуть бути іншими причинами ГПН. Взаємодія органів, ендотеліальна дисфункція, гіперкоагуляція, рабдоміоліз і сепсис є іншими потенційними механізмами ГПН. Окрім того, знижене постачання кисню до нирок може спричинити ішемічне ураження [1].

Нині патологоанатомічні дослідження переважно зосереджені на дихальній, кровотворній та імунній системах, тоді як морфологічні дані про ураження нирок майже відсутні. Також існують значні обмеження в прижиттєвій біопсії нирок та відсутності специфічних рутинних біомаркерів, які здатні передбачити важке ураження нирок. У цьому дослідженні ми представляємо наш досвід виявлення патогістологічних змін нирок під час розтину у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19. Розуміння фундаментальних молекулярних шляхів і патофізіології та патоморфології ураження нирок і ГПН при COVID-19 є необхідним для розроблення стратегій та ефективних методів лікування.

Мета роботи. Виявити та порівняти патогістологічні характеристики нирок померлих пацієнтів із діагнозом COVID-19 з та без ЦД2.

Матеріал і методи. Ми проаналізували 70 протоколів патолого-анатомічних досліджень пацієнтів, які померли в стаціонарі, куди були госпіталізовані з приводу важкого перебігу COVID-19 з ураженням легень. Розтини з подальшим патогістологічним дослідженням проводилися на базі патологоанатомічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні та міського патологоанатомічного центру Першого територіального об'єднання міста Львова. Поділ на групи відбувся так: I група – 39 померлих пацієнтів із коронавірусною хворобою без цукрового діабету 2-го типу, II група – 31 померлий пацієнт із коронавірусною хворобою та цукровим діабетом 2-го типу. Наш аналіз торкався патогістологічних змін усіх структур нирок: клубочків, каналців, судин та інтерстицію.

Зразки нирок були зафіксовані, дегідратовані та залиті в парафіновий блок. Знахідки були описані за допомогою методу прямої світлової мікроскопії. Було використано дві методики фарбування (гематоксилін та еозин, трихром Массона) із використанням мікроскопа Leica DM500 та камери Leica ICC50E.

Результати дослідження та їх обговорення. Зміни тканин нирок та порівняння їх частоти виявлення у групах пацієнтів представлено в табл. 1.

Нирки продемонстрували важкий тягар хронічної патології, включаючи гломерулосклероз та інтерстиціальний фіброз (без достовірної різниці між групами), артеріосклероз (частіше спостерігали у пацієнтів без ЦД2: 69,2% проти 41,9%, $p=0,02$), дистрофію каналців (гіалінова та гідропічна дистрофія у каналцях удвічі частіше фіксувалась у пацієнтів I групи, котрі не мали ЦД2), що відображає високу поширеність артеріальної гіпертензії як серед пацієнтів із ЦД2, так і без. Можемо припустити, що, зважаючи на більшу прихильність до лікування пацієнтів із ЦД2 та регулярний прийом антигіпертензивних та цукрознижувальних препаратів, які мають нефропротективний вплив, зміни склеротичного та дистрофічного характеру, які свідчили про ураження нирок як органа-мішені при артеріальній гіпертензії, достовірно частіше спостерігали у хворих без ЦД2.

Стосовно специфічних змін інтерстицію, то очікувано, що нейтрофільна інфільтрація спостерігалася достовірно частіше у пацієнтів із цукровим діабетом, проте ці зміни не були частотою знахідкою (16,1% проти 2,6%, $p=0,04$). Нейтрофіли є першою лінією імунної відповіді проти інфекційних агентів або травм, тому ці клітини швидко екстравазують із циркуляції у місця інфікування або пошкодження стерильних тканин [7]. Стаття Schulte-Schrepping та ін. також указує на важливу патофізіологічну роль дисфункції нейтрофільних гранулоцитів або порушення регуляції імунної відповіді при інфекції COVID-19, що теж може пояснити, чому пацієнти з такими супутніми захворюваннями, як ЦД2 та порушення імункомпетентності, мають підвищений ризик смертності [11].

Таблиця 1

Патогістологічні зміни нирок померлих пацієнтів із коронавірусною хворобою

Гістологічні зміни	1 група, n=39	2 група, n=31	p
клубочки			
склероз	24 (61,5 %)	12 (38,7%)	0,06
дилатація порожнини капсули	12 (30,8%)	15 (48,4%)	0,13
гіаліноз клубочків	25 (64,1%)	23 (74,5%)	0,37
повнокрів'я капілярних петель	16 (41 %)	9 (29%)	0,30
канальці			
дистрофія гіалінова	19 (48,7%)	8 (25,8%)	0,05
дистрофія гідропічна	20 (51,3%)	8 (25,8%)	0,03
вогнищевий некроз	16 (41%)	11 (35,3%)	0,64
субтотальний некроз	10 (25,6%)	16 (51,6%)	0,03
тубулоектазія	8 (20,5%)	5 (16,1%)	0,64
інтерстицій			
фіброз	13 (33,3%)	7 (22,6%)	0,32
набряк	25 (64,15)	12 (38,7%)	0,03
лімфоїдна інфільтрація	8 (20,5%)	1 (3,2%)	0,03
змішаноклітинна інфільтрація	1 (2,6%)	2 (6,5%)	0,43
мононуклеарна інфільтрація	5 (2,8%)	11 (35,3%)	0,03
нейтрофільна інфільтрація	1 (2,6 %)	5 (16,1%)	0,04
судини			
склероз	27 (69,2%)	13 (41,9%)	0,02
гіаліноз	20 (51,3%)	13 (41,9%)	0,44
повнокрів'я	10 (25,6%)	9 (29%)	0,75
стаз	4 (10,3%)	4 (12,9%)	0,73
дилатація	5 (12,8%)	4 (12,9%)	0,99

Виявленою особливістю, яка характерна, на нашу думку, для COVID-19, була мононуклеарна інфільтрація інтерстицію нирок, яка теж достовірно частіше спостерігалась у пацієнтів із ЦД2. Такі зміни виявляли і в інших органах та тканинах: легенях, серці тощо. Достовірно частіше виявляли мононуклеарну інфільтрацію серед хворих із ЦД2 (35,3% проти 2,8%, $p=0,03$). У канальцях спостерігали різний ступінь морфологічних змін. Під час оцінки некротичних змін канальців (табл. 1) виявили, що у пацієнтів II групи, які хворіли на ЦД2, субтотальний тубулoneкроз спостерігали достовірно частіше (51,6%), ніж у хворих I групи (25,6%, $p=0,03$), що узгоджувалося з важчим перебігом та анамнезом стану гіперперфузії перед смертю.

Зібраний і проаналізований фактичний матеріал дає змогу проілюструвати певні спостереження, а саме те, що ураження клубочків (гломерулосклероз), виявлені під час гістопатологічних досліджень пацієнтів із COVID-19, скоріше за все, пов'язані з наявними супутніми захворюваннями, а не з COVID-19 (рис. 1).

Ураження канальців – гострі зміни, які є безпосереднім наслідком COVID-19 (рис. 2). При цьому патогенетичні механізми пошкодження канальців є різними: пряма цитопатична дія вірусу, вплив гіпоксії та гіпоксемії, вплив прозапальних та прокоагулянтних факторів, вторинна інфекція бактеріями, іншими вірусами, грибками, нефротоксичність, асоційована з призначенням певних медикаментів, які можуть сприяти розвитку ГПН.

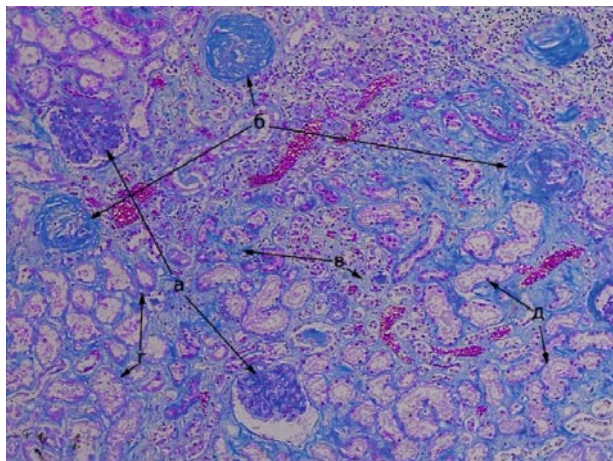


Рис. 1. Склероз клубочків: фіброз мезангіального матриксу (а) та повний склероз ниркових клубочків (б), фіброз інтерстицію (в), некроз (г) та виражена вакуольна дистрофія (д) епітеліоцитів звивистих каналців. x100

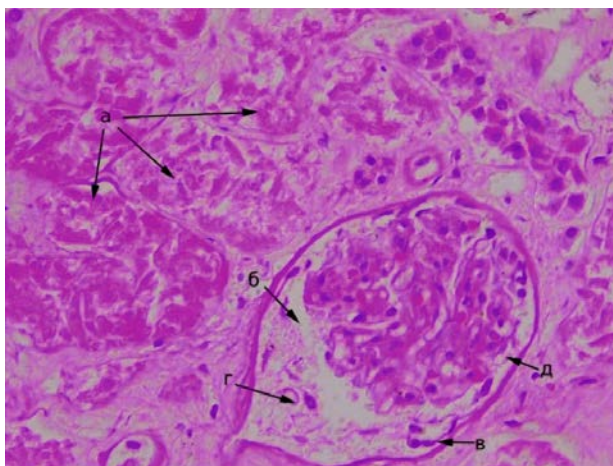


Рис. 2. Некроз епітеліоцитів звивистих каналців (а), простір капсули помірно розширений (б) із десквамацією пристінкових епітеліоцитів (в) та містить клітинний детрит (г), клубочок зморщений, малокрівний (г). x 400

Додатково варто згадати таку нозологію, як гострий тубулоінтерстиціальний нефрит (ГТН), який є поширеною причиною ГПН і проявляється запальними інфільтратами та набряком у гістологічних зразках. Загалом лікарсько-індукований ГТН нині є найпоширенішою етіологією ГТН, причому антимікробні та нестероїдні протизапальні препарати є найчастішими тригерами [9], а вони призначалися 100% хворих. Проте вірусні та бактеріальні інфекції також важливі, адже на них припадає 5–10% випадків. Патогенез заснований на імунологічній реакції проти ендогенних або екзогенних антигенів, причому клітинно-опосередкований імунітет відіграє основну роль. Характерні інтерстиціальні інфільтрати, що складаються здебільшого з лімфоцитів, макрофагів, еозинофілів і плазматичних клітин, швидко трансформуються в зони інтерстиціального фіброзу [10], такі зміни ми теж фіксували серед досліджуваних зразків.

Незважаючи на те що ГПН є рідкісною ознакою SARS-CoV-2, відомо, що воно є смертельним ускладненням; ранні звіти вказують на 3–9% поширеності ГПН у пацієнтів із COVID-19 [4], подальші дослідження показали, що захворюваність на ГПН серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 становить від 5% до 25% [5] і може досягати до 46% та 68% у пацієнтів

відділення інтенсивної терапії [6; 2]. Проте актуальні дані щодо поширеності ГПН свідчать про меншу частоту та агресивність даного ускладнення [3], що, ймовірно, пов'язано зі змінною циркулюючих видів COVID-19, кращим розумінням чинників ризику та важкого перебігу й еволюцією підходів до лікування COVID-19.

Висновки. Гістопатологічні прояви, пов'язані з гострим ушкодженням каналців, є основними результатами аутопсії нирок пацієнтів із COVID-19, тоді як гломерулосклероз, артеріосклероз та дистрофії каналців свідчать про наявність фонових серцево-судинних захворювань. Серед померлих пацієнтів із ЦД2 достовірно частіше спостерігали субтотальний некроз каналців (51,6% проти 25,6%, $p=0,03$), нейтрофільну (16,1% проти 2,6%, $p=0,04$) та мононуклеарну (35,3% проти 2,8%, $p=0,03$) інфільтрацію інтерстицію. Тоді як у гістологічних зразках нирок хворих без цукрового діабету частіше спостерігали артеріосклероз, гіалінову та гідропічну дистрофію каналців. Гломерулосклероз як ознаку хронічного ураження і наслідок фонових захворювань спостерігали в обох групах.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ahmadian E., Hosseiniyan Khatibi S.M., Razi Soofiyani S., Abediazar S., Shoja M.M., Ardalan M., Zununi Vahed, S. COVID-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Reviews in medical virology*. 2020. 31 (3). P. 1–13. <https://doi.org/10.1002/rmv.2176>
2. Chan L., Chaudhary K., Saha A., Chauhan K., Vaid A., Zhao S., Paranjpe I., Somani S., Richter F., Miotto R., Lala A., Kia A., Timsina P., Li L., Freeman R., Chen R., Narula J., Just A. C., Horowitz C., Fayad Z., ... on behalf of the Mount Sinai COVID Informatics Center (MSCIC) (2021). AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020. 32(1). P. 151–160. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050615>
3. Charytan D.M., Parnia S., Khatri M., Petrilli C.M., Jones S., Benstein J., Horwitz L.I. Decreasing Incidence of Acute Kidney Injury in Patients with COVID-19 Critical Illness in New York City. *Kidney international reports*, 2021. 6(4). P. 916–927. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.01.036>
4. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., Li J., Yao Y., Ge S., Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*. 2021. 97(5). P. 829–838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
5. Gabarre P., Dumas G., Dupont T., Darmon M., Azoulay E., Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive care medicine*. 2021. 46(7). P. 1339–1348. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>
6. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W., Sharma P., Shah H.H., Barnett R.L., Hazzan A.D., Fishbane S., Jhaveri K.D., Northwell COVID-19 Research Consortium, & Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney international*. 2020. 98(1). P. 209–218. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>
7. Ley K., Laudanna C., Cybulsky M.I., Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nature reviews. Immunology*. 2007. 7(9). P. 678–689. <https://doi.org/10.1038/nri2156>
8. Lydia A. Raising Awareness of Acute Kidney Injury: Unfolding the Truth. *Acta medica Indonesiana*. 2022. 54(4). P. 513–516.
9. Mohamadi Yarijani Z., Najafi, H. Kidney injury in COVID-19 patients, drug development and their renal complications: Review study. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111966>
10. Praga M., González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney international*. 2010. 77(11). P. 956–961. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.89>
11. Schulte-Schrepping J., Reusch N., Paclik D., Baßler K., Schlickeiser S., Zhang B., Krämer B., Krammer T., Brumhard S., Bonaguro L., De Domenico E., Wendisch D., Grasshoff M., Kapellos T.S., Beckstette M., Pecht T., Saglam A., Dietrich O., Mei H.E., Schulz A.R., ... Deutsche COVID-19 OMICS Initiative (DeCOI) (2020). Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. *Cell*. 2020. 182(6). P. 1419–1440. e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.001>

REFERENCES

1. Ahmadian, E., Hosseiniyan Khatibi, S.M., Razi Soofiyani, S., Abediazar, S., Shoja, M.M., Ardalan, M., & Zununi Vahed, S. (2021). COVID-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Reviews in medical virology*, 31 (3), e2176. <https://doi.org/10.1002/rmv.2176>
2. Chan, L., Chaudhary, K., Saha, A., Chauhan, K., Vaid, A., Zhao, S., Paranjpe, I., Somani, S., Richter, F., Miotto, R., Lala, A., Kia, A., Timsina, P., Li, L., Freeman, R., Chen, R., Narula, J., Just, A.C., Horowitz, C., Fayad, Z., ... on behalf of the Mount Sinai COVID Informatics Center (MSCIC) (2021). AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 32(1), 151–160. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050615>
3. Charytan, D.M., Parnia, S., Khatri, M., Petrilli, C.M., Jones, S., Benstein, J., & Horwitz, L.I. (2021). Decreasing Incidence of Acute Kidney Injury in Patients with COVID-19 Critical Illness in New York City. *Kidney international reports*, 6(4), 916–927. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.01.036>
4. Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., Li, J., Yao, Y., Ge, S., & Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*, 97(5), 829–838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
5. Gabarre, P., Dumas, G., Dupont, T., Darmon, M., Azoulay, E., & Zafrani, L. (2020). Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive care medicine*, 46(7), 1339–1348. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>
6. Hirsch, J.S., Ng, J.H., Ross, D.W., Sharma, P., Shah, H.H., Barnett, R.L., Hazzan, A.D., Fishbane, S., Jhaveri, K.D., Northwell COVID-19 Research Consortium, & Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium (2020). Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney international*, 98(1), 209–218. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>
7. Ley, K., Laudanna, C., Cybulsky, M.I., & Nourshargh, S. (2007). Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nature reviews. Immunology*, 7(9), 678–689. <https://doi.org/10.1038/nri2156>
8. Lydia, A. (2022). Raising Awareness of Acute Kidney Injury: Unfolding the Truth. *Acta medica Indonesiana*, 54(4), 513–516.
9. Mohamadi Yarijani, Z., & Najafi, H. (2021). Kidney injury in COVID-19 patients, drug development and their renal complications: Review study. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 142, 111966. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111966>
10. Praga, M., & González, E. (2010). Acute interstitial nephritis. *Kidney international*, 77(11), 956–961. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.89>
11. Schulte-Schrepping, J., Reusch, N., Paclik, D., Baßler, K., Schlickeiser, S., Zhang, B., Krämer, B., Krammer, T., Brumhard, S., Bonaguro, L., De Domenico, E., Wendisch, D., Grasshoff, M., Kapellos, T.S., Beckstette, M., Pecht, T., Saglam, A., Dietrich, O., Mei, H.E., Schulz, A.R., ... Deutsche COVID-19 OMICS Initiative (DeCOI) (2020). Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. *Cell*, 182(6), 1419–1440.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.001>

**PATHOHISTOLOGICAL CHANGES IN PATIENTS' KIDNEYS
WHO DIED FROM CORONAVIRUS DISEASE**

Mahiiiovych S.R., Maksymets T.A., Semko M.R., Varyvoda O.Yu., Sklyarov E.Ya.

Abstract. Acute kidney injury is one of the most severe complications, which leads to an increase in hospital mortality due to coronavirus disease. The mechanisms of its occurrence and changes in kidney tissues, which are the pathomorphological basis of kidney damage, require in-depth research.

Objective. To identify and compare the pathohistological characteristics of the kidneys of deceased patients diagnosed with COVID-19 with and without TsD2.

Material and methods. We analyzed 70 protocols of pathological and anatomical studies of patients who died in hospital due to severe course of coronavirus disease with lung damage. Autopsies followed by pathohistological examination were carried out on the basis of the Pathology Department of the Lviv

Regional Clinical Hospital and the City Pathology Center 1 TMO of Lviv. Kidney samples were fixed, dehydrated and poured into a paraffin block. The findings were described using direct light microscopy. Two staining techniques were used (hematoxylin and eosin, Masson trichrome) using the Leica DM500 microscope and the Leica ICC50E chamber.

Results. Among deceased patients with type 2 diabetes, subtotal tubular necrosis (51.6 % vs. 25.6 %, $p = 0.03$), neutrophil (16.1 % vs. 2.6 %, $p = 0.04$) and mononuclear (35.3 % vs. 2.8%, $p = 0.03$) infiltration of interstitium were significantly more common. Whereas in histological kidney samples of patients without diabetes, arteriosclerosis, hyaline and hydropic tubule dystrophy were more often observed. Glomerulosclerosis as a sign of chronic damage and a consequence of background diseases was observed in both groups.

Conclusions. There is reason to believe that histopathological manifestations associated with acute tubular injury are the main results of kidney autopsy of patients with coronavirus disease, while glomerulosclerosis, arteriosclerosis and tubular dystrophies indicate the presence of background cardiovascular diseases.

Key words: tubulonecrosis, glomerulosclerosis, coronavirus disease.

Магійович Соломія Робертівна <https://orcid.org/0000-0003-3934-0523>

Максимець Тетяна Андріївна <https://orcid.org/0000-0003-2659-1083>

Семко Марта Русланівна <https://orcid.org/0000-0002-5235-5861>

Варивода Олена Юріївна <https://orcid.org/0000-0001-6390-7791>

Склярів Євген Якович <https://orcid.org/0000-0001-9037-0969>

Надійшла до редакції / Received: 06.06.2024

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-27-9>

УДК 617.7-053.2(477):616-035.7

КОМБІНАЦІЯ ПРЕВЕНТИВНОГО, ПРЕДИКТИВНОГО, ПЕРСОНІФІКОВАНОГО ПІДХОДУ ДО ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПОШИРЕННЯ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНИХ ХВОРОБ СЕРЕД ДІТЕЙ В УКРАЇНІ

Медведовська Н.В.¹, Денисюк Л.І.^{2,3}¹Національна академія медичних наук України, Київ, Україна² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна³Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», Київ, Україна

Анотація. Сучасні особливості зміни способу життя населення, зміни поведінкових стереотипів, у тому числі стереотипів зорового навантаження, висувають підвищені вимоги до повноцінного функціонування зорового аналізатора. Водночас заходи з перегляду норм зорового навантаження в дитячому віці, запровадження профілактичних стратегій, сучасних діагностичних технологій щодо попередження порушення функцій зору з дитинства лише набувають свого зростаючого значення. Метою дослідження стало обґрунтування вдосконаленої моделі міжсекторальної взаємодії з попередження поширення офтальмологічної патології у дітей з урахуванням необхідності реалізації акцентів на превентивності, предикативності та персоналізації медичної допомоги. Матеріалами для дослідження були результати соціологічних досліджень серед медиків, освітян, аналітичні матеріали, узагальнюючі рекомендації ВООЗ щодо медико-соціальних аспектів виникнення порушень зорових функцій у дітей різного віку, їхніх можливостей впливу на формування якості життя та здатність соціалізуватися в майбутньому підлітковому і дорослому віці. Методи дослідження включали: системний підхід та системний аналіз, аналітико-синтетичний, структурний аналіз, соціологічні дослідження, SWOT-аналіз та графічне моделювання. За результатами проведеного дослідження обґрунтовано пропозиції щодо вдосконалення організації надання медико-профілактичної допомоги дітям з урахуванням результатів SWOT-аналізу роботи вітчизняної офтальмологічної служби, вивчення ставлення медиків та освітян до проблеми збереження зорового зору з дитинства. Виявлена готовність і освітян, і медиків активно долучатися до профілактичних програм за умови поповнення своїх знань та навичок упровадження сучасних медико-профілактичних стратегій із комбінацією превентивного, предиктивного, персоналізованого підходу до попередження поширення офтальмологічних хвороб серед дітей. Аналіз особливостей та умов функціонування галузі охорони здоров'я у цілому та офтальмологічної служби зокрема дав змогу обґрунтувати вдосконалену модель міжсекторальної взаємодії з попередження поширення офтальмологічної патології у дітей. Її інноваційними елементами стали: функціонально-організаційна інтеграція приватного і державного секторів охорони здоров'я, освітніх закладів різної форми власності навколо реалізації завдань формування офтальмологічного здоров'я дітей; застосування диференційованого підходу під час організації профілактичних діагностичних обстежень та подальшого нагляду за формуванням функцій зору у дітей різного віку; реалізація медико-профілактичного офтальмологічного втручання у дітей із запровадженням превентивного, предиктивного, персоналізованого підходу.

Ключові слова: організація медичної допомоги, офтальмологічна патологія, діти.

Вступ. Результати проведеного нами наукового дослідження дають змогу переконливо стверджувати, що зростаючі тенденції до «постаріння» населення планети, урбанізації, диджиталізації зі стрімким поширенням онлайн-навчання, роботи, спілкування висувають підвищені вимоги до функціонування зорового аналізатора починаючи з дитячого віку. Зміна способу життя, а також стереотипів зорового навантаження спричиняють зростаючий тиск чинників ризику на зростаючу поширеність розладів зору в дитячому віці, які потребують профілактики, своєчасної діагностики, корекції та лікування [3–5; 7; 8; 11; 15].

Саме профілактика, заходи якої не знайшли потрібного поширення останнім часом, потребує посилення та вдосконалення. Стосовно офтальмології та дитячої офтальмології науково

обґрунтована доцільність акцентів на профілактиці залишається лише на етапі окремих ініціатив [6; 9; 16]. Спеціалісти-офтальмологи прагнуть надавати якісну офтальмологічну допомогу пацієнтам, займаючись корекцією, лікуванням, реабілітацією прооперованих пацієнтів. Первинна медична допомога, до компетенцій якої входять турбота про «здоров'я здорових», заходи профілактики, у силу різних причин мало акцентує увагу на превенції здорового зору. Вітчизняна система громадського здоров'я знаходиться на початку свого формування, а тому не спроможна повною мірою в регіональному аспекті охопити і вирішити проблеми попередження поширення неінфекційних хвороб, зокрема класу хвороб ока та його додаткового апарату [1; 5; 10; 14]. Відсутні також і державні скринінгові програми, що значно зменшує ймовірність виявлення офтальмологічної патології або інших порушень зорових функцій на ранніх стадіях [2; 12–14]. У таких умовах альтернативою залишається лише свідоме звернення з метою проведення (за власний кошт) профілактичного діагностичного обстеження пацієнтів (дітей за ініціативи їхніх батьків) за відсутності ознак хвороби, що досить складно на практиці без відповідної інформаційної та медико-організаційної підтримки населення різних вікових категорій. Актуальності набуває науковий пошук можливостей щодо вдосконалення організації надання офтальмологічної медико-профілактичної допомоги дітям з акцентом на її превентивності, предикативності та персоналізації.

Метою дослідження є обґрунтування удосконаленої моделі міжсекторальної взаємодії з попередження поширення офтальмологічної патології у дітей з урахуванням необхідності реалізації акцентів на превентивності, предикативності та персоналізації медичної допомоги дітям.

Матеріали та методи. Матеріалами для дослідження стали результати соціологічних досліджень серед медиків (опитано 504 сімейні лікарі та сімейні педіатри) та освітян (опитано 6 215 викладачів, учителів шкіл та ліцеїв), які щоденно працюють із дітьми різного віку, сучасні аналітичні матеріали, узагальнюючі рекомендації ВООЗ щодо медико-соціальних аспектів виникнення порушень зорових функцій у дітей різного віку, їхніх можливостей впливу на формування якості життя та здатності соціалізуватися в майбутньому підлітковому і дорослому віці. Методи дослідження включали: системний підхід та системний аналіз, аналітико-синтетичний, структурний аналіз, соціологічні дослідження, SWOT-аналіз та графічне моделювання.

Результати дослідження. Обґрунтування пропозицій щодо вдосконалення надання медико-профілактичної допомоги дітям із порушенням функцій зору передбачало глибокий аналіз, вивчення сучасних міжнародних стратегій та рекомендацій та ініціатив ВООЗ, Програми VISION 2020, Цілей сталого розвитку ПРООН до 2030 р., Концепції ВООЗ «Основні складові системи охорони здоров'я», а також досвід різних країн світу щодо означеного питання. Водночас проведено SWOT-аналіз структури та особливостей роботи вітчизняної офтальмологічної служби, вивчено ставлення лікарів первинного контакту та освітян до проблеми збереження зору з дитинства, вивчено їхню готовність долучатися до комплексних профілактичних ініціатив.

Так, у ході дослідження була виявлена готовність респондентів (і сімейних лікарів, і освітян) посилювати профілактичний вектор надання медико-профілактичної допомоги дітям. Значна кількість учителів знайома з чинниками ризику виникнення хвороб ока та його додаткового апарату в дитячому віці, а тому свідомо віддає перевагу та заохочує школярів до активних ігор на свіжому повітрі ($94,16 \pm 0,30\%$), інформує дітей про небезпеку виникнення хвороб і травм ока ($94,92 \pm 0,28\%$). Більшість учителів зазначила, що, на їхню думку, працівник середньої школи повинен володіти знаннями про ранні ознаки, прояви порушень зорових функцій у дітей ($90,46 \pm 0,37\%$), та високо оцінила свої знання про гігієнічні норми зорового навантаження в дитячому віці ($86,39 \pm 0,43\%$). Незважаючи на те що $71,70 \pm 0,57\%$ учителів середньої школи відзначили, що потребують інформаційної підтримки з питань профілактики чинників ризику, виявлення ознак та симптомів офтальмологічної патології серед дітей шкіль-

ного віку, більшість із них ($97,80 \pm 0,19\%$) готова активно долучатися до системних заходів зі збереження зору з дитинства.

Більшість сімейних лікарів та сімейних педіатрів також знайома з гігієнічними нормами зорового навантаження в дитячому віці ($79,37 \pm 1,80\%$), інформована про чинники ризику порушень зору у дітей ($95,63 \pm 0,91\%$) та регулярно інформує про них своїх пацієнтів ($92,06 \pm 1,20\%$), визнаючи профілактичну роботу основною у своїй повсякденній діяльності ($92,86 \pm 1,15\%$). Для формування «здорових звичок» більшість лікарів ($95,63 \pm 0,91\%$) рекомендує дотримуватися раціонального режиму зорових навантажень протягом дня. Сімейні лікарі та сімейні педіатри інформовані про негативний вплив на виникнення патології ока в дитячому віці таких чинників, як: погане освітлення ($98,81 \pm 0,48\%$); читання лежачи ($92,46 \pm 1,18\%$); читання в транспорті ($97,22 \pm 0,73\%$); недостатня тривалість нічного сну ($84,13 \pm 1,63\%$); характер харчування ($84,13 \pm 1,63\%$). Найчастіше у своїй практичній діяльності сімейні лікарі стикаються з такими захворюваннями класу хвороб ока та його придаткового апарату, як: запальні захворювання поверхні ока (кон'юнктивіти) – у $38,1 \pm 2,16\%$; близорукість (міопія) – у $30,95 \pm 2,06\%$; астигматизм – у $10,32 \pm 1,36\%$; косоокість – у $6,35 \pm 1,09\%$; алергічні захворювання очей – у $7,14 \pm 1,15\%$; синдром «сухого ока» – у $7,14 \pm 1,15\%$. Більшість сімейних лікарів, сімейних педіатрів знайомі та виявляють ранні ознаки порушення функцій зору в дитячому віці, серед яких: сповільнення читання і письма ($84,13 \pm 1,63\%$); невпевненості рухів під час малювання ($87,70 \pm 1,46\%$); поява у дитини головного болю, особливо за тривалого зорового навантаження ($98,41 \pm 0,56\%$); звичка наблизитися для кращої деталізації зображення ($96,43 \pm 0,83\%$); звичка «горбитися», імовірна поява викривлення або порушення постави ($81,75 \pm 1,72\%$); можливе зниження успішності через неможливість чіткого копіювання з дошки ($85,32 \pm 1,58\%$); скарги на почервоніння ($90,08 \pm 1,33\%$), сухість очей або, навпаки, сльозоточивість ($92,06 \pm 1,20\%$), мруження ($96,83 \pm 0,78\%$), швидка втома під час зорового навантаження зблизька в школі або під час виконання домашніх завдань ($94,84 \pm 0,99\%$).

Більшість опитаних підтримала думку про доцільність регулярної перевірки зору ($75,40 \pm 1,92\%$) у дітей, зокрема за підтримку запровадження державної профілактичної програми зі збереження зору з дитинства в Україні висловилися абсолютна більшість опитаних лікарів ($98,41 \pm 0,56\%$). Водночас аналіз чинної нормативно-правової бази довів, що сімейні лікарі, сімейні педіатри додатково до своїх рутинних компетенцій мають відповідати за інформаційну підтримку, проведення санітарно-виховної роботи серед школярів, батьків, своєчасну організацію та контроль результатів консультування пацієнтів за наявності ознак і чинників ризику виникнення офтальмологічної патології.

Застосований метод SWOT-аналізу (аналіз сильних (S) та слабких (W) сторін) діяльності вітчизняної офтальмологічної служби виявив позитивні результати залучення мережі офтальмологічних закладів, відділень та кабінетів закладів охорони здоров'я різних форм власності для досягнення мети збереження офтальмологічного здоров'я дітей в Україні, навіть під впливом мінливих чинників впливу зовнішнього середовища та зовнішніх загроз на її функціонування. Так, сильними сторонами (Strengths) вітчизняної офтальмологічної служби залишаються її цінний кадровий потенціал, наявність кваліфікованих офтальмологів та дитячих офтальмологів, які надають офтальмологічну допомогу дітям в амбулаторно-поліклінічних умовах за зростаючого соціального значення амбулаторної офтальмологічної допомоги як виду спеціалізованої медичної допомоги дітям різного віку. За таких умов зберігається доступність послуг дитячого офтальмолога для всіх верств населення та безоплатність профілактичних діагностичних офтальмологічних послуг для пацієнта під час обстеження сімейним лікарем або дитячим офтальмологом за його направленням. Реалії функціонування амбулаторно-поліклінічної ланки спеціалізованої офтальмологічної допомоги дітям демонструють активну участь означених закладів охорони здоров'я в сучасних процесах реформування з фінансуванням за

надану медичну послугу за пакетами від НСЗУ, а також наявний накопичений значний досвід організації консультативно-діагностичної, профілактичної офтальмологічної допомоги дітям різного віку з дотриманням визначеної медико-технологічними документами наступності надання медико-профілактичної офтальмологічної допомоги дітям в амбулаторно-поліклінічних та стаціонарних умовах.

Слабкими сторонами (Weaknesses) організації надання офтальмологічної допомоги дітям залишаються проблеми, пов'язані зі скороченням чисельності офтальмологічних кабінетів та кадрового забезпечення дитячої офтальмологічної служби, незадовільним станом матеріально-технічної бази для надання консультативно-діагностичної, профілактичної допомоги дітям різного віку. Потребує організаційного вдосконалення невідповідність фактичного фінансування плановим його цифрам, а також низьким залишається рівень оплати праці медичного персоналу, який залучений до надання профілактичних діагностичних офтальмологічних послуг дітям різного віку в комунальних закладах охорони здоров'я. Потребує удосконалення система мотиваційної підтримки медичного персоналу для активної їхньої участі у профілактичних програмах зі збереження зору з дитинства. Відсутність системних заходів міжсекторальної взаємодії з попередження порушення функцій зору в дитячому віці, слабка конкурентоспроможність послуг дитячого офтальмолога, тривалий термін очікування отримання безкоштовної послуги дитячого офтальмолога після направлення до нього сімейним лікарем залишаються болючими питаннями, які потребують першочергового вирішення для подальшого налагодження тісної взаємодії сімейного лікаря та дитячого офтальмолога для реалізації стратегії попередження офтальмологічної патології та виникнення розладів зору в дитячому віці.

Проведений SWOT-аналіз, окрім сприятливих можливостей, виявив і загрози (Threats), серед яких передусім слід згадати про період воєнної агресії проти нашої країни, економічний стан у державі уцілому, низькі показники ВВП, потреби у відновленні зруйнованої інфраструктури, у тому числі закладів охорони здоров'я державної і приватної форм власності, їхніх амбулаторно-поліклінічних структурних підрозділів, загрози зменшення видатків із державного бюджету на фінансування медичної галузі, недосконалість із позицій сучасності діагностичного обладнання амбулаторно-поліклінічної офтальмологічної служби в комунальних закладах охорони здоров'я. Ситуацію ускладнюють критично низька культура населення з питань профілактики і збереження офтальмологічного здоров'я та низька поінформованість населення про чинники ризику розвитку порушень зору у дітей, потреба у перегляді нормативів тривалості зорового навантаження дітей різного віку, гігієнічних норм зорового навантаження в умовах дистанційного навчання та під час роботи з гаджетами.

Водночас обнадійливими перевагами, або можливостями (Opportunities), залишаються: виявлена готовність сімейних лікарів оволодівати навичками та знаннями про сучасні діагностичні, медико-профілактичні технології в дитячій офтальмології; наявність у компетенції сімейного лікаря методик базового медико-профілактичного обстеження дітей різного віку з визначенням гостроти зору, виявленням скарг на порушення співдружних рухів очей, виявлення чинників ризику розвитку патології зорового аналізатора; виявлена готовність сімейних лікарів брати участь у міжсекторальних програмах із попередження порушень функцій зору у дітей; виявлене бажання батьків дітей перекласти відповідальність за формування здорових зорових функцій власних дітей на медиків та освітян, які щодня контактують із ними; відсутність законодавчих бар'єрів для взаємодії держави і приватних закладів охорони здоров'я в рамках реалізації системного програмного міжсекторального підходу з метою збереження здоровими зорових функцій дітей різного віку.

В умовах продовження процесів реструктуризації системи охорони здоров'я, зі зростанням кількості центрів первинної медичної допомоги (ПМД), сімейних амбулаторій, які переходять із державних закладів охорони здоров'я у комунальні неприбуткові підприємства, зростає

кількість закладів, які, маючи відокремлене майно, можуть здійснювати самостійну господарську некомерційну діяльність згідно з прийнятим статутом. В умовах сформованого дефіциту доступності медико-профілактичних послуг необхідно розглянути можливість застосування міжсекторального підходу та співробітництва для об'єднання спільних зусиль щодо формування офтальмологічного здоров'я з дитинства. Розроблена управлінська модель системи міжсекторальної взаємодії зі збереження офтальмологічного здоров'я дітей в Україні представлена на рис. 1.

Основним елементом удосконаленої моделі має стати дитина з її індивідуальними особливостями звичок та стереотипу зорового навантаження, потребами у тривалості зорового сприйняття залежно від тривалості онлайн-занять, складності навчального процесу. Суб'єктами управління на державному рівні визначено: ВРУ, КМУ, МОЗ України, МОН України, НСЗУ, Центр громадського здоров'я. На регіональному рівні: регіональні органи виконавчої влади; Департамент освіти та охорони здоров'я ОДА; об'єднані територіальні громади; регіональні Центри громадського здоров'я; адміністрації, головні лікарі освітніх, медичних, культурних закладів різної форми власності, які працюють із дітьми. До об'єктів управління віднесено дитячі офтальмологічні стаціонари, а також офтальмологічні відділення та заклади охорони здоров'я (включаючи сімейні амбулаторії та Центри первинної медичної допомоги), які надають офтальмологічні профілактичні діагностичні послуги дітям з відповідним кадровим, матеріально-технічним потенціалом. Їх взаємодія у рамках чинної нормативно-правової бази та з урахуванням відповідного організаційно-методичного, інформаційно-методичного, фінансового, кадрового та матеріально-технічного забезпечення включає упровадження сучасних медико-організаційних технологій, розроблення норм зорового навантаження під час забезпечення он-лайн та оф-лайн освітнього процесу дітей різного віку, забезпечення інформаційно-комунікаційної взаємодії та професійного спілкування освітян, медиків та цільових груп населення з організації надання профілактично-діагностичних офтальмологічних послуг дітям різного віку. Координація, контроль та оцінка передбачені як елементи науково-освітнього супроводу, формування інформаційної бази для прийняття зважених управлінських рішень на різних рівнях.

Поєднання системного і міжсекторального підходів до реалізації заходів первинної профілактики та збереження офтальмологічного здоров'я з дитинства передусім зорієнтоване на співпрацю медиків і освітян, сімейних лікарів та(або) сімейних педіатрів, дитячих офтальмологів та середнього медичного персоналу в запровадженні сучасних регулярних медико-профілактичних технологій, виявлення чинників ризику та ведення ефективного нагляду за формуванням зорових функцій у дітей різного віку. Зокрема, на рис. 1 представлено вдосконалені функціонально-організаційні засади взаємодії, які на практиці були реалізовані через створення медико-інформаційного простору з узагальненням, аналізом отриманої медико-статистичної інформації.

У складних українських реаліях зі значним дефіцитом фінансування бюджетної сфери, зокрема медико-профілактичних послуг в охороні здоров'я дитячого населення, необхідно застосовувати вдосконалені і нові підходи та ініціативи міжсекторальної взаємодії. Питання пошуку інвестицій для модернізації матеріально-технічного забезпечення амбулаторної офтальмологічної служби сучасним лікувально-діагностичним обладнанням залишається відкритим. Застосування багатоканального фінансування із залученням коштів від Національної служби здоров'я України, органів регіональної влади та об'єднаних територіальних громад у перспективі дасть змогу перейти в перспективі до інвестування в профілактику та своєчасне виявлення офтальмологічної патології на ранніх стадіях, що підвищить прогнозу ефективність використання бюджетних коштів на охорону здоров'я. Реалізації медико-профілактичних стратегій у сучасних умовах дефіциту бюджетного фінансування сприятиме залучення приватного медичного сектору, зокрема приватного оптичного сегменту.

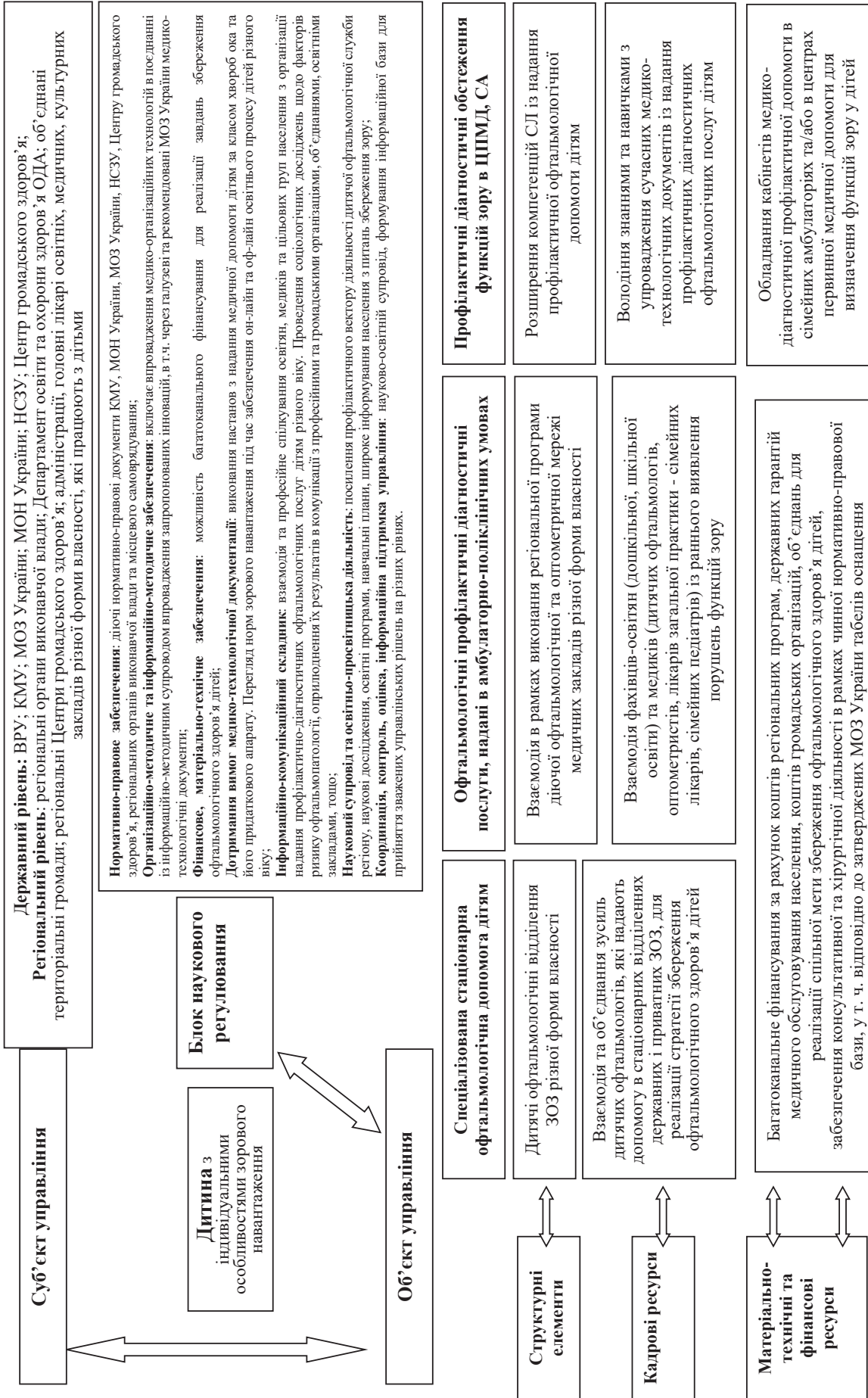


Рис. 1. Управлінська модель системи міжсекторальної взаємодії зі збереження офтальмологічного здоров'я дітей в Україні

Дискусія. Медико-соціальне обґрунтування та розроблення удосконаленої функціонально-організаційної моделі системи міжсекторальної взаємодії задля збереження офтальмологічного здоров'я дітей залишається актуальним для України як країни Європейського регіону. Так, у дослідженнях Т. Пересипкіної [14] обґрунтовано створення системи медичного супроводу формування здоров'я у дітей під час навчання з урахуванням особливостей сучасних програм та обсягів навчального процесу. Зростає кількість наукових досліджень із вивчення можливостей потенційного впливу порушень зорових функцій у дітей на формування компонентів якості життя та здатності соціалізуватися в майбутньому підлітковому і дорослому віці [3; 6; 8]. Так, було доведено, що діти з порушенням функцій зору не схильні до активних фізичних тренувань та віддають перевагу розміреному способу життя. Діти, які своєчасно не дотримувалися лікувальних призначень та не мали оптичної корекції, відчувають складності під час спілкування з однолітками, у процесі набуття практичних професійних навичок, особливо якщо вони пов'язані з чіткістю зображення на далекій відстані. Такі результати значною мірою перекликаються та додатково аргументують пошук оновлених стратегій, зокрема щодо необхідності організаційного вдосконалення профілактичного підходу до попередження порушення та збереження функцій зору у дітей. Вітчизняні реалії спонукають і до розроблення заходів із удосконалення функціонально-організаційних складників доступності дитячої офтальмологічної допомоги, а також пошуку інвестицій для осучаснення матеріально-технічного та кадрового забезпечення медико-профілактичної офтальмологічної допомоги дітям. Запропонований нами міжсекторальний підхід до вдосконалення діагностики порушень зору у дітей виявився ефективним, що дає змогу рекомендувати продовжувати його впровадження в різних регіонах України.

Висновки. У роботі представлено результати наукового обґрунтування удосконаленої моделі міжсекторальної взаємодії з попередження поширення офтальмологічної патології у дітей з урахуванням необхідності реалізації акцентів на превентивності, предикативності та персоналізації медичної допомоги. Її обґрунтуванню передували SWOT-аналіз діяльності вітчизняної офтальмологічної служби та вивчення ставлення лікарів первинного контакту (сімейних лікарів та сімейних педіатрів), освітян до проблеми збереження зору з дитинства з вивченням їхньої готовності долучитися до комплексних профілактичних ініціатив.

Обґрунтована модель урахувала необхідність удосконалення функціонально-організаційних складників доступності дитячої офтальмологічної допомоги, матеріально-технічного, кадрового забезпечення підвищення ефективності медико-профілактичної офтальмологічної допомоги дітям, а також ефективність залучення міжсекторальних ініціатив під час оптимізації діагностики порушень зору у дітей. Серед інноваційних елементів обґрунтованої удосконаленої функціонально-організаційної моделі, які апробовані на практиці, були: запровадження превентивного, предиктивного, персоналізованого підходу під час реалізації медико-профілактичного офтальмологічного втручання у дітей; функціонально-організаційна інтеграція приватного і державного секторів охорони здоров'я, освітніх закладів різної форми власності навколо реалізації завдань формування офтальмологічного здоров'я дітей; застосування диференційованого підходу до організації профілактичних діагностичних обстежень та подальшого нагляду за формуванням функцій зору у дітей різного віку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Afarid M, Molavi Vardanjani H, Mahdaviyazad H, Alamolhoda M, Farahangiz S. Visual Impairment Prevalence, Causes, and Role of Healthcare Access: A Systematic Review and Meta-Analysis in Iran. *J Ophthalmol*. 2020. No 23. P. 4710328. doi: 10.1155/2020/4710328. PMID: 33489330; PMCID: PMC7803184.
2. Atowa UC, Wajuihian SO, Hansraj R. A review of paediatric vision screening protocols and guidelines. *Int J Ophthalmol* 2019. No 12(7). P. 1194–1201.

3. Bathelt J, de Haan M, Dale NJ. Adaptive behaviour and quality of life in school-age children with congenital visual disorders and different levels of visual impairment. *Res Dev Disabil*. 2019. No 85. P.154–162. doi: 10.1016/j.ridd.2018. 12.003. PMID: 30557846.
4. Budisavljevic S, Arnarsson A, Hamrik Z, Roberts C, Godeau E, Molcho M, et al. Improving Adolescent Health: Translating Health Behaviour in School-aged Children Evidence Into Policy. *J Adolesc Heal*. 2020. Vol. 66(6). P. S9–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.03.010>.
5. Burton MJ, Ramke J, Marques AP, Bourne RRA, Congdon N, Jones I, Ah Tong BAM, Arunga S, Bachani D, Bascaran C, Bastawrous A, Blanchet K, Braithwaite T, Buchan JC, Cairns J, Cama A, Chagunda M, Chuluunkhuu C, Cooper A, Crofts-Lawrence J, Dean WH, Denniston AK, Ehrlich JR, Emerson PM, Evans JR, Frick KD, Friedman DS, Furtado JM, Gichangi MM, Gichuhi S, Gilbert SS, Gurung R, Habtamu E, Holland P, Jonas JB, Keane PA, Keay L, Khanna RC, Khaw PT, Kuper H, Kyari F, Lansingh VC, Mactaggart I, Mafwiri MM, Mathenge W, McCormick I, Morjaria P, Mowatt L, Muirhead D, Murthy GVS, Mwangi N, Patel DB, Peto T, Qureshi BM, Salomão SR, Sarah V, Shilio BR, Solomon AW, Swenor BK, Taylor HR, Wang N, Webson A, West SK, Wong TY, Wormald R, Yasmin S, Yusufu M, Silva JC, Resnikoff S, Ravilla T, Gilbert CE, Foster A, Faal HB. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Health*. 2021. Vol. 9(4). P.e489–e551. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30488-5.
6. Constant A., Boulic G., Lommez A., Chaillou R., Guy-Grand B., Raffin S. Locally implemented prevention programs may reverse weight trajectories in half of children with overweight/obesity amid low child-staff ratios: results from a quasi-experimental study in France. *BMC Public Health*. 2020. Vol. 20 (1). P. 941. doi: 10.1186/s12889-020-09080-y.
7. De Bock F, Bosle C, Graef C, Oepen J, Philippi H, Urschitz MS. Measuring social participation in children with chronic health conditions: validation and reference values of the child and adolescent scale of participation (CASP) in the German context. *BMC Pediatr*. 2019. Apr 24;19(1). P.125. doi: 10.1186/s12887-019-1495-6. PMID: 31018847; PMCID: PMC6482577.
8. Elsmann EBM, Koel M, van Nispen RMA, van Rens GHMB. Quality of life and participation of children with visual impairment: comparison with population reference scores. *Invest Ophthalmol Vis. Sci*. 2021. Jun 1; 62(7). P. 14. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.7.14>.
9. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021 Feb;9(2). P. e144–e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
10. Ghasemi Fard F, Mirzaie H, Hosseini SA, Riazi A, Ebadi A. Vision-related tasks in children with visual impairment: a multi-method study. *Front Psychol*. 2023 Jul 13;14. P.1180669. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1180669.
11. Guerrero MD, Barnes JD, Chaput JP, Tremblay MS. Screen time and problem behaviors in children: exploring the mediating role of sleep duration. *International Journal Of Behavioral Nutrition And Physical Activity*. 2019. Vol. 16 (1). P. 105. doi: 10.1186/s12966-019-0862-x.
12. Löfstedt P, García-Moya I, Corell M, Paniagua C, Samdal O, Välimaa R, et al. School Satisfaction and School Pressure in the WHO European Region and North America: An Analysis of Time Trends (2002–2018) and Patterns of Co-occurrence in 32 Countries. *J Adolesc Heal*. 2020. N.66(6). P. S59–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.03.007> 408.
13. Metwally AM, El-Sonbaty MM, El Etreby LA, Salah El-Din EM, Abdel Hamid N, Hussien HA, Hassanin AM, Monir ZM. Impact of National Egyptian school feeding program on growth, development, and school achievement of school children. *World J Pediatr*. 2020. N.16(4). P.393–400. doi: 10.1007/s12519-020-00342-8.
14. Peresyphkina T. Ways to improve the system of medical providing of pupils in Ukraine. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020. N. 73(10). P. 2261–2264.
15. Pirindhavellie GP, Yong AC, Mashige KP, Naidoo KS, Chan VF. The impact of spectacle correction on the well-being of children with vision impairment due to uncorrected refractive error: a systematic review. *BMC Public Health*. 2023 Aug 18;23(1):1575. doi: 10.1186/s12889-023-16484-z. PMID: 37596579; PMCID: PMC10436410.

16. UN General Assembly. Resolution adopted by the General Assembly on 23 July 2021. 75/310. Vision for Everyone: accelerating action to achieve the Sustainable Development Goals. July 26, 2021. <https://undocs.org/en/A/RES/75/310> (accessed Sept 1, 2021).

REFERENCES

1. Afarid, M., Molavi, Vardanjani, H., Mahdaviazad, H., Alamolhoda, M., & Farahangiz S. (2020). Visual Impairment Prevalence, Causes, and Role of Healthcare Access: A Systematic Review and Meta-Analysis in Iran. *J Ophthalmol.*, 23, 4710328. doi: 10.1155/2020/4710328.
2. Atowa, UC., Wajuihian, SO., & Hansraj, R. (2019). A review of paediatric vision screening protocols and guidelines. *Int J Ophthalmol.*, 12(7), 1194–1201.
3. Bathelt, J., de Haan M., & Dale NJ., (2019). Adaptive behaviour and quality of life in school-age children with congenital visual disorders and different levels of visual impairment. *Res Dev Disabil.*, 85, 154–162. doi: 10.1016/j.ridd.2018.12.003.
4. Budisavljevic, S., Arnarsson, A., Hamrik, Z., Roberts, C., Godeau, E., Molcho, M., et al. (2020). Improving Adolescent Health: Translating Health Behaviour in School-aged Children Evidence Into Policy. *J Adolesc Heal.*, 66(6), S9–11.
5. Burton, MJ., Ramke, J., Marques, AP., Bourne, RRA., Congdon, N., Jones, I., Ah Tong BAM, Arunga, S., Bachani, C., Bastawrous, A., Blanchet, K., Braithwaite, T., Buchan, JC., Cairns, J., Cama, A., Chagunda, M., Chuluunkhuu, A., Crofts-Lawrence J., Dean, WH., Denniston, AK., Ehrlich, JR., Emerson, PM., Evans, DS., Furtado, JM., Gichangi, MM., Gichuhi, S., Gilbert, SS., Gurung, R., Habtamu, E., Holland, P., Jonas, JB., Keane, PA., Keay, RC., Khaw, PT., Kuper, H., Kyari, F., Lansingh, VC., Mactaggart, I., Mafwiri, W., McCormick, I., Morjaria, P., Mowatt, L., Muirhead, D., Murthy, GVS., Mwangi, DB., Peto, T., Qureshi, BM., Salomão, SR., Sarah, V., Shilio, BR., Solomon, AW., Swenor, BK., Taylor, HR., Wang, N., Webson, A., West, SK., Wong, TY., Wormald, R., Yasmin, S., Yusufu, M., Silva, JC., Resnikoff, S., Ravilla, T., Gilbert., CE., Foster, A., Faal, HB. (2021). The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Health.*, 9(4), e489–e551. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30488-5.
6. Constant, A., Boulic, G., Lommez, A., Chaillou, R., Guy-Grand, B., & Raffin, S. (2020). Locally implemented prevention programs may reverse weight trajectories in half of children with overweight/obesity amid low child-staff ratios: results from a quasi-experimental study in France. *BMC Public Health*, 20 (1), 941. doi: 10.1186/s12889-020-09080-y.
7. De Bock F, Bosle, C, Graef, C, Oepen, J, Philippi, H, & Urschitz, MS. (2019). Measuring social participation in children with chronic health conditions: validation and reference values of the child and adolescent scale of participation (CASP) in the German context. *BMC Pediatr.*, 24;19(1), 125. doi: 10.1186/s12887-019-1495-6.
8. Elsmann, EBM, Koel, M, van Nispen, RMA, & van Rens GHMB. (2021). Quality of life and participation of children with visual impairment: comparison with population reference scores. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.*, 1;62(7), 14. doi.org/10.1167/iovs.62.7.14.
9. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. (2021). Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health.*, 9(2), e144–e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
10. Ghasemi Fard F., Mirzaie, H, Hosseini, SA, Riazi, A, & Ebadi, A. (2023). Vision-related tasks in children with visual impairment: a multi-method study. *Front Psychol.*, 13;14, 1180669. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1180669.
11. Guerrero, M.D., Barnes, J.D., Chaput, J.P., & Tremblay, M.S. (2019). Screen time and problem behaviors in children: exploring the mediating role of sleep duration. *International Journal Of Behavioral Nutrition And Physical Activity*, 1, 16(1), 105. doi: 10.1186/s12966-019-0862-x.
12. Löfstedt, P, García-Moya, I., Corell, M., Paniagua, C., Samdal, O., Välimaa, R., et al. (2020). School Satisfaction and School Pressure in the WHO European Region and North America: An Analysis of Time Trends (2002–2018) and Patterns of Co-occurrence in 32 Countries. *J Adolesc Heal.*, 66(6), S59–69.

13. Metwally, AM., El-Sonbaty, MM., El Etreby, LA., Salah, El-Din EM, Abdel Hamid, N., Hussien, HA., Hassanin, AM., & Monir, ZM. (2020). Impact of National Egyptian school feeding program on growth, development, and school achievement of school children. *World J Pediatr.*, 16(4), 393–400. doi: 10.1007/s12519-020-00342-8.
14. Peresyphkina, T. (2020). Ways to improve the system of medical providing of pupils in Ukraine. *Wiadomosci Lekarskie*, 73(10), 2261–2264.
15. Pirindhavellie, GP., Yong, AC., Mashige, KP., Naidoo, KS, & Chan, VF. (2023). The impact of spectacle correction on the well-being of children with vision impairment due to uncorrected refractive error: a systematic review. *BMC Public Health*, 18;23(1), 1575. doi: 10.1186/s12889-023-16484-z.
16. UN General Assembly. (2021). Resolution adopted by the General Assembly on 23 July 2021. 75/310. Vision for Everyone: accelerating action to achieve the Sustainable Development Goals. July 26, <https://undocs.org/en/A/RES/75/310> (accessed Sept 1, 2021).

COMBINATION OF PREVENTIVE, PREDICTIVE, PERSONALIZED APPROACH TO PREVENTING THE SPREAD OF OPHTHALMIC DISEASES AMONG CHILDREN IN UKRAINE

Medvedovska N.V., Denysiuk L.I.

Abstract. Modern features changes in the lifestyle of the population, changes in behavioral stereotypes, including stereotypes of visual load, put forward increased requirements for the full functioning of visual analyzer. At the same time, measures to review the standards of visual load in childhood, the introduction of preventive strategies, modern diagnostic technologies for the prevention of visual impairment from childhood, are only gaining increasing importance. The purpose of our study was to substantiate the improved model of interdisciplinary interaction to prevent the spread of ophthalmic pathology in children, taking into account the need to implement emphasis on preventive, predicative and personalization of medical care. The materials for the study were the results of sociological research among doctors and educators, analytical materials, general recommendations of the WHO regarding the medical and social aspects of the occurrence of visual function disorders in children of various ages, their potential influence on the formation of the quality of life and the ability to socialize in future adolescence and adulthood. Research methods included: system approach and system analysis; analytical and synthetic; structural analysis; sociological research, SWOT analysis and graphic modeling. Based on the results of the research, proposals for improving the organization of providing medical and preventive care to children, taking into account the results of the SWOT analysis of the work of the domestic ophthalmological service, the study of the attitude of doctors and educators to the problem of preserving healthy vision from childhood, were substantiated. The readiness of both educators and doctors to actively participate in preventive programs, provided that their knowledge and skills of implementing modern medical and preventive strategies with a combination of a preventive, predictive, personalized approach to prevent the spread of ophthalmic diseases among children, have been revealed. The analysis of the peculiarities and conditions of the functioning of the health care industry, in general, and the ophthalmology service, in particular, made it possible to justify an improved model of intersectoral interaction to prevent the spread of ophthalmological pathology in children. Its innovative elements were: functional and organizational integration of the private and public sectors of health care, educational institutions of various forms of ownership around the implementation of the tasks of forming the ophthalmological health of children; application of a differentiated approach in the organization of preventive diagnostic examinations and further supervision of the formation of visual functions in children of different ages; implementation of medical and preventive ophthalmological intervention in children with the introduction of a preventive, predictive, personalized approach.

Key words: organization of medical assistance, ophthalmic pathology, children.

Медведовська Наталія Володимирівна <https://orcid.org/0000-0003-3061-6079>

Денисюк Любов Ігорівна <https://orcid.org/0000-0001-7073-7364>

Надійшла до редакції / Receiv: 20.05.2024

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-27-10>

УДК 616-082:015.8

СУМІСНА АНТИМІКРОБНА ДІЯ КОЛІСТИНУ З МЕРОПЕНЕМОМ, ФТОРХІНОЛОНАМИ ТА ТОБРАМІЦИНОМ НА ПОЛІРЕЗИСТЕНТНІ ІЗОЛЯТИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN VITRO*

Мотика О.І.¹, Мажак К.Д.¹, Кузьмінов Ю.Б.¹, Капустяк К.Є.², Слесарчук О.М.¹, Бончужна М.В.¹¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна²Інститут біології клітини НАН України, Львів, Україна

Анотація. Метою роботи було вивчити дію комбінацій колістину з меропенемом, фторхінолонами та тобраміцином на полірезистентні ізоляти *Pseudomonas aeruginosa* з використанням різних методів дослідження.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були 30 полірезистентних ізолятів *P. aeruginosa*. Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) антибіотиків та їхніх комбінацій визначали стандартним методом двократних розведень у бульйоні Мюллера – Хінтона. Активність комбінацій антибіотиків щодо *P. aeruginosa* та тип взаємодії препаратів вивчали методом шахівниці. Для двох ізолятів сумісна дія антибіотиків додатково досліджена за допомогою техніки побудови кривих часу загибелі.

Результати дослідження. Виявлено синергічний тип взаємодії комбінацій колістин+меропенем для 43,3±9,1% ізолятів, колістин+левофлоксацин – для 40,0±8,9% ізолятів, колістин+ципрофлоксацин та колістин+тобраміцин – для 36,7±8,8% та 30,0±8,4% ізолятів відповідно. Щодо решти ізолятів сумісна дія препаратів була адитивною. Випадків антагоністичної взаємодії препаратів не виявлено. Техніка побудови кривих часу загибелі була застосована щодо одного колістин-чутливого та одного колістин-резистентного ізоляту *P. aeruginosa*. Досліджено сумісну дію комбінацій колістин+ципрофлоксацин та колістин+тобраміцин. Для колістин-чутливого ізоляту синергічний тип взаємодії випробуваних антибіотиків підтверджено обома методами. Для колістин-резистентного ізоляту під час використання різних методів дослідження одержано децю відмінні дані. За результатами методу шахівниці дія комбінації антибіотиків була адитивною. Аналіз динаміки кривих загибелі виявив помірну синергічну взаємодію комбінації 0,5 МІК колістину+0,5 МІК тобраміцину.

Висновки. Виявлено синергічну активність *in vitro* комбінацій колістину з меропенемом, фторхінолонами, тобраміцином для 30,0–43,3% полірезистентних ізолятів *P. aeruginosa*. В окремих випадках під час використання різних методів визначення типу сумісної дії антибіотиків у комбінаціях отримано неспівпадаючі результати.

Ключові слова: *Pseudomonas aeruginosa*, колістин, фторхінолони, тобраміцин, синергізм антибіотиків.

Вступ. У структурі чинників, які збільшують частоту смертельних випадків чи інвалідизації пацієнтів хірургічних та реанімаційних відділень, значну частку становлять *P. aeruginosa* з множинною стійкістю до антибіотиків. Антибіотикотерапію таких пацієнтів часто проводять із застосуванням препаратів «останнього резерву», зокрема колістину. Водночас монотерапія поліміксинами інфекцій, викликаних полірезистентними збудниками, часто виявляється неуспішною, навіть у випадках, коли ізоляти були колістин-чутливими під час тестування *in vitro* [4].

Одним зі шляхів підвищення ефективності антибіотикотерапії цієї категорії хворих може бути застосування комбінацій різних препаратів, особливо якщо вони під час сумісного використання проявляють синергічний ефект. Серед найбільш перспективних комбінацій розглядають поєднання колістину з карбапенемами. Однак в опублікованих результатах досліджень спостерігаються розбіжності щодо частоти доведених випадків синергічного типу взаємодії антибіотиків у таких комбінаціях [3; 5]. Повідомляють про помітний синергічний ефект щодо *P. aeruginosa* в комбінації з аміноглікозидами, захищеними цефалоспоринами [7; 8; 10].

У дослідженнях *in vitro* показано ефективність поєднання колістину з іншими антибіотиками як чинника, що перешкоджає плівкоутворенню *P. aeruginosa* та зменшує час ерадикації біоплівки (що підтверджено і для колістин-резистентних ізолятів) [1; 2; 10]. Масив даних щодо синергічної взаємодії антибіотиків щодо *P. aeruginosa* сьогодні постійно оновлюється [6; 7], однак поки що не вдається однозначно вирішити проблему розроблення найбільш ефективних схем комбінованої антибіотикотерапії.

Мета дослідження – вивчити сумісну дію комбінації колістину з меропенемом, фторхінолонами та тобраміцином щодо клінічних полірезистентних ізолятів *P. aeruginosa* з використанням різних методів.

Матеріали та методи. У дослідженні використано 30 ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*, виділених із різних зразків клінічного матеріалу (сеча, виділення з хірургічних ран, харкотиння, трахеостом), що поступив із медичних закладів м. Львова за період 2023–2024 рр. У вибірку включали ізоляти, для яких раніше була виявлена резистентність до трьох та більше груп антибактеріальних препаратів. Для контролю якості використано референс-штами *P. aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25922.

Чутливість бактерій до колістину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, тобраміцину та їхніх комбінацій визначали стандартним методом двократних розведень (макрометод) у бульйоні Мюллера – Хінтона (*BioLife*, Італія), величина інокулюму – 5×10^5 колонієутворюючих одиниць (КУО) в мл. Результат оцінювали за величиною мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) згідно з оціночними таблицями Європейського комітету з визначення чутливості до антибіотиків (EUCAST) [9]. МІК₅₀ та МІК₉₀ обраховували методом кумуляції та інтерполяції.

Наявність синергічного ефекту препаратів у комбінаціях колістин+меропенем, колістин+ципрофлоксацин, колістин+левофлоксацин, колістин+тобраміцин для всіх ізолятів *P. aeruginosa* визначали за методом шахівниці (checkerboard method) [3]. Тип взаємодії антибіотиків *in vitro* оцінювали за індексом фракціональних інгібуючих концентрацій (ІФІК), який обраховували за формулою: $\text{ІФІК} = (\text{МІК колістину в комбінації} / \text{МІК колістину}) + (\text{МІК другого антибіотика в комбінації} / \text{МІК другого антибіотика})$. Сумісну дію антибіотиків уважали синергічною, якщо ІФІК становив $\leq 0,5$; адитивною, якщо ІФІК був у межах від $> 0,5$ до < 4 і антагоністичною – при $\text{ІФІК} \geq 4$ [3].

Для двох клінічних ізолятів *P. aeruginosa* (один чутливий до колістину та один резистентний) проведено дослідження взаємодії антибіотиків за допомогою техніки кривих загибелі (time-kill curves technique) [7]. Початкова концентрація бактерій – 10^6 КУО в мл, тривалість дії препаратів та їх комбінацій – 24 год. Упродовж експерименту для визначення динаміки вмісту КУО проводили дозовані висіви з культуральної рідини на триптон-соевий агар (*GrasoBiotech*, Польща) із подальшим підрахунком колоній, що виростили, через 48 год інкубації при 37°C. Визначали дію 1 МІС колістину, 1 МІК ципрофлоксацину, 1 МІК тобраміцину, комбінацій 0,5 МІК колістину+0,5 МІК ципрофлоксацину, 0,5 МІК колістину+0,25 МІК ципрофлоксацину, 0,5 МІК колістину+0,5 МІК тобраміцину, 0,5 МІК колістину+0,25 МІК тобраміцину.

Результати досліджень піддавали статистичній обробці за загальноприйнятими методами з використанням Microsoft Office Excel 2007.

Результати дослідження. Основним критерієм формування досліджуваної вибірки ізолятів *P. aeruginosa* була резистентність до трьох та більше груп препаратів. Усі ізоляти, за даними попередніх досліджень, були стійкими до цефалоспоринів усіх генерацій, аміноглікозидів, тетрациклінів, хлорамфеніколу, 27 із 30 вибраних ізолятів були резистентними до фтохінолонів усіх генерацій, 20 – резистентними до карбапенемів, 16 – до захищених цефалоспоринів; включено два ізоляти, стійкі до колістину.

У ході даної роботи чутливість вибраних ізолятів було визначено за допомогою методу розведень у бульйоні. Інтерпретація одержаних значень МІК за критеріями EUCAST дала змогу

включити більшість вибірки (28 ізолятів) до категорії «чутливі до колістину». Для двох ізолятів підтверджено колістин-резистентність (із МІК 4,0 мг/л та 8,0 мг/л). Активність інших перевірених антибіотиків щодо вибраних ізолятів була невисокою. Значення МІК левофлоксацину та ципрофлоксацину знаходилися у широкому діапазоні значень $< 0,001$ мг/л (табл. 1).

Таблиця 1

Показники чутливості ізолятів *P. aeruginosa* до колістину, фторхінолонів та тобраміцину (n=30) (p <0,01)

Антибіотик	Межі МІК, мг/л	МІК ₅₀ , мг/л	МІК ₉₀ , мг/л	Питома вага нечутливих ізолятів (M±m), %
Колістин	0,5 - 8,0	1,0	2,0	6,7±4,6
Меропенем	1,0 - 128,0	4,0	32,0	66,7±8,6
Левовфлоксацин	0,0005 - 8,0	4,0	8,0	90,0±5,6
Ципрофлоксацин	0,0005 - 16,0	4,0	16,0	90,0±5,6
Тобраміцин	4,0 - >128,0	8,0	>128,0	100,0

Більшість ізолятів (27 з 30) була резистентною до цих антибіотиків. У вибірці була присутня значна частка (10 з 30, 33,3±8,6%) чутливих до меропенему ізолятів; однак при цьому спостерігаються великі значення МІК₅₀ та МІК₉₀ під час аналізу сукупних значень МІК вибірки. Значення МІК меропенему $\geq 16,0$ мг/л зареєстровано у 10 з 30 ізолятів (33,3±8,6% вибірки). До тобраміцину всі ізоляти проявили значну стійкість: більшість (86,7±5,6%) вибірки характеризувалася значеннями МІК $\geq 8,0$ мг/л.

Дія комбінацій колістин+меропенем, колістин+левофлоксацин, колістин+ципрофлоксацин та колістин+тобраміцин щодо 30 вибраних ізолятів була досліджена методом шахівниці. Усі комбінації антибіотиків проявили синергічну дію щодо частини досліджуваних ізолятів (табл. 2).

Для комбінації колістин+меропенем у випадках синергічної взаємодії значення ІФІК становили $<0,2 - 0,5$, для комбінації колістин+левофлоксацин $<0,2$, колістин+ципрофлоксацин $- <0,2$, колістин+тобраміцин $- 0,5$. Чіткого взаємозв'язку між значеннями МІК антибіотиків окремо та ймовірністю прояву синергічного типу дії встановити не вдалося.

Таблиця 2

Активність комбінацій колістину з іншими антибіотиками щодо клінічних ізолятів *P. aeruginosa* (n=30) (p <0,01)

Комбінація препаратів	Питома вага ізолятів (%), щодо яких комбінація діяла (M±m)		
	синергічно	адитивно	антагоністично
Колістин + меропенем	43,3±9,1	56,7±9,1	0
Колістин + левофлоксацин	40,0±8,9	60,0±8,9	0
Колістин + ципрофлоксацин	36,7±8,8	63,3±8,8	0
Колістин + тобраміцин	30,0±8,4	70,0±8,4	0

Для решти ізолятів сумісну дію антибіотиків у комбінаціях слід було охарактеризувати як адитивну (ІФІК < 4). Випадків прояву антагоністичної активності антибіотиків не спостерігали.

В опрацьованій науковій літературі дані щодо проявів синергічної дії комбінацій колістину з іншими препаратами часто суперечливі. Причиною можуть бути як особливості включених у дослідження ізолятів *P. aeruginosa*, так і вибір методу дослідження.

Було вибрано два ізоляти: один чутливий до колістину та один резистентний (з МІК колістину 1,0 та 4,0 мг/л відповідно). Додатково досліджено щодо них дію комбінацій колістин+ципрофлоксацин, колістин+тобраміцин за допомогою техніки побудови кривих часу загибелі. Щодо колістин-чутливого ізоляту *P. aeruginosa* обидві комбінації під час дослі-

дження методом шахівниці показали наявність синергічної дії колістину із ципрофлоксацином та тобраміцином (ІФІК 0,38 та 0,5 відповідно). Результати одержали повне підтвердження під час аналізу динаміки часу загибелі (рис. 1, 2).

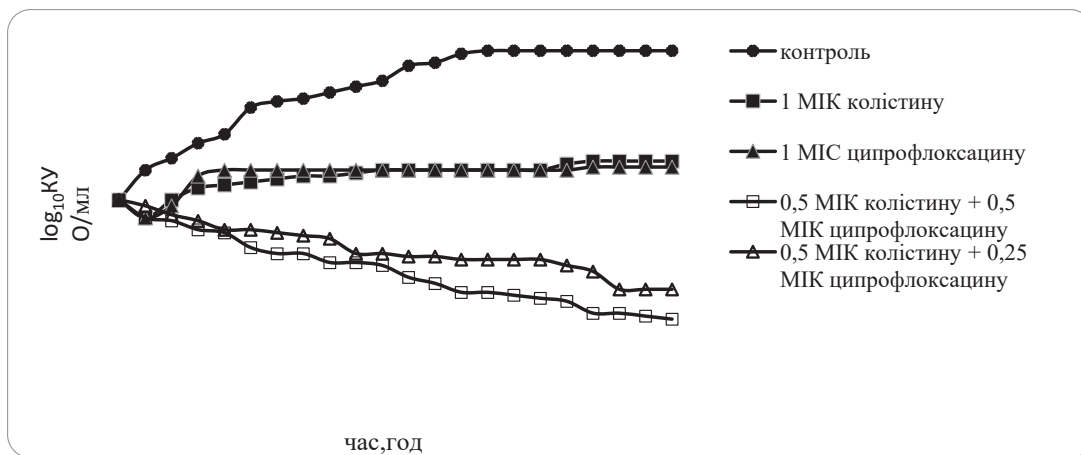


Рис. 1. Криві загибелі чутливого до колістину ізоляту *P. aeruginosa* під впливом колістину, ципрофлоксацину та комбінації цих антибіотиків

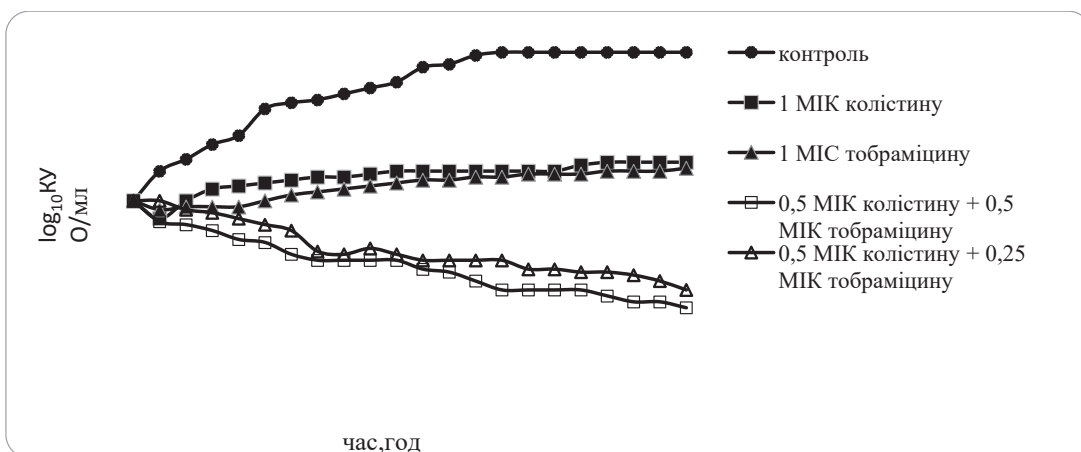


Рис. 2. Криві загибелі чутливого до колістину ізоляту *P. aeruginosa* під впливом колістину, тобраміцину та комбінації цих антибіотиків

Під час визначення часу загибелі колістин-чутливого ізоляту зниження концентрації КУО внаслідок дії всіх випробуваних комбінацій антибіотиків перевищувало $2,15 \log_{10}$ КУО/мл. Це підтверджує виражену синергічну дію препаратів [6]. Щодо колістин-резистентного ізоляту дія комбінацій антибіотиків за результатами методу шахівниці вважалась адитивною: ІФІК для комбінації колістин+ципрофлоксацин становив 1,0, для комбінації колістин+тобраміцин – 0,75. Під час використання техніки визначення часу загибелі комбінації 0,5 МІК колістину та 0,25 МІК ципрофлоксацину чи тобраміцину також виявляли адитивну дію, оскільки зниження концентрації КУО було значно меншим $2 \log_{10}$ КУО/мл (рис. 3, 4).

Для комбінації 0,5 МІК колістину+0,5 тобраміцину тип взаємодії можна було розглядати скоріше як синергічний, оскільки відбулося зниження кількості клітин на величину близько $2 \log_{10}$ КУО/мл. Отже, залежно від вибраного методу дослідження можуть спостерігатися відмінності між результатами визначення типу взаємодії колістину з іншими антибіотиками. Це слід урахувати під час формування висновків про перспективність застосування тієї чи іншої комбінації препаратів.

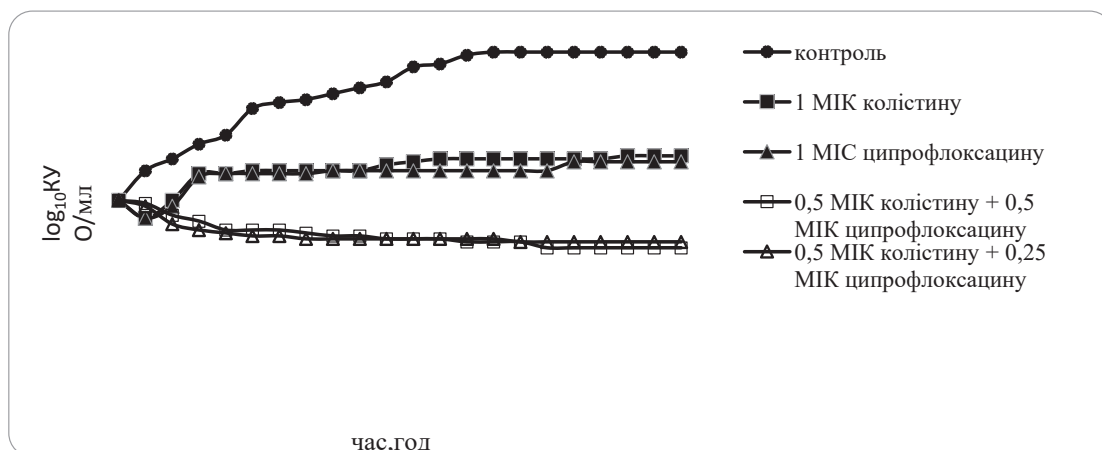


Рис. 3. Криві загибелі стійкого до колістину ізоляту *P. aeruginosa* під впливом колістину, ципрофлоксацину та комбінації цих антибіотиків

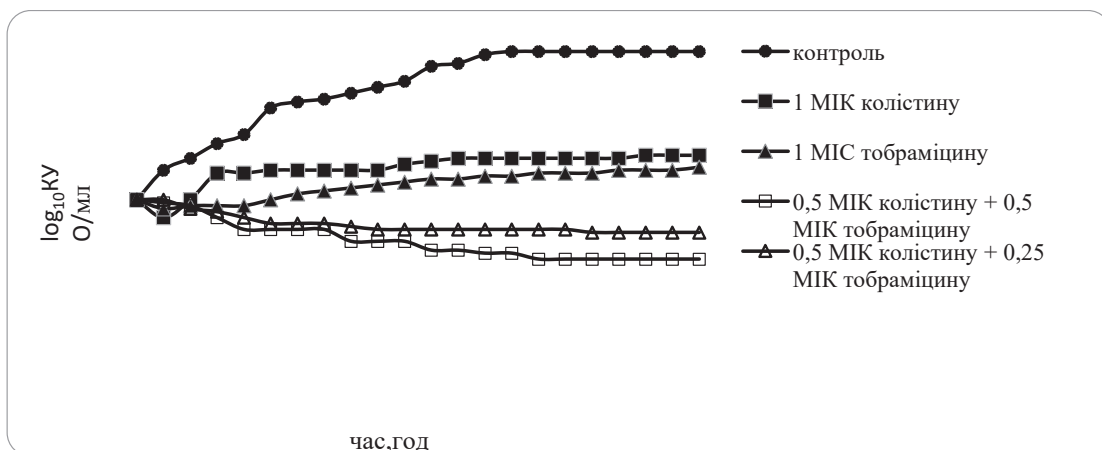


Рис. 4. Криві загибелі стійкого до колістину ізоляту *P. aeruginosa* під впливом колістину, тобраміцину та комбінації антибіотиків

За даними літератури, синергічна дія комбінації колістин+тобраміцин на *P. aeruginosa in vitro* не завжди відповідала високій ефективності *in vivo* [6]. Це ще раз свідчить про складність проблеми взаємодії між антибіотиками.

Висновки. Проведеними дослідженнями встановлено синергічну активність комбінації колістину з меропенемом, ципрофлоксацином, левофлоксацином та тобраміцином для 30,0–43,3% клінічних полірезистентних ізолятів *P. aeruginosa*.

Для колістин-чутливого ізоляту *P. aeruginosa* визначення типу сумісної дії колістину із ципрофлоксацином чи тобраміцином методами шахівниці та техніки визначення часу загибелі показало повне співпадіння результатів.

Для колістин-резистентного ізоляту *P. aeruginosa* спостерігали розбіжності у результатах дослідження сумісної дії антибіотиків різними методами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Armengol E., Kragh K.N., Tolker-Nielsen T., Sierra J.M., Higazy D., Ciofu O., Viñas M., Nøiby N. Colistin enhances rifampicin's antimicrobial action in colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023. Vol 67(4). doi: 10.1128/aac.01641-22.
2. Badawy M.S.E.M., Elkhatib W.F., Shebl R.I. 2023. Mathematical pharmacodynamic modeling for antimicrobial assessment of ceftazidime/colistin versus gentamicin/meropenem combinations

against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. Vol 22(1):53. doi: 10.1186/s12941-023-00597-9.

3. Gunalan A., Sarumathi D., Sastry A.S., Ramanathan V., Rajaa S., Sistla S. Effect of combined colistin and meropenem against meropenem resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* by checkerboard method: A cross sectional analytical study. *Indian J. Pharmacol*. 2021. Vol 53(3), p. 207–212. doi: 10.4103/ijp.ijp_1013_20.

4. Kaye K.S., Marchaim D., Thamlikitkul V., Carmeli Y., Chiu C.H., Daikos G., Dhar S., Durante-Mangoni E., Gikas A., Kotanidou A., Paul M., Roilides E., Rybak M., Samarkos M., Sims M., Tancheva D., Tsiodras S., Kett D., Patel G., Calfee D., Leibovici L., Power L., Munoz-Price S., Stevenson K., Susick L., Latack K., Daniel J., Chiou C., Divine G.W., Ghazyaran V., Pogue J.M. Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-Resistant Organisms. *NEJM Evid*. 2023. Vol 2(1). doi: 10.1056/evidoa2200131.

5. Kazemian H., Karami-Zarandi M., Heidari H., Ghanavati R., Khoshnood S. Antimicrobial combination effects against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* strains: A cross-sectional study. *Health Sci. Rep*. 2024 Vol 7(5):e2061. doi: 10.1002/hsr2.2061.

6. Lyons N., Wu W., Jin Y., Lamont I.L., Pletzer D. Using host-mimicking conditions and a murine cutaneous abscess model to identify synergistic antibiotic combinations effective against *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Cell Infect. Microbiol*. 2024 Vol 14:1352339. doi: 10.3389/fcimb.2024.1352339.

7. Mikhail S., Singh N.B., Kebriaei R., Rice S.A., Stamper K.C., Castanheira M., Rybak M.J. Evaluation of the Synergy of ceftazidime-avibactam in combination with meropenem, amikacin, aztreonam, colistin, or fosfomycin against well-characterized multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents. Chemother*. 2019. Vol 63(8): e00779–19. doi: 10.1128/AAC.00779-19.

8. Scudeller L., Righi E., Chiamenti M., Bragantini D., Menchinelli G., Cattaneo P., Giske C.G., Lodise T., Sanguinetti M., Piddock L.J.V., Franceschi F., Ellis S., Carrara E., Savoldi A., Tacconelli E. Systematic review and meta-analysis of in vitro efficacy of antibiotic combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacilli. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2021. Vol 57(5):106344. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106344.

9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0, 2024. <http://www.eucast.org>

10. Wang Y., Li C., Wang J., Bai N., Zhang H., Chi Y., Cai Y. The efficacy of colistin combined with amikacin or levofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infection. *Microbiol. Spectr*. 2022 Vol 10(5). e0146822. doi: 10.1128/spectrum.01468-22.

REFERENCES

1. Armengol, E, Kragh, KN, Tolker-Nielsen, T, Sierra, JM, Higazy, D, Ciofu, O, Viñas, M, & Høiby, N. (2023). Colistin enhances rifampicin's antimicrobial action in colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. Vol 67(4): doi: 10.1128/aac.01641-22.

2. Badawy, MSEM, Elkhatib, WF, & Shebl, RI. (2023). Mathematical pharmacodynamic modeling for antimicrobial assessment of ceftazidime/colistin versus gentamicin/meropenem combinations against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* Vol 22(1):53. doi: 10.1186/s12941-023-00597-9.

3. Gunalan, A., Sarumathi, D., Sastry A.,S., Ramanathan, V., Rajaa S., & Sistla, S. (2021). Effect of combined colistin and meropenem against meropenem resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* by checkerboard method: A cross sectional analytical study. *Indian J Pharmacol*. Vol 53(3): p. 207-212. doi: 10.4103/ijp.ijp_1013_20.

4. Kaye, K.,S., Marchaim, D., Thamlikitkul, V., Carmeli, Y., Chiu CH, Daikos G, Dhar S, Durante-Mangoni E., Gikas, A., Kotanidou, A., Paul, M., Roilides, E., Rybak, M., Samarkos, M., Sims, M., Tancheva, D., Tsiodras, S., Kett, D., Patel, G., Calfee, D., Leibovici, L., Power, L., Munoz-Price, S., Stevenson, K., Susick, L., Latack, K., Daniel, J., Chiou, C., Divine, GW., Ghazyaran, V., & Pogue, JM. (2023). Colistin monotherapy versus combination therapy for carbapenem-resistant organisms. *NEJM Evid*. Vol 2(1): doi: 10.1056/evidoa2200131.

5. Kazemian, H., Karami-Zarandi, M., Heidari, H., Ghanavati, R., & Khoshnood, S. (2024). Antimicrobial combination effects against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* strains: A cross-sectional study. *Health Sci Rep*. Vol 7(5): e2061. doi: 10.1002/hsr2.2061.

6. Lyons, N., Wu, W., Jin, Y., Lamont, IL., & Pletzer, D. (2024). Using host-mimicking conditions and a murine cutaneous abscess model to identify synergistic antibiotic combinations effective against *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Cell Infect Microbiol*. Vol 14:1352339. doi: 10.3389/fcimb.2024.1352339.

7. Mikhail, S., Singh, NB., Kebriyai, R., Rice, SA., Stamper, KC., Castanheira, M., & Rybak, MJ. (2019). Evaluation of the Synergy of ceftazidime-avibactam in combination with meropenem, amikacin, aztreonam, colistin, or fosfomycin against well-characterized multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. Vol 63(8): e00779-19. doi: 10.1128/AAC.00779-19.

8. Scudeller, L., Righi, E., Chiamenti, M., Bragantini, D., Menchinelli, G., Cattaneo, P., Giske, CG., Lodise, T., Sanguinetti, M., Piddock, LJV., Franceschi, F., Ellis, S., Carrara, E., Savoldi, A., & Tacconelli, E. (2021). Systematic review and meta-analysis of in vitro efficacy of antibiotic combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacilli. *Int J Antimicrob Agents*. Vol 57(5):106344. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106344.

9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0, (2024). <http://www.eucast.org>

10. Wang, Y., Li, C., Wang, J., Bai, N., Zhang, H., Chi, Y., & Cai, Y. 2022. The efficacy of colistin combined with amikacin or levofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infection. *Microbiol Spectr*. Vol 10(5): e0146822. doi: 10.1128/spectrum.01468-22.

IN VITRO ANTIMICROBIAL EFFECT OF COLISTIN IN COMBINATION WITH MEROPENEM, FLUOROQUINOLONES AND TOBRAMYCIN AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ISOLATES

Motyka O.I., Mazak K.D., Kuzminov Yu.B., Kapustiak K.E., Slesarchuk O.M., Bonchuzhna M.V.

Abstract. The aim of the work was to study the effect of the combination of colistin with meropenem, fluoroquinolones and tobramycin on multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa isolates using different research methods.

Methods. The object of the study was 30 multidrug-resistant P. aeruginosa isolates. Minimum inhibitory concentrations (MICs) of antimicrobials and its combinations were determined by the broth microdilution method (in Mueller-Hinton broth). The efficacy of the antimicrobial combination against P. aeruginosa was evaluated using the checkerboard test. For two isolates the synergistic effect of antibiotic was investigated using the time-kill technique.

Results. The combination of colistin+meropenem showed the synergistic effect against 43,3±9,1 %, combination of colistin+levofloxacin - against 40,0±8,9 % isolates, combinations of colistin+ciprofloxacin and colistin+tobramycin - 36,7±8,8 % and 30,0±8,4 % isolates, respectively. For the rest of isolates, combined effect of the drugs was additive. None of the tested isolates/antibiotic combinations exhibited antagonism.

The time-kill technique for one colistin-susceptible and one resistant was used. For colistin-susceptible isolate the synergistic type of actions of the colistin+tobramycin and colistin+tobramycin combinations was confirmed by both methods. For colistin-resistant isolate action of antibiotic combinations was additive by checkerboard assay, and by using time-kill technique combination 0,5 MIC colistine+0,5 MIC tobramycine demonstrated moderate synergistic effect.

Conclusion. The synergistic activity of combinations colistin with meropenem, with fluoroquinolones and with tobramycin for 30-43,3 % multidrug-resistant P.aeruginosa isolates and the possibility of inconsistent results by using different methods was shown.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa, colistin, fluoroquinolones, tobramycin, antibiotic synergism.*

Мотика Олена Ігорівна <https://orcid.org/0000-0003-4837-9606>

Мажак Квітослава Деонізівна <https://orcid.org/0000-0001-7776-8892>

Кузьмін Юрій Борисович <https://orcid.org/0000-0003-0535-5516>

Капустяк Костянтин Євгенович <https://orcid.org/0000-0002-2507-3316>

Слесарчук Ольга Миколаївна

Бончужна Марія Володимирівна

Надійшла до редакції / Receiv: 06.07.2024

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-27-11>

УДК 616.71-001.514

ПОКАЗНИКИ НУТРИТИВНОГО ТА ФІЗИЧНОГО СТАТУСУ ОСІБ СТАРШИХ ВІКОВИХ ГРУП ІЗ НАСЛІДКАМИ ПЕРЕЛОМУ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО КОРЕКЦІЇ РЕАБІЛІТАЦІЙНИМИ ЗАСОБАМИ

Нестерчук Н.Є.

*Навчально-науковий інституту охорони здоров'я**Національного університету водного господарства та природокористування, Рівне, Україна*

Анотація. Мета: дослідити динаміку показників нутритивного та фізичного статусу як критеріїв ефективності реабілітаційного втручання, спрямованого на корекцію наслідків переломів нижньої щелепи у пацієнтів старших вікових груп.

Методи. У дослідженні взяли участь 42 особи похилого та старечого віку. Групу 1 становили 23 особи, у яких анамнез не був обтяжений переломом кісток лицьового черепу. До групи 2 групи увійшли 19 осіб із наслідками перелому нижньої щелепи. Для них була розроблена програма фізичної терапії, спрямована на корекцію ознак погіршення жувальної функції тривалістю 1 місяць. Вона включала активні та пасивні техніки мобілізації нижньої щелепи та покращення жувальної функції. Ефективність програми оцінювали за Mini Nutritional assessment, Simplified Nutrition Assessment Questionnaire, Fatigue Assessment Scale, Fatigue Severity Scale, кистьовою динамометрією.

Результати. У пацієнтів похилого та старечого віку з наслідками перелому нижньої щелепи визначаються стан мальнутриції (за Mini Nutritional assessment, Simplified Nutrition Assessment Questionnaire), підвищена втомлюваність (за Fatigue Assessment Scale, Fatigue Severity Scale), фізична слабкість (за кистьовою динамометрією). Під впливом реабілітації покращився нутритивний статус пацієнтів групи 2 статистично значуще вихідного стану: за шкалою MNA покращення становило 12,9%, SNAQ – 25%, але рівня групи 1 ці параметри не досягнули ($p > 0,05$). Спостерігалося зменшення відчуття втомлюваності осіб групи 2 до помірного рівня за параметрами FAS – на 31%. Достовірно порівняно з первинним обстеженням зменшилася важкість втоми за FSS – на 17% ($p < 0,05$); хоча відповідних параметрів групи 1 не було досягнуто ($p > 0,05$). Результати кистьової динамометрії в осіб групи 2 покращилися відносно вихідного результату: у чоловіків – на 20,6%, у жінок – на 19,5% ($p < 0,05$), досягнули значень групи 1.

Висновки. Розроблена комплексна програма реабілітації продемонструвала позитивний вплив ($p < 0,05$) на досліджувані показники мальнутриції, втомлюваності, фізичної слабкості порівняно з вихідними даними, що підтверджує необхідність упровадження спеціалізованого відновлення у пацієнтів старших вікових груп із травмами нижньої щелепи тривалий час не тільки з урахуванням стану орофасіальної зони, а й геріатричного статусу.

Ключові слова: перелом кістки, зубощелепна ділянка, геронтологія та геріатрія, геріатричні синдроми, реабілітація.

Вступ. Однією з найбільш актуальних проблем сучасного суспільства є його старіння, що детермінується цілим комплексом чинників. Ця демографічна тенденція неминує спричинити цілий соціальний каскад подій, що мають, зокрема, економічні наслідки. За прогнозами Організації Об'єднаних Націй, до 2050 р. кількість людей похилого та старечого віку, а також довгожителів перевищить 2 млрд осіб, або понад 20% популяції Землі (зараз цей показник не перевищує 11%, а в 1950 р. дорівнював 8%) [9; 10]. Така перспектива повинна бути врахована у процесі організації охорони здоров'я, оскільки у зв'язку із цим змінюватимуться структура захворюваності населення та його звертання за різнопрофільною медичною допомогою.

Тенденція до зростання загального травматизму, пов'язана з глобальними змінами стилю та тривалості життя, призводить також до збільшення кількості ушкоджень щелепно-лицьової ділянки пропорційно в усіх вікових групах. Переломи нижньої щелепи становлять 70–85% від загальної кількості всіх переломів кісток обличчя [7; 8]. Різноманітні ускладнення постімобілізаційного періоду та наслідки їх хірургічної корекції запального, дистрофічного характеру сяга-

ють 35–40%; порушення функціональної здатності по типу обмеження амплітуди рухів у скронево-нижньощелепному суглобі є характерною особливістю таких ушкоджень [7; 13; 14].

Питома вага людей похилого віку в загальній структурі постраждалих із переломами кісток обличчя коливається від 7,0 до 11,3% [12; 14]. У зв'язку із цим питання діагностики, вибору методу лікування та подальшої реабілітації переломів кісток лицьового скелета у пацієнтів похилого та старечого віку становлять особливі важливість та інтерес. Зокрема, зростання прошарку осіб старших вікових груп призвело до появи спеціалізованого перетину геронтології та стоматології – геронтостоматології, пов'язаного зі здійсненням специфічних втручань в умовах вікових змін кісток щелеп та слизових оболонок: атрофії, остеопорозу, змін висоти зубного ряду, часткової або повної адентії, ослабленням сили жувальних м'язів, болем тощо [5; 11].

Особливості та складність лікування у цілому цієї групи хворих зумовлено локальними та загальними змінами: зменшенням кількості зубів, зниженням адаптаційних можливостей організму, коморбідною патологією. Тому відновлення після травм у людей похилого та старечого віку з переломами нижньої щелепи вимагає комплексного врахування психічного та соматичного статусу цих пацієнтів (що може негативно впливати на формування кісткового мозолу), стану органів та тканин порожнини рота та зубощелепної системи, зумовлені віковими змінами та порушеннями [11; 12; 14].

На відміну від осіб молодших вікових груп із наслідками іммобілізації щелеп унаслідок їх перелому, які мають швидший перебіг пластичних процесів, кращі функціональні резерви тканин та більшу загальну витривалість, пацієнти старших вікових груп, окрім погіршення регенеративного потенціалу, остеопорозу, що сповільнюють утворення кісткового мозолу, мають ризик виникнення специфічних патологічних станів – геріатричних синдромів. До них відносять фізичні, психічні, соціальні порушення; наслідки переломів щелеп є чинниками ризику або прогресування таких станів, як мальнуртіція та фізична астения («крихкість»).

Геріатричним синдромом, що діагностується найчастіше, є одним із найбезпечнішим та спричиняє прискорення настання інших, є стареча астения. У корекції її ознак провідне місце належить харчуванню з високим умістом білка та адекватному фізичному навантаженню [9; 10]. Обидва ці втручання є ускладненими для пацієнтів із травмами щелеп; окрім того, у період іммобілізації харчування набуває максимальної щадності та специфічності умов уведення, що також може негативно впливати на його повноцінність із позицій обсягу та співвідношень поживних речовин.

Уніфікований розгляд порушень стану здоров'я пацієнтів стоматологічного профілю з позицій доказової реабілітації є відносно малодослідженим напрямом сучасної медичної практики в Україні. Була продемонстрована ефективність застосування терапевтичних вправ, мануальних технік, кінезіологічного тейпування для корекції змін, які виникають в орофасціальній ділянці внаслідок запальних та травматичних ушкоджень [1; 2; 6; 15].

Виходячи з вищевикладеного, питання вдосконалення лікування та подальшої реабілітації наслідків переломів кісток скелета обличчя у пацієнтів похилого та старечого віку з позицій профілактики геріатричних синдромів, пов'язаних із харчуванням, залишаються значущими та актуальними, що лягло в основу наших досліджень.

Мета дослідження – дослідити динаміку показників нутритивного та фізичного статусу як критеріїв ефективності реабілітаційного втручання, спрямованого на корекцію наслідків переломів нижньої щелепи у пацієнтів старших вікових груп.

Матеріали та методи.

У дослідженні взяли участь 42 особи похилого та старечого віку.

Групу 1 становили 23 особи, у яких анамнез не був обтяжений переломом кісток лицьового черепу. Серед них було обстежено 14 осіб похилого віку (8 чоловіків, 6 жінок, $67,7 \pm 2,5$ року) та 9 осіб старечого віку (4 чоловіки, 5 жінок, $77,5 \pm 1,4$ року).

До групи 2 увійшли 19 осіб із наслідками переломи нижньої щелепи: 13 осіб похилого віку (8 чоловіків, 5 жінок, $65,2 \pm 0,8$ року) та 6 осіб похилого віку (3 чоловіків, 3 жінок, $77,3 \pm 0,8$ року). Тактика лікування переломів відповідала принципам Клінічної настанови, заснованої на доказах «Травми щелепно-лищевої ділянки» [4] та Стандарту медичної допомоги «Невогнепальні переломи нижньої щелепи (виросткового відростка, гілки, кута, тіла та симфізу)» [3]. Пацієнти були обстежені через 1–1,5 місяці після травми, після рентгенологічно підтвердженого формування первинного кісткового мозоля (після консультації лікаря-стоматолога).

Для осіб групи 2 була розроблена програма реабілітації, спрямована на корекцію ознак погіршення функціонування щелепно-лищевої ділянки, покращення загального фізичного статусу, корекцію харчування тривалістю 1 місяць.

Блок утручань для поліпшення функціонування щелепно-лищевої ділянки включав активні та пасивні техніки мобілізації нижньої щелепи та покращення жувальної функції. До активних технік відносили терапевтичні вправи для жувальної та м'якої мускулатури, язика, шиї, їх постізометричну релаксацію. Пасивні техніки включали масаж жувальних м'язів, пасивну мобілізацію скронево-нижньощелепного суглоба (самостійно або за допомогою адаптованих засобів, які статично утримували рот у відкритому положенні). Реабілітаційні втручання проводилися тричі на тиждень, тривали 1 год. У процесі виконання реабілітаційного втручання враховували, що внаслідок остеопору та атрофії кісткової тканини існує високий ризик повторної травми, особливо у разі багатоуламкових переломів, тому навантаження на щелепу у процесі корекції контрактури скронево-нижньощелепного суглоба виконували обережно, орієнтуючись на суб'єктивні відчуття хворого.

Блок утручань для поліпшення загального фізичного стану пацієнтів був спрямований на зменшення ризику падіння, ознак загальної фізичної слабкості та збільшення витривалості. Пацієнти виконували терапевтичні вправи для розвитку сили, витривалості, координації, рівноваги для верхніх та нижніх кінцівок, тулуба.

Блок нутритивної корекції включав рекомендації щодо харчування. Обов'язковою умовою профілактики та корекції синдрому старечої астенії було вживання білка у кількості 1–1,2 г на 1 кг ваги тіла на добу [10], збалансоване за компонентами та адекватне за калорійністю харчування. Обов'язковою частиною роботи з пацієнтами було їх консультування, спрямоване на формування щадного за фізичними якостями раціону (у першу чергу – за твердістю їжі), уникання надмірного навантаження під час відкушування (нарізання продуктів на дрібні шматочки, вживання їжі пюреподібної консистенції тощо). Ураховували, що споживання їжі було ускладнене постімобілізаційною контрактурою скронево-нижньощелепного суглоба, слабкістю жувальних м'язів, дефектами зубного ряду, незавершеним формуванням кісткового мозолю.

Харчовий статус пацієнтів та наявність мальнутриції оцінювали за шкалою оцінки харчування Mini Nutritional assessment (MNA), що оцінює антропометричні дані, особливості прийому їжі, рідини, чинники ризику недоїдання, самооцінку стану здоров'я. За спрощеним опитувальником харчування Simplified Nutrition Assessment Questionnaire (SNAQ) визначали ризик утрати ваги, наявність та прогресування мальнутриції за суб'єктивними відчуттями у процесі споживання їжі, пов'язаними з ризиком утрати маси тіла та мальнутриції.

Фізичну слабкість, виникнення надмірної втоми внаслідок неї та їхній вплив на повсякденну активність оцінювали за Fatigue Assessment Scale (FAS) (нормальний рівень втоми – менше 22 балів, помірний рівень – 23–34 бали, більше 35 балів – сильна втома). Важкість та вираженість втоми характеризували за Fatigue Severity Scale (FSS) (менше 36 балів – немає втоми, більше 36 балів – є втома).

Кистьова динамометрія є простим скринінговим методом визначення наявності старечої астенії та саркопенії [9]. Її проводили окремо для чоловіків та жінок.

Дослідження проводилося з урахуванням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження». У всіх осіб, залучених у дослідження, було отримано інформовану згоду на участь у ньому. Протокол дослідження було обговорено, затверджено та схвалено на засіданні комісії з біоетики Національного університету водного господарства та природокористування.

Статистичну обробку результатів проводили в програмі Statistica 10. Для опису отриманих кількісних ознак були розраховані середньоарифметичне значення, стандартне відхилення, стандартна помилка середнього. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Причинами виникнення переломів нижньої щелепи у осіб похилого віку найчастіше були: побутова травма – 89,5% (17 пацієнтів), інші причини (автомобільна травма, насильство) – у 10,5% (2 пацієнти). Повна відсутність зубів (компенсовані знімними протезами) була відзначена у 36,8% (7 осіб) та наявність повного або часткового зубного ряду – у 63,1% (12 осіб) пацієнтів похилого та старечого віку. Стан адентії переважно асоціювався з уламковими переломами, хоча б частково збережений зубний ряд – з однією лінією перелому.

Серед супутніх захворювань, що впливали на стан пацієнтів та могли спричинити виникнення геріатричних синдромів у осіб старших вікових груп із наслідками переломів нижньої щелепи в анамнезі, були діагностовані захворювання серцево-судинної системи (100%), шлунково-кишкового тракту (52,6%), ендокринної системи (57,8%), остеопороз (63,8%).

Чинником ризику, пов'язаним із процесом споживання їжі, порушеним унаслідок травми нижньої щелепи, що спричиняє астенію та саркопенію у осіб похилого та старечого віку з травмою нижньої щелепи, є незадовільний харчовий статус, стверджений результатами відповідних опитувальників. За опитувальником SNAQ у обстежених хворих групи 2 визначено високий ризик утрати маси тіла ($12,58 \pm 0,72$ бали), за опитувальником MNA – мальнотріцію ($16,08 \pm 0,41$ бали) ($p < 0,05$ відносно показників групи 1) (рис. 1).

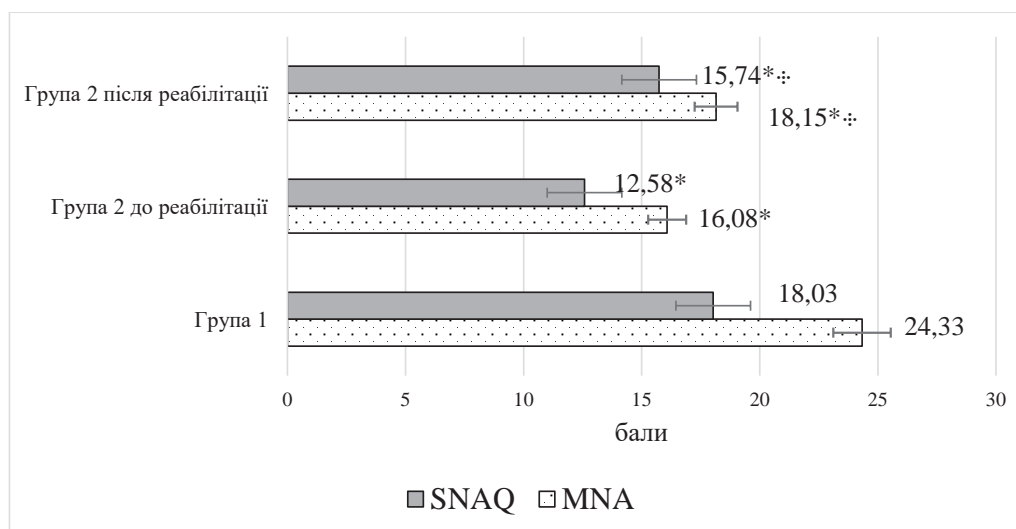


Рис. 1. Результати визначення харчового статусу та мальнотріції у осіб похилого та старечого віку з наслідками травм нижньої щелепи під впливом реабілітації (* – $p < 0,05$ – статистично достовірною різницею між відповідними показниками групи 1 та групи 2; · – $p < 0,05$ – статистично достовірною різницею між відповідними параметрами за первинного та повторного обстеження осіб групи 2)

За FAS, яка оцінює наявність та ступінь втоми, у осіб старших вікових груп із наслідками травми нижньої щелепи відзначалася сильна втома, очевидно, пов'язана з психічним та фізичним дискомфортом, фізичною слабкістю, обмеженим споживанням їжі. У нетравмованих осіб

старших вікових груп утома також діагностувалася, але на помірному рівні. Аналогічна тенденція визначалася щодо важкості втоми за FSS (табл. 1).

Таблиця 1

Результати визначення суб'єктивних ознак слабкості у осіб похилого та старечого віку з наслідками травм нижньої щелепи під впливом реабілітації

Параметри оцінювання	Група 1	Група 2	
		До реабілітації	Після реабілітації
FAS, бали	23,85±2,07	43,11±3,16*	29,78±2,55*∴
FSS, бали	31,92±2,16	50,41±3,20*	41,74±3,21*∴

Примітки: * – $p < 0,05$ – статистично достовірна різниця між відповідними показниками групи 1 та групи 2;

∴ – $p < 0,05$ – статистично достовірна різниця між відповідними параметрами за первинного та повторного обстеження осіб групи 2

Кистьова динамометрія є простим скринінговим методом виявлення саркопенії у осіб похилого та старечого віку. Під час первинного обстеження виявлено, що чоловіки та жінки групи 2 характеризувалися зниженою силою кистьового захоплення: їх значення були менше мінімальних показників вікової норми (27 кг у чоловіків та 16 кг у жінок [9; 10]) та нижчими відносно відповідних показників у осіб групи 1: у чоловіків – на 25%, у жінок – на 29% ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2

Результати кистьової динамометрії осіб похилого та старечого віку з наслідками травм нижньої щелепи під впливом реабілітації

Сила китиці, кг	Група 1	Група 2	
		До реабілітації	Після реабілітації
Чоловіки	29,45±2,44	22,16±1,24*	26,72±1,07∴
Жінки	19,23±1,18	13,67±1,07*	16,33±1,16∴

Примітки: * – $p < 0,05$ – статистично достовірна різниця між відповідними показниками групи 1 та групи 2;

∴ – $p < 0,05$ – статистично достовірна різниця між відповідними параметрами за первинного та повторного обстеження осіб групи 2

Реабілітаційне втручання спричинило позитивні зміни у стані травмованих осіб старших вікових груп. Утворення міцнішого кісткового мозоля, покращення функціональної здатності нижньої щелепи дали змогу споживати їжу більш упевнено, з меншим дискомфортом, що покращило нутритивний статус пацієнтів.

Під впливом реабілітації покращився нутритивний статус пацієнтів групи 2 статистично значуще вихідного стану (рис. 1): за шкалою MNA покращення становило 12,9% (пацієнти перейшли із зони мальнутриції у зону ризику мальнутриції). За SNAQ також відбулося покращення з погляду споживання їжі та апетиту на 25%. Водночас рівня групи 1 ці параметри не досягнули ($p > 0,05$).

Під впливом програми реабілітації спостерігалось зменшення відчуття втомлюваності осіб групи 2 до помірного рівня за параметрами FAS (табл. 1) – на 31%. Також достовірно порівняно з первинним обстеженням зменшилася важність втоми за FSS – на 17% ($p < 0,05$); хоча відповідних параметрів групи 1 не було досягнуто ($p > 0,05$), що засвідчує потребу у тривалому відновному втручанні у осіб старших вікових груп.

Результати кистьової динамометрії в осіб групи 2 покращилися відносно вихідного результату у чоловіків на 20,6%, у жінок – на 19,5% ($p < 0,05$), досягнули цифрових значень групи 1 (табл. 2).

Дискусія.

Травми кісток у осіб старших вікових груп являють серйозну загрозу, що пов'язано зі зниженням здатності до регенерації, зумовленим виснаженням пулу мезенхімальних стовбуро-

вих клітин, порушенням васкуляризації внаслідок системного атеросклерозу, остеопорозом унаслідок зміни мінерального обміну речовин [14]. Ушкодження щелепно-лицьової області не є винятком, часто призводячи до інвалідності, зокрема й у соціальному аспекті. Істотний вплив упродовж травматичної хвороби чинять коморбідні захворювання, що часто зустрічаються у цій віковій групі, а наслідки травм, своєю чергою, також можуть слугувати причиною або сприяючим чинником патологічних змін в організмі – геріатричних синдромів [9; 10].

Сьогодні у світовій літературі не склався єдиний підхід до реабілітації пацієнтів старших вікових групи з переломами нижньої щелепи. Це пов'язано, насамперед, із відсутністю клінічних досліджень, що дають змогу на доказовому рівні обґрунтувати переваги тієї чи іншої методики, оскільки ця категорія пацієнтів є складною у клінічному відношенні групою, що відрізняється низкою особливостей [11; 12; 14]. Значна питома вага осіб похилого та старечого віку у загальній структурі хворих із переломами нижньої щелепи зумовлює актуальність подальшого проведення відповідних клінічних досліджень [12].

Отримані у нашому дослідженні дані можуть бути використані для розроблення алгоритму комплексної реабілітації пацієнтів старшої вікової групи з переломами нижньої щелепи, які враховують не тільки місцевий стоматологічний, а й їхній загальний геріатричний статус. Це завдання може бути вирішене не шляхом виокремлення окремих клінічних аспектів, а лише на основі широкого підходу до корекції проблеми наслідків травматизму в старших вікових групах загалом із використанням наявного досвіду реабілітації стоматологічних пацієнтів та геріатричної реабілітації [1; 2; 15].

Висновки. У пацієнтів похилого та старечого віку з наслідками перелому нижньої щелепи відзначаються стан мальнутриції (за Mini Nutritional assessment, Simplified Nutrition Assessment Questionnaire), підвищена втомлюваність (за Fatigue Assessment Scale, Fatigue Severity Scale), фізична слабкість (за кистьовою динамометрією). Розроблена комплексна програма реабілітації продемонструвала позитивний вплив ($p < 0,05$) на всі досліджувані показники мальнутриції, втомлюваності, фізичної слабкості порівняно з вихідними даними (хоча за показниками мальнутриції та втомлюваності не було досягнуто рівня однолітків), що підтверджує необхідність упровадження спеціалізованого відновлення у пацієнтів старших вікових груп із травмами нижньої щелепи тривалий час не тільки з урахуванням стану орофасіальної зони, а й геріатричного статусу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аравіцька М.Г., Шеремета Л.М., Данильченко С.І., Довгань О.В. Ефективність засобів фізичної терапії у корекції функціонального статусу скронево-нижньощелепного суглоба при артрозі. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. № 6(34). С. 188–193. DOI: 10.26693/jmbs06.06.188
2. Саєнко О.В., Аравіцька М.Г. Оцінювання ефективності програми реабілітації хворих із дисфункцією скронево-нижньощелепного суглоба у постімобілізаційному періоді після переломів нижньої щелепи за показниками кінезіофобії та якості життя. *Health & Education*. 2023. № 4. С. 220–225. DOI: <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.31>
3. Стандарт медичної допомоги. Невогнепальні переломи нижньої щелепи (віросктового відростка, гілки, кута, тіла та симфізу). URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/06/1096_16062023_smd.pdf
4. Травми щелепно-лицьової ділянки. Клінічна настанова, заснована на доказах. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/02/2023_kn_travma.pdf
5. Adik K., Lamb P., Moran M., Childs D., Francis A., Vinyard C.J. Trends in mandibular fractures in the USA: A 20-year retrospective analysis. *Dent Traumatol*. 2023. № 39(5). P. 425–436. doi:10.1111/edt.12857
6. Azam I., Chahal A., Kapoor G., et al. Effects of a program consisting of strain/counterstrain technique, phonophoresis, heat therapy, and stretching in patients with temporomandibular

joint dysfunction: A pilot study. *Medicine (Baltimore)*. 2023. №102(32). P.e34569. doi:10.1097/MD.00000000000034569

7. Bera R.N., Tiwari P. Current Evidence for the Management of Edentulous Atrophic Mandible Fractures: A PRISMA-SWiM Guided Review. *Craniofacial Trauma Reconstr.* 2023. №16(4). P. 317–332. doi:10.1177/19433875221115585

8. Boffano P., Rocca F., Zavatiero E., et al. European Maxillofacial Trauma (EURMAT) project: a multicentre and prospective study. *J Craniofacial Surg.* 2015. №43(1). P. 62–70. Doi: 10.1016/j.jcms.2014.10.011

9. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019. №48(1). P. 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169

10. Fernandes L.V., Paiva A.E.G., Silva A.C.B., et al. Prevalence of sarcopenia according to EWGSOP1 and EWGSOP2 in older adults and their associations with unfavorable health outcomes: a systematic review. *Aging Clinical and Experimental Research.* 2022. №34(3). P. 505-514. DOI:10.1007/s40520-021-01951-7

11. Grygus I., Kostyshyn A., Ilnytska O., Ornat H. The condition of the masticatory muscle group in the treatment of patients with reduced occlusion height. *Health Prob Civil.* 2022. №16(2). P. 164–172. <https://doi.org/10.5114/hpc.2022.115000>

12. Kannari L., Marttila E., Thorén H., Toivari M., Snäll J. Mandibular fractures in aged patients - Challenges in diagnosis. *Dent Traumatol.* 2022. №38(6). P.487-494. doi:10.1111/edt.12778

13. Kannari L., Marttila E., Oksa M., Furuholm J., Snäll J. Non-Surgical Site-Related Complications in Mandibular Fracture Surgery - A Problem of Elderly Patients? *J Oral Maxillofac Surg.* 2024. №82(1). P. 47–55. doi: 10.1016/j.joms. 2023.10.004

14. Kim T.G., Chung K.J., Lee J.H., Kim Y.H., Lee J.H. Clinical Outcomes Between Atrophic and Nonatrophic Mandibular Fracture in Elderly Patients. *J Craniofac Surg.* 2018. №29(8). P.e815–e818. doi:10.1097/SCS.00000000000004863

15. Petronis Z., Spaicyste N., Sakalys D., Januzis G. Functional Rehabilitation after Mandibular Fracture - A Systematic Review. *Ann Maxillofac Surg.* 2022. №12(2). P. 197–202. doi:10.4103/ams.ams_99_22

REFERENCES

1. Aravitska, M.G., Sheremeta, L.M., Danylchenko, S.I., & Dovgan, O.V. (2021). Efektyvnist zasobiv fizychnoyi terapiyi u korektsiyi funktsionalnogo statusu skronevo-nyzhnoshchelepnogo sugloba pry artrozi [The effectiveness of physical therapy in the correction of the functional status of the temporomandibular joint in arthrosis]. *Ukrayinskyi zhurnal medytsyny, biologiyi ta sportu*, 6(34), 188-193. DOI: 10.26693/jmbs06.06.188 [In Ukrainian]

2. Sayenko, O.V., & Aravitska M.G. (2023). Dynamika postimmobilizatsiynykh funktsionalnykh obmezhen orofatsialnoyi zony u patsiyentiv pislya perelomu nyzhnoyi shchelepy pid vplyvom reabilitatsiynykh zasobiv [Assessment of the effectiveness of the rehabilitation program for patients with temporomandibular dysfunction in the post-immobilization period after a mandibular fracture by the indicators of kinesiophobia and quality of life]. *Art of Medicine*, 4(28), 115-120. DOI: 10.21802/artm.2023.4.28.115 [In Ukrainian].

3. Standart medychnoyi dopomogy. Nevognepalni perelomy nyzhnoyi shchelepy (vyrostkovogo vidrostka, gilky, kuta, tila ta symfizu) [Standard of medical care. Non-inflammatory fractures of the lower jaw (condylar process, branch, angle, body and symphysis)]. Retrieved from https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/06/1096_16062023_smd.pdf [In Ukrainian]

4. Travmy shcheleпно-lytsevoyi dilyanky. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh [Injuries of the maxillofacial region. Evidence-based clinical practice]. Retrieved from https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/02/2023_kn_travma.pdf [In Ukrainian]

5. Adik, K., Lamb, P., Moran, M., Childs, D., Francis, A., & Vinyard, C.J. (2023). Trends in mandibular fractures in the USA: A 20-year retrospective analysis. *Dental traumatology: official publication of International Association for Dental Traumatology*, 39(5), 425–436. <https://doi.org/10.1111/edt.12857>

6. Azam, I., Chahal, A., Kapoor, G., Chaudhuri, P., Alghadir, A.H., Khan, M., Kashoo, F.Z., Esht, V., Alshehri, M.M., Shaphe, M.A., Khan, A.R., & Singh, G. (2023). Effects of a program consisting of strain/counterstrain technique, phonophoresis, heat therapy, and stretching in patients with temporomandibular joint dysfunction: A pilot study. *Medicine*, 102(32), e34569. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034569>
7. Bera, R.N., & Tiwari, P. (2023). Current Evidence for the Management of Edentulous Atrophic Mandible Fractures: A PRISMA-SWiM Guided Review. *Cranio-maxillofacial trauma & reconstruction*, 16(4), 317–332. <https://doi.org/10.1177/19433875221115585>
8. Boffano, P., Rocca, F., Zavatiero, E., Dediol, E., Uglešić, V., Kovačić, Ž., Vesnaver, A., Konstantinović, V.S., Petrović, M., Stephens, J., Kanzaria, A., Bhatti, N., Holmes, S., Pechalova, P.F., Bakardjiev, A.G., Malanchuk, V.A., Kopchak, A.V., Galteland, P., Mjøen, E., Skjelbred, P., ... Forouzanfar, T. (2015). European Maxillofacial Trauma (EURMAT) project: a multicentre and prospective study. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 43(1), 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.10.011>
9. Cruz-Jentoft, A.J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A.A., Schneider, S.M., Sieber, C.C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., & Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2 (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, 48(1), 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
10. Fernandes, L.V., Paiva, A.E.G., Silva, A.C.B., de Castro, I.C., Santiago, A.F., de Oliveira, E.P., & Porto, L.C.J. (2022). Prevalence of sarcopenia according to EWGSOP1 and EWGSOP2 in older adults and their associations with unfavorable health outcomes: a systematic review. *Aging clinical and experimental research*, 34(3), 505–514. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01951-7>
11. Grygus, I., Kostyshyn, A., Ilnytska, O., & Ornat, H. (2022). The condition of the masticatory muscle group in the treatment of patients with reduced occlusion height. *Health Prob Civil*, 16(2), 164–172. <https://doi.org/10.5114/hpc.2022.115000>
12. Kannari, L., Marttila, E., Oksa, M., Furuholm, J., & Snäll, J. (2024). Non-Surgical Site-Related Complications in Mandibular Fracture Surgery – A Problem of Elderly Patients? *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 82(1), 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2023.10.004>
13. Kannari, L., Marttila, E., Thorén, H., Toivari, M., & Snäll, J. (2022). Mandibular fractures in aged patients - Challenges in diagnosis. *Dental traumatology : official publication of International Association for Dental Traumatology*, 38(6), 487–494. <https://doi.org/10.1111/edt.12778>
14. Kim, T.G., Chung, K.J., Lee, J.H., Kim, Y.H., & Lee, J.H. (2018). Clinical Outcomes Between Atrophic and Nonatrophic Mandibular Fracture in Elderly Patients. *The Journal of craniofacial surgery*, 29(8), e815–e818. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000004863>
15. Petronis, Z., Spaicyte, N., Sakalys, D., & Januzis, G. (2022). Functional Rehabilitation after Mandibular Fracture – A Systematic Review. *Annals of maxillofacial surgery*, 12(2), 197–202. https://doi.org/10.4103/ams.ams_99_22

**INDICATORS OF NUTRITIONAL AND PHYSICAL STATUS OF OSHI
IN SENIOR VICTORY GROUPS WITH A LEGACY OF FRACTURE
OF THE LOWER CLEVLUS AND POSSIBILITY OF YOGO CORRECTIONS
FOR REHABILITATION SPECIFICATIONS**

Nesterchuk N.E.

Abstract. Purpose: to investigate the dynamics of indicators of nutritional and physical status as criteria for the effectiveness of rehabilitation intervention aimed at correcting the consequences of fractures of the lower jaw in patients of older age groups.

Methods. 42 elderly and senile people took part in the research process. Group 1 consisted of 23 individuals whose history was not burdened by a fracture of the bones of the facial skull. Group 2 included 19 people with the consequences of a fracture of the lower jaw. A physical therapy program was developed for

them, aimed at correcting the signs of deterioration of chewing function lasting 1 month. It included active and passive techniques to mobilize the lower jaw and improve masticatory function. The effectiveness of the program was assessed by Mini Nutritional assessment, Simplified Nutrition Assessment Questionnaire, Fatigue Assessment Scale, Fatigue Severity Scale, hand dynamometry.

The results. In elderly and senile patients with the consequences of a fracture of the lower jaw, the state of malnutrition is determined (according to the Mini Nutritional assessment, Simplified Nutrition Assessment Questionnaire), increased fatigue (according to the Fatigue Assessment Scale, Fatigue Severity Scale), physical weakness (according to hand dynamometry). Under the influence of rehabilitation, the nutritional status of patients of group 2 improved statistically significantly from the initial state: according to the MNA scale, the improvement was 12.9%, SNAQ - 25%, but these parameters did not reach the level of group 1 ($p > 0.05$). There was a decrease in the feeling of fatigue of people of group 2 to a moderate level according to FAS parameters - by 31%. Significantly compared to the initial examination, the importance of fatigue according to the FSS decreased by 17% ($p < 0.05$); although the corresponding parameters of group 1 were not reached ($p > 0.05$). The results of hand dynamometry in persons of group 2 improved relative to the initial result in men by 20.6%, in women by 19.5% ($p < 0.05$), reaching the values of group 1.

Conclusions. The developed complex rehabilitation program demonstrated a positive effect ($p < 0.05$) on the studied indicators of malnutrition, fatigue, physical weakness compared to the initial data, which confirms the need for the implementation of specialized rehabilitation in patients of older age groups with injuries of the lower jaw for a long time, not only taking into account the condition of the orofacial zone, but also of geriatric status.

Key words: bone fracture, maxillofacial area, gerontology and geriatrics, geriatric syndromes, rehabilitation.

Нестерчук Наталія Євгенівна <https://orcid.org/0000-0003-2199-3403>

Надійшла до редакції / Received: 30.05.2024

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-27-12>

УДК 616.12-008.331.1-056.5:616-018.26:612.018

УМІСТ АДИПОНЕКТИНУ, ВІСФАТИНУ, TOLL-ПОДІБНОГО РЕЦЕПТОРА-4 І АРГІНАЗИ-II У МЕТАБОЛІЧНО СКОМПРОМЕТОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Склярова О.Є.¹, Фоменко І.С.¹, Кобилінська Л.І.¹, Скляров Є.Я.¹, Варі Ш.Ж.²¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна²Міжнародний центр дослідження та інновацій у медичній програмі, Седар-Сінай медичний центр, Лос-Анджелес, Каліфорнія, Сполучені Штати Америки

Анотація. Вступ. Артеріальна гіпертензія є основним чинником ризику серцево-судинних уражень у пацієнтів із надвагою/ожирінням. За наявності АГ виникають адипоцитокіновий дисбаланс, активація імунної системи та запалення, роль яких у патогенезі ще недостатньо досліджена.

Мета роботи: дослідити вміст адипонектину, вісфатину, Toll-подібного рецептора-4 і аргінази-II у метаболічно скомпрометованих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи. У рандомізований спосіб обстежено 76 пацієнтів із надвагою/ожирінням, які мали встановлений діагноз артеріальної гіпертензії та отримували антигіпертензивні препарати. Пацієнтів було розділено на дві групи: 1 група – 38 пацієнтів, які досягли цільового АТ, 2 група – 38 осіб, які не досягли цільового АТ. Усім учасникам дослідження проводили ретельний збір анамнезу захворювання та життя, загальний фізикальний огляд із вимірюванням АТ та розрахунком ІМТ, загальноклінічні (загальний аналіз крові, коагулограма, біохімічний аналіз крові, ліпидограма) та імуноферментні дослідження для визначення концентрацій адипонектину, вісфатину, TLR4 і аргінази-II сироватці крові та лімфоцитах із використанням реактивів ELISA Kit.

Результати. У пацієнтів, які досягли цільового АТ, були достовірно вищі концентрації сироваткового адипонектину на тлі суттєво нижчих показників вісфатину, TLR4 і аргінази-II. Відповідно, у пацієнтів, які не досягнули цільового рівня АТ, спостерігалися достовірно вищі показники вісфатину, TLR4, аргінази-II в сироватці на тлі достовірно знижених показників адипонектину в сироватці. Натомість у лімфоцитах периферичної крові не встановлено достовірної різниці між показниками адипонектину, вісфатину, TLR4 і аргінази-II під час міжгрупового порівняння. На додаток виявлено обернені корелятивні зв'язки між адипонектином і АсАТ, креатиніном та сечовиною; високі показники вісфатину прямо асоціювалися з ІМТ, САТ, ХС-ЛПНЩ, ТГ, АсАТ, фібриногеном та МНВ; встановлено прямі кореляції TLR4 з ІМТ, лейкоцитами крові, ПЧ, АсАТ, креатиніном на тлі оберненої кореляції з ХС-ЛПВЩ; високі показники аргінази-II прямо асоціювалися із САТ, ІМТ, АлАТ, АсАТ, ХС-ЛПНЩ, ТГ.

Висновки. У метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ, які не досягли цільових показників АТ під час антигіпертензивної терапії, згідно із сучасними рекомендаціями, високі показники АТ асоціюються з низькою концентрацією протизапального і антиатеросклеротичного адипокіну – адипонектину, на тлі високих концентрацій прозапальних чинників – вісфатину, TLR4 і аргінази-II. Окрім того, встановлені корелятивні зв'язки між показниками адипонектину, вісфатину, TLR4, аргінази-II і результатами вікових, фізикальних і лабораторних обстежень, які підтверджують участь вищезазначених чинників у патогенезі АГ у метаболічно скомпрометованих пацієнтів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, адипонектин, вісфатин, TLR4, аргіназа-II.

Вступ. Уже достеменно відомо, що жирова тканина є ендокринним органом, який синтезує численні адипокіни, котрі впливають на метаболізм глюкози та ліпідів, чутливість до інсуліну, процеси ангиогенезу і запалення [12; 23]. Численні дослідження демонструють взаємозв'язок дисбалансу адипоцитокінів із розвитком серцево-судинних уражень, які супроводжуються запаленням низької інтенсивності [2; 22].

Відома роль адипонектину як захисного чинника, який пригнічує атерогенез, підвищує чутливість до інсуліну, знижує експресію молекул адгезії в ендотеліальних клітинах, пригнічує секрецію цитокінів, стимулює продукцію оксиду азоту (NO) [3; 6; 11]. Існують докази, що

низькі концентрації адипонектину є чинником розвитку серцево-судинних захворювань [2]. Сьогодні адипонектин є найбільш вивченим протизапальним адипокіном, і його визначення може мати велике прогностичне значення для діагностики та профілактики метаболічних та серцево-судинних уражень.

Особливу увагу також привертає вісфатин, який демонструє плейотропні ефекти, впливає на зниження рівня глюкози через підвищення її поглинання та ліпогенезу, чинить прозапальну дію, а у пацієнтів із метаболічними захворюваннями вісфатин може виступати як маркер запалення та ендотеліальної дисфункції [1; 4; 5]. Сьогодні сироватковий рівень вісфатину можна розглядати як потенційний маркер ризику розвитку коморбідної серцево-судинної патології, однак, незважаючи на численні дослідження щодо вивчення вісфатину, його роль у патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ) залишається недостатньо вивченою [5; 27].

Окрім того, активно дискутується роль Toll-подібних рецепторів (TLR) у патогенезі АГ, оскільки вони є важливими індукторами ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу [9]. Зокрема, відомо, що за наявності гіпертензії та надваги чи ожиріння TLR4 підлягають надмірній активації, що призводить до ініціації вродженої імунної запальної відповіді, ушкодження судин, вивільнення цитокінів та інших прозапальних чинників, що призводить до запалення в інтерстиції та кровоносних судинах, порушення обміну натрію в нирках, артеріального ремоделювання й ушкодження органів-мішеней [9; 13]. Ураховуючи те, що основний механізм активації імунних клітин за наявності гіпертензії залишається неясним, детальне дослідження TLR4 у пацієнтів з АГ може покращити наше розуміння патогенезу гіпертензії.

Сьогодні досі не існує клінічного стандарту визначення активності аргінази або рівнів експресії аргінази-II у крові чи тканинах для діагностики серцево-судинних захворювань [10]. Установлено, що під впливом оксидативного стресу, за наявності гіпертензії, ожиріння, атеросклерозу, серцевій недостатності, інфаркту міокарда рівень експресії аргінази-II зростає [21]. Окрім того, націлювання на аргіназу може стати потенційною стратегією терапії та профілактики АГ.

Мета дослідження – дослідити вміст адипонектину, вісфатину, TLR4 і аргінази-II у метаболічно скомпрометованих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи. Дослідження проведено з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, прийнятої у 1964 р. та переглянутої 59-ю Генеральною асамблеєю ВМА у 2008 р. Перед початком проведення обстеження усі пацієнти підписували добровільну згоду на участь у дослідженні, які були затверджені комісією з етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2 від 21.02.2022).

У рандомізованій спосіб обстежено 76 пацієнтів із надвагою/ожирінням, які перебували на лікуванні у центрі терапії КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова», мали встановлений діагноз АГ та отримували відповідні антигіпертензивні препарати. Пацієнтів було розділено на дві групи: 1 група – 38 пацієнтів, які досягли цільового артеріального тиску (АТ), 2 група – 38 осіб, які не досягли цільового АТ.

Критеріями включення у дослідження були: вік пацієнтів – 40–75 років із діагнозом АГ, наявність надваги або ожиріння, підписання добровільною згоди пацієнта. Із дослідження були виключені пацієнти з некомпенсованими супутніми захворюваннями, психічними розладами, з алкогольною та наркотичною залежностями, відмовою підписання добровільної згоди на участь у дослідженні.

Діагноз АГ установлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів [24].

Усім учасникам дослідження проводили ретельний збір анамнезу захворювання та життя, загальний фізикальний огляд із вимірюванням АТ та розрахунком індексу маси тіла (ІМТ), загальноклінічні (загальний аналіз крові, коагулограма, біохімічний аналіз крові, ліпидограма) та імуноферментні дослідження для визначення концентрацій адипонектину, вісфатину, TLR4 і аргінази-II у сироватці крові та лімфоцитах із використанням Human Adiponectin ELISA Kit (Abcam, Cambridge, UK), Human Visfatin ELISA Kit (Clode-Clone Corp., USA), Human TLR4 ELISA Kit, Human Arg2 ELISA Kit.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням ліцензійного програмного забезпечення Microsoft Excel (2010) та GraphPad Prism 8.01.1. Усі дані представлені як середні величини із середнім квадратичним відхиленням, а також як медіана та проценти відповідно до правильності розподілу, яка визначалася за правилом трьох сигм. Із метою встановлення достовірності міжгрупової різниці використовували t-критерій Стьюдента, U-критерій Манна – Уїтні – Вілкоксона. Для оцінки корелятивних зв'язків застосовували коефіцієнт кореляції Пірсона. Достовірність розцінювали при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Під час проведення фізикального обстеження не встановлено суттєвої міжгрупової різниці за гендерним та віковим складом. Показники систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) тиску були достовірно вищі у метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ другої групи, які не досягли цільових значень АТ ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняння гендерно-вікових та фізикальних даних метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ

Групи		Група 1 метаболічно скомпрометовані пацієнти з АГ, які досягли цільового АТ, n=38	Група 2 метаболічно скомпрометовані пацієнти з АГ, які не досягли цільового АТ, n=38	P
Стать	Чоловіча, %	57,6	56,8	-
	Жіноча, %	42,4	43,2	-
Вік, роки		61,52±1,77	62,17±1,19	$p > 0,05$
ІМТ, кг/м ²		26,53±0,44	27,13±0,48	$p > 0,05$
ЧСС, ударів/хв		83,84±3,56	85,29±2,78	$p > 0,05$
САТ, мм рт. ст.		129,35±2,03	170,31±2,65	$p < 0,05$
ДАТ, мм рт. ст.		81,45±1,49	96,30±2,63	$p < 0,05$

Установлено, що показники загального аналізу крові та коагулограми достовірно не відрізнялися серед обстежених пацієнтів обох груп (табл. 2). У метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ, які досягли цільового АТ, спостерігалися достовірно вищі показники АлАТ, а от середні значення АсАТ, креатиніну і сечовини суттєво не відрізнялися в обстежених групах. Окрім того, у метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ обох груп відзначалися суттєво вищі середні значення загального холестерину, ХС-ЛПНЩ, ТГ на тлі знижених середніх величин ХС-ЛПВЩ.

У пацієнтів першої групи з нормальним рівнем АТ були достовірно вищі концентрації сироваткового адипонектину на тлі суттєво нижчих показників вісфатину, TLR4 і аргінази-II (табл. 3). Відповідно, у пацієнтів, які не досягнули цільового рівня АТ, спостерігалися достовірно вищі показники вісфатину, TLR4, аргінази-II у сироватці на тлі достовірно знижених показників адипонектину в сироватці. Натомість у лімфоцитах периферичної крові не встановлено достовірної різниці між показниками адипонектину, вісфатину, TLR4 і аргінази-II під час міжгрупового порівняння.

Таблиця 2

**Порівняння результатів лабораторних обстежених
метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ**

Групи		Група 1 метаболічно скомпрометовані пацієнти з АГ, які досягли цільового АТ, n=38	Група 2 метаболічно скомпрометовані пацієнти з АГ, які не досягли цільового АТ, n=38	Р
Параметри				
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$		4,40 \pm 0,15	4,45 \pm 0,11	p>0,05
Продовження табл. 2				
Гемоглобін, г/л		124,22 \pm 5,09	134,59 \pm 3,83	p>0,05
Лейкоцити, $\times 10^9/л$		7,39 \pm 0,48	7,15 \pm 0,32	p>0,05
Тромбоцити, $\times 10^9/л$		240,79 \pm 17,63	252,09 \pm 17,58	p>0,05
Протромбіновий час (ПЧ), с		12,95 \pm 0,65	12,77 \pm 0,26	p>0,05
Протромбіновий індекс (ПІ), %		103,08 \pm 4,09	98,24 \pm 4,57	p>0,05
Фібриноген, г/л		4,2(3,4;5,6)	3,8(3,3;5,3)	p>0,05
Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)		1,01(0,97;1,2)	1,05 \pm 0,03	p>0,05
Аланінамінотрансфераза (АлАТ), од/л		26,1(15,2;44,3)	17,2(12,5;23,2)	p<0,05
Аспартагамінотрансфераза (АсАТ), од/л		25,0(16,7;40,5)	24,9(17,9;36,9)	p>0,05
Креатинін, ммоль/л		98(87;113)	94,85 \pm 3,78	p>0,05
Сечовина, ммоль/л		7,1(5,2;9,1)	7,13 \pm 0,41	p>0,05
Загальний холестерин, ммоль/л		5,28 \pm 0,11	5,93 \pm 0,11	p>0,05
Холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), ммоль/л		1,19 \pm 0,04	1,14 \pm 0,04	p>0,05
Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), ммоль/л		3,95 \pm 0,09	3,94 \pm 0,10	p>0,05
Тригліцериди (ТГ), ммоль/л		1,71 \pm 0,07	1,79 \pm 0,06	p>0,05

Таблиця 3

**Уміст адипонектину, вісфатину, TLR4 і аргінази-II
у метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ**

Групи		Група 1 метаболічно скомпрометовані пацієнти з АГ, які досягли цільового АТ, n=38	Група 2 метаболічно скомпрометовані пацієнти з АГ, які не досягли цільового АТ, n=38	Р
Параметри				
Адипонектин, мкг/мл	сироватка	12,11(7,62;24,09)	9,04(4,57;14,39)	p<0,05
	лімфоцити	13,20(2,88;18,24)	4,46(2,44;13,59)	p>0,05
Вісфатин, пг/мл	сироватка	1,71(1,35;2,09)	1,87(1,57;3,04)	p<0,05
	лімфоцити	0,42(0,34;0,53)	0,41(0,31;0,51)	p>0,05
TLR4, нг/мл	сироватка	1,22(0,55;5,74)	1,84(0,84;12,12)	p<0,05
	лімфоцити	1,18(0,77;1,81)	1,64(0,82;2,13)	p>0,05
Аргіназа-II, пг/мл	сироватка	0,46(0,35;0,70)	0,83(0,42;1,19)	p<0,05
	лімфоцити	2,49(1,96;3,47)	2,84(2,32;3,24)	p>0,05

Окрім того, у метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ, які досягли цільового АТ, встановлено такі суттєві зв'язки: обернені кореляційні зв'язки між показниками адипонектину в сироватці крові та віком обстежених осіб ($r=-0,411$; $p<0,01$), ІМТ ($r=-0,275$; $p<0,05$), САТ ($r=-0,316$; $p<0,01$) на тлі прямої кореляції із ХС-ЛПВЩ ($r=0,267$; $p<0,05$); обернені асоціації

між показниками адипонектину в лімфоцитах периферичної крові та САТ ($r=-0,285$; $p<0,05$), ПІ ($r=-0,432$; $p<0,01$), АсАТ ($r=-0,299$; $p<0,05$), ХС-ЛПНЩ ($r=-0,300$; $p<0,05$), а також пряма кореляція із ПЧ ($r=0,314$; $p<0,05$); прямі асоціації між показниками вісфатину в сироватці крові та ІМТ ($r=0,344$; $p<0,01$), ПІ ($r=0,322$; $p<0,05$), ХС-ЛПНЩ ($r=0,374$; $p<0,01$); позитивні кореляції встановлено між вісфатином у лімфоцитах периферичної крові та віком ($r=0,302$; $p<0,05$), фібриногеном ($r=0,516$; $p<0,01$), МНВ ($r=0,503$; $p<0,01$); прямі зв'язки між TLR4 у сироватці крові і лейкоцитами периферичної крові ($r=0,293$; $p<0,05$), ПЧ ($r=0,235$; $p<0,05$), АсАТ ($r=0,281$; $p<0,05$), ХС-ЛПНЩ ($r=0,322$; $p<0,05$), ТГ ($r=0,299$; $p<0,05$); позитивні асоціації між TLR4 у лімфоцитах периферичної крові та ІМТ ($r=0,602$; $p<0,01$), лейкоцитами крові ($r=0,279$; $p<0,05$); прямі кореляції між показниками аргінази-II у сироватці крові і САТ ($r=0,265$; $p<0,05$), АлАТ ($r=0,557$; $p<0,01$), АсАТ ($r=0,258$; $p<0,05$), ХС-ЛПНЩ ($r=0,324$; $p<0,05$) на тлі оберненої кореляції із ПЧ ($r=-0,263$; $p<0,05$).

Водночас у метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ, які не досягли цільового АТ, встановлено такі достовірні кореляції: обернені кореляційні зв'язки між показниками адипонектину в сироватці крові та САТ ($r=-0,516$; $p<0,05$), АсАТ ($r=-0,294$; $p<0,05$), креатиніном ($r=-0,381$; $p<0,01$), сечовиною ($r=-0,340$; $p<0,01$), ХС-ЛПНЩ ($r=-0,376$; $p<0,01$) й пряма асоціація з ХС-ЛПВЩ ($r=0,352$; $p<0,01$); обернені кореляційні зв'язки між показниками адипонектину в лімфоцитах периферичної крові і САТ ($r=-0,330$; $p<0,01$), АсАТ ($r=-0,264$; $p<0,05$), ХС-ЛПНЩ ($r=-0,325$; $p<0,05$); прямі зв'язки між вісфатином сироватки і САТ ($r=0,288$; $p<0,05$), ТГ ($r=0,589$; $p<0,01$), АсАТ ($r=0,361$; $p<0,01$) на тлі оберненого зв'язку з ХС-ЛПВЩ ($r=-0,375$; $p<0,05$); позитивні асоціації виявлені між вісфатином у лімфоцитах периферичної крові та фібриногеном ($r=0,317$; $p<0,05$), загальним холестеринном ($r=0,319$; $p<0,05$) на тлі достовірної оберненої асоціації з показниками ХС-ЛПВЩ ($r=-0,281$; $p<0,05$); прямі кореляції встановлено між показниками TLR4 у сироватці крові та ІМТ ($r=0,326$; $p<0,01$), ЧСС ($r=0,311$; $p<0,05$), лейкоцитами крові ($r=0,517$; $p<0,01$), ПЧ ($r=0,262$; $p<0,05$), АсАТ ($r=0,256$; $p<0,05$), креатиніном ($r=0,283$; $p<0,05$) на тлі оберненої кореляції з ХС-ЛПВЩ ($r=-0,383$; $p<0,01$); виявлено прямі суттєві асоціації між показниками TLR4 у лімфоцитах і систолічним АТ ($r=0,296$; $p<0,05$), ХС-ЛПНЩ ($r=0,289$; $p<0,05$); також встановлено прямі суттєві кореляції між показниками аргінази-II і систолічним АТ ($r=0,486$; $p<0,01$), ІМТ ($r=0,374$; $p<0,01$), АсАТ ($r=0,622$; $p<0,01$) на тлі оберненого зв'язку з ХС-ЛПВЩ ($r=-0,359$; $p<0,01$); виявлено прямі кореляційні зв'язки між показниками аргінази-II в лімфоцитах периферичної крові та ІМТ ($r=0,493$; $p<0,01$), фібриногеном ($r=0,371$; $p<0,01$), ТГ ($r=0,247$; $p<0,05$).

Підсумовуючи результати проведеного дослідження, доведено, що концентрації адипонектину прямо асоціюються з ХС-ЛПВЩ й обернено – із САТ, ІМТ, ХС-ЛПНЩ, що підтверджує етіологічну роль цього протизапального і антиатеросклеротичного адипокіну в генезі АГ, пов'язаної з ожирінням [25]. Суттєво нижчий уміст адипонектину серед пацієнтів, яким не вдалося досягти цільових значень АТ, може бути наслідком незначно більшого значення ІМТ, оскільки деякі автори припускають, що за наявності ожиріння виникає дисфункція жирових клітин і/або гіперметилування гену адипонектину [8]. На додаток встановлені обернені корелятивні зв'язки між адипонектином і АсАТ, креатиніном та сечовиною свідчать про вплив дисфункції печінки та нирок на рівень адипонектину, що також підтверджується результатами інших досліджень [25; 20].

Сьогодні існує усе більше доказів, що вісфатин може бути новим біомаркером і навіть предиктором серцево-судинних захворювань [1; 26]. Попередні дослідження довели, що вісфатин бере безпосередню участь у розвитку та прогресуванні запальних захворювань, включаючи ожиріння, атеросклероз і серцево-судинні ураження [15; 17]. Результати нашого дослідження показали, що у метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ високі показники вісфатину в сироватці крові прямо асоціювалися з ІМТ, САТ, ХС-ЛПНЩ, ТГ, АсАТ, фібриногеном та

МНВ, що може бути наслідком проліферативних, прозапальних і проангіогенних ефектів цього адипоцитокіну через стимуляцію деяких молекулярних сигнальних шляхів [1; 5].

Отримані результати дослідження показали, що у метаболічно скомпрометованих пацієнтів із неконтрольованою АГ встановлено суттєво вищі показники TLR4 і прямі кореляції з ІМТ, лейкоцитами крові, ПЧ, АсАТ, креатиніном на тлі оберненої кореляції з ХС-ЛПВЩ, що може бути наслідком того, що TLR4 через пригнічення антиоксидантних ферментів і посилення продукції прозапальних цитокінів та вісфатину сприяють ендотеліальній дисфункції, проліферації гладкої мускулатури з подальшим ушкодженням судин, нирок [9; 14; 16].

Високі показники аргінази-II прямо асоціювалися із САТ, ІМТ, АлАТ, АсАТ, ХС-ЛПНЩ, ТГ, що підтверджує дані інших авторів щодо ролі аргінази у виникненні ендотеліальної дисфункції за наявності АГ та надваги/ожиріння [19]. Також припускають, що окислені ліпопротеїни низької щільності активують аргіназу-II, що призводить до порушення продукції основного вазодилатора – оксиду азоту [7]. Сьогодні науковці вважають, що пригнічення активності аргінази-II може мати позитивний ефект у лікуванні серцево-судинних захворювань, зокрема гіпертензії, пов'язаної з метаболічним синдромом [10; 18].

Висновки. У метаболічно скомпрометованих пацієнтів з АГ, які не досягли цільових показників АТ під час антигіпертензивної терапії, згідно із сучасними рекомендаціями, високі показники АТ асоціюються з низькою концентрацією протизапального і антиатеросклеротичного адипокіну – адипонектину на тлі високих концентрацій прозапальних чинників – вісфатину, TLR4 і аргінази-II. Окрім того, встановлено корелятивні зв'язки між показниками адипонектину, вісфатину, TLR4, аргінази-II і результатами вікових, фізикальних і лабораторних обстежень, які підтверджують участь вищезазначених чинників у патогенезі АГ у метаболічно скомпрометованих пацієнтів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Abdalla M.M.I. Role of visfatin in obesity-induced insulin resistance. *World journal of clinical cases*. 2022. Vol. 10, № 30. P. 10840–10851. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i30.10840>.
2. Cai M., Zhao D., Han X., Han S., Zhang W., Zang Z., Gai C., Rong R., Gao T. The role of perivascular adipose tissue-secreted adipocytokines in cardiovascular disease. *Frontiers in immunology*. 2023. Vol. 14. 1271051. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1271051>.
3. Clemente-Suárez V.J., Redondo-Flórez L., Beltrán-Velasco A.I., Martín-Rodríguez A., Martínez-Guardado I., Navarro-Jiménez E., Laborde-Cárdenas C.C., Tornero-Aguilera J.F. The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, № 5. 1290. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051290>.
4. Dakroub A., Nasser S., Younis N., Bhagani H., Al-Dhaheri Y., Pintus G., Eid A.A., El-Yazbi A.F., Eid A.H. Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. *Cells*. 2020. Vol. 9, № 11. 2444. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9112444>.
5. Erten M. Visfatin as a Promising Marker of Cardiometabolic Risk. *Acta Cardiologica Sinica*. 2021. Vol. 37, № 5. P. 464–472. [https://doi.org/10.6515/ACS.202109_37\(5\).20210323B](https://doi.org/10.6515/ACS.202109_37(5).20210323B).
6. Feijóo-Bandín S., Aragón-Herrera A., Moraña-Fernández S., Anido-Varela L., Tarazón E., Roselló-Lletí E., Portolés M., Moscoso I., Gualillo O., González-Juanatey J.R., Lago F. Adipokines and Inflammation: Focus on Cardiovascular Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2023. Vol. 21, № 20. 7711. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21207711>.
7. Janaszak-Jasiecka A., Płoska A., Wierońska J.M., Dobrucki L.W., Kalinowski L. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cellular & molecular biology letters*. 2023. Vol. 28, № 1. 21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s11658-023-00423-2>.
8. Kim A.Y., Park Y.J., Pan X., Shin K.C., Kwak S.H., Bassas A.F., Sallam R.M., Park K.S., Alfadda A.A., Xu A., Kim J.B. Obesity-induced DNA hypermethylation of the adiponectin gene mediates insulin resistance. *Nature communications*. 2015. Vol. 6. 7585. <https://doi.org/10.1038/ncomms8585>.
9. Lazaridis A., Gavriilaki E., Douma S., Gkaliagkousi E. Toll-Like Receptors in the Pathogenesis of Essential Hypertension. A Forthcoming Immune-Driven Theory in Full Effect.

International journal of molecular sciences. 2021. Vol. 22, № 7. 3451. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22073451>.

10. Li Z., Wang L., Ren Y., Huang Y., Liu W., Lv Z., Qian L., Yu Y., Xiong Y. Arginase: shedding light on the mechanisms and opportunities in cardiovascular diseases. *Cell death discovery*. 2022. Vol. 8, № 1. 413. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01200-4>.

11. Maksymets T.A., Sklyarova H.E. The relationship between insulin resistance, adipokines, lipids and low-grade inflammation in patients by cardiovascular disease treated with statins. *Medical science of Ukraine*. 2023. Vol.19, № 3. P. 23–30. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2023.04>.

12. Maximus P.S., Al Achkar Z., Hamid P.F., Hasnain S.S., Peralta C.A. Adipocytokines: Are they the Theory of Everything? *Cytokine*. 2020. Vol. 133. 155144. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155144>.

13. Navaneethalakrishnan S., Smith H.L., Arenaz C.M., Goodlett B.L., McDermott J.G., Mitchell B.M. Update on Immune Mechanisms in Hypertension. *American journal of hypertension*. 2022. Vol. 35, № 10. P. 842–851. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpac077>.

14. Nunes K.P., Bomfim G.F., Toque H.A., Szasz T., Clinton Webb R. Toll-like receptor 4 (TLR4) impairs nitric oxide contributing to Angiotensin II-induced cavernosal dysfunction. *Life sciences*. 2017. Vol. 191. P. 219–226. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.10.014>.

15. Parimelazhagan R., Umapathy D., Sivakamasundari I.R., Sethupathy S., Ali D., Kunka Mohanram R., Namasivayan N. Association between Tumor Prognosis Marker Visfatin and Proinflammatory Cytokines in Hypertensive Patients. *BioMed research international*. 2021. 8568926. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/8568926>.

16. Romacho T., Valencia I., Ramos-González M., Vallejo S., López-Esteban M., Lorenzo O., Cannata P., Romero A., San Hipólito-Luengo A., Gómez-Cerezo J.F., Peiró C., Sánchez-Ferrer C.F. Visfatin/eNamp1 induces endothelial dysfunction in vivo: a role for Toll-Like Receptor 4 and NLRP3 inflammasome. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10, № 1. 5386. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62190-w>.

17. Rotkegel S., Chudek J., Spiechowicz-Zaton U., Ficek R., Adamczak M., Wiecek A. The effect of sodium restricted diet on plasma visfatin levels in hypertensive patients with visceral obesity. *Kidney & blood pressure research*. 2013. Vol. 37, № 2-3. P. 124–131. DOI: <https://doi.org/10.1159/000350066>.

18. S. Clemente G., van Waarde A., F. Antunes I., Dömling A., H. Elsinga P. Arginase as a Potential Biomarker of Disease Progression: A Molecular Imaging Perspective. *Int. J. Mol. Sci*. 2020. Vol. 21. 5291. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21155291>.

19. Sklyarova O.Y., Mahiiyovych S.R., Denysenko N.V., Kobylinska L.I., Sklyarov Y.Y. The level of nitric oxide and arginase activity in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus during COVID-19. *Ukr. Biochem. J*. 2022. Vol. 94, № 5. P. 18-27. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj94.05.018>.

20. Sowka A., Dobrzyn P. Role of Perivascular Adipose Tissue-Derived Adiponectin in Vascular Homeostasis. *Cells*. 2021. Vol. 10, № 6. 1485. <https://doi.org/10.3390/cells10061485>.

21. Tasneem S., Liu B., Li B., Choudhary M.I., Wang W. Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents. *Pharmacological research*. 2019. Vol. 139. P. 126–140. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.11.001>.

22. Vasamsetti S.B., Natarajan N., Sadaf S., Florentin J., Dutta, P. Regulation of cardiovascular health and disease by visceral adipose tissue-derived metabolic hormones. *The Journal of physiology*. 2023. Vol. 601, № 11. P. 2099–2120. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP282728>.

23. Wang X., Zhang S., Li Z. Adipokines in glucose and lipid metabolism. *Adipocyte*. 2023. Vol. 12, №1. 2202976. DOI: <https://doi.org/10.1080/21623945.2023.2202976>.

24. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens*. 2018. Vol. 36. P. 1953–2041. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.

25. Wu O., Lu X., Leng J. et al. Reevaluating Adiponectin's impact on obesity hypertension: a Chinese case-control study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024. Vol. 24. 208. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03865-417>.

26. Yu P.L., Wang C., Li W., Zhang F.X. Visfatin Level and The Risk of Hypertension and Cerebrovascular Accident: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormone and metabolic research*. 2019. Vol. 51, № 4. P. 220–229. <https://doi.org/10.1055/a-0867-1333>.
27. Zheng M., Lu N., Ren M., Chen H. Visfatin associated with major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction. *BMC cardiovascular disorders*. 2020. Vol. 20, № 1. 271. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01549-3>.

REFERENCES

1. Abdalla, M.M.I. (2022). Role of visfatin in obesity-induced insulin resistance. *World journal of clinical cases*, 10(30), 10840–10851. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i30.10840>.
2. Cai, M., Zhao, D., Han, X., Han, S., Zhang, W., Zang, Z., Gai, C., Rong, R., & Gao, T. (2023). The role of perivascular adipose tissue-secreted adipocytokines in cardiovascular disease. *Frontiers in immunology*, 14, 1271051. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1271051>.
3. Clemente-Suárez, V.J., Redondo-Flórez, L., Beltrán-Velasco, A.I., Martín-Rodríguez, A., Martínez-Guardado, I., Navarro-Jiménez, E., Laborde-Cárdenas, C.C., & Tornero-Aguilera, J.F. (2023). The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines*, 11(5), 1290. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051290>.
4. Dakroub, A., A Nasser, S., Younis, N., Bhagani, H., Al-Dhaheri, Y., Pintus, G., Eid, A.A., El-Yazbi, A.F., & Eid, A.H. (2020). Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. *Cells*, 9(11), 2444. <https://doi.org/10.3390/cells9112444>.
5. Erten, M. (2021). Visfatin as a Promising Marker of Cardiometabolic Risk. *Acta Cardiologica Sinica*, 37(5), 464–472. [https://doi.org/10.6515/ACS.202109_37\(5\).20210323B](https://doi.org/10.6515/ACS.202109_37(5).20210323B).
6. Feijóo-Bandín, S., Aragón-Herrera, A., Moraña-Fernández, S., Anido-Varela, L., Tarazón, E., Roselló-Lletí, E., Portolés, M., Moscoso, I., Gualillo, O., González-Juanatey, J.R., & Lago, F. (2020). Adipokines and Inflammation: Focus on Cardiovascular Diseases. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7711. <https://doi.org/10.3390/ijms21207711>.
7. Janaszak-Jasiecka, A., Płoska, A., Wierońska, J.M., Dobrucki, L.W., & Kalinowski, L. (2023). Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cellular & molecular biology letters*, 28(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s11658-023-00423-2>.
8. Kim, A.Y., Park, Y.J., Pan, X., Shin, K.C., Kwak, S.H., Bassas, A.F., Sallam, R.M., Park, K.S., Alfadda, A.A., Xu, A., & Kim, J.B. (2015). Obesity-induced DNA hypermethylation of the adiponectin gene mediates insulin resistance. *Nature communications*, 6, 7585. <https://doi.org/10.1038/ncomms8585>.
9. Lazaridis, A., Gavriilaki, E., Douma, S., & Gkaliagkousi, E. (2021). Toll-Like Receptors in the Pathogenesis of Essential Hypertension. A Forthcoming Immune-Driven Theory in Full Effect. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3451. <https://doi.org/10.3390/ijms22073451>.
10. Li, Z., Wang, L., Ren, Y., Huang, Y., Liu, W., Lv, Z., Qian, L., Yu, Y., & Xiong, Y. (2022). Arginase: shedding light on the mechanisms and opportunities in cardiovascular diseases. *Cell death discovery*, 8(1), 413. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01200-4>.
11. Maksymets, T.A., & Sklyarova, H.E. (2023). The relationship between insulin resistance, adipokines, lipids and low-grade inflammation in patients by cardiovascular disease treated with statins. *Medical science of Ukraine*, 19(3), 23-30. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2023.04>.
12. Maximus, P.S., Al Achkar, Z., Hamid, P.F., Hasnain, S.S., & Peralta, C.A. (2020). Adipocytokines: Are they the Theory of Everything? *Cytokine*, 133, 155144. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155144>.
13. Navaneethabalakrishnan, S., Smith, H.L., Arenaz, C.M., Goodlett, B.L., McDermott, J.G., & Mitchell, B.M. (2022). Update on Immune Mechanisms in Hypertension. *American journal of hypertension*, 35(10), 842–851. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpac077>.
14. Nunes, K.P., Bomfim, G.F., Toque, H.A., Szasz, T., & Clinton Webb, R. (2017). Toll-like receptor 4 (TLR4) impairs nitric oxide contributing to Angiotensin II-induced cavernosal dysfunction. *Life sciences*, 191, 219–226. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.10.014>.
15. Parimelazhagan, R., Umopathy, D., Sivakamasundari, I.R., Sethupathy, S., Ali, D., Kunka Mohanram, R., & Namasivayan, N. (2021). Association between Tumor Prognosis Marker Visfatin

and Proinflammatory Cytokines in Hypertensive Patients. *BioMed research international*, 2021, 8568926. <https://doi.org/10.1155/2021/8568926>.

16. Romacho, T., Valencia, I., Ramos-González, M., Vallejo, S., López-Esteban, M., Lorenzo, O., Cannata, P., Romero, A., San Hipólito-Luengo, A., Gómez-Cerezo, J.F., Peiró, C., & Sánchez-Ferrer, C. F. (2020). Visfatin/eNampt induces endothelial dysfunction in vivo: a role for Toll-Like Receptor 4 and NLRP3 inflammasome. *Scientific reports*, 10(1), 5386.-<https://doi.org/10.1038/s41598-020-62190-w>.

17. Rotkegel, S., Chudek, J., Spiechowicz-Zaton, U., Ficek, R., Adamczak, M., & Wiecek, A. (2013). The effect of sodium restricted diet on plasma visfatin levels in hypertensive patients with visceral obesity. *Kidney & blood pressure research*, 37(2-3), 124–131. <https://doi.org/10.1159/000350066>.

18. S Clemente, G., van Waarde, A., F Antunes, I., Dömling, A., & H Elsinga, P. (2020). Arginase as a Potential Biomarker of Disease Progression: A Molecular Imaging Perspective. *International journal of molecular sciences*, 21(15), 5291. <https://doi.org/10.3390/ijms21155291>.

19. Sklyarova O.Y., Mahiiiovych S.R., Denysenko N.V., Kobylinska L.I., Sklyarov Y.Y. The level of nitric oxide and arginase activity in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus during COVID-19. *Ukr. Biochem. J.* 2022. Vol. 94, № 5. P. 18–27. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj94.05.018>.

20. Sowka, A., & Dobrzyn, P. (2021). Role of Perivascular Adipose Tissue-Derived Adiponectin in Vascular Homeostasis. *Cells*, 10(6), 1485. <https://doi.org/10.3390/cells10061485>.

21. Tasneem, S., Liu, B., Li, B., Choudhary, M.I., & Wang, W. (2019). Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents. *Pharmacological research*, 139, 126–140. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.11.001>.

22. Vasamsetti, S.B., Natarajan, N., Sadaf, S., Florentin, J., & Dutta, P. (2023). Regulation of cardiovascular health and disease by visceral adipose tissue-derived metabolic hormones. *The Journal of physiology*, 601(11), 2099–2120. <https://doi.org/10.1113/JP282728>.

23. Wang, X., Zhang, S., & Li, Z. (2023). Adipokines in glucose and lipid metabolism. *Adipocyte*, 12(1), 2202976. <https://doi.org/10.1080/21623945.2023.2202976>.

24. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D.L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S.E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G.Y.H., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

25. Wu, O., Lu, X., Leng, J., Zhang, X., Liu, W., Yang, F., Zhang, H., Li, J., Khederzadeh, S., Liu, X., & Yuan, C. (2024). Reevaluating Adiponectin's impact on obesity hypertension: a Chinese case-control study. *BMC cardiovascular disorders*, 24(1), 208. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03865-4>.

26. Yu, P.L., Wang, C., Li, W., & Zhang, F.X. (2019). Visfatin Level and The Risk of Hypertension and Cerebrovascular Accident: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormone and metabolic research*, 51(4), 220–229. <https://doi.org/10.1055/a-0867-1333>.

27. Zheng, M., Lu, N., Ren, M., & Chen, H. (2020). Visfatin associated with major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction. *BMC cardiovascular disorders*, 20(1), 271. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01549-3>.

CONTENTS OF ADIPONETIN, VISFATIN, TOLL-LIKE RECEPTOR-4 AND ARGINASE-II IN METABOLICLY COMPROMISED PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Sklyarova O.E., Fomenko I.S., Kobylinska L.I., Sklyarov E.Ya., Vari S.G.

Abstract. Introduction. Hypertension is a major risk factor for cardiovascular events in overweight/obese patients. Adipocytokine imbalance, activation of the immune system, and inflammation occur in hypertension, the role of which in the pathogenesis has not yet been sufficiently investigated.

The purpose of the work: to estimate the content of adiponectin, visfatin, Toll-like receptor-4 and arginase-II in metabolically compromised cases with arterial hypertension.

Materials and methods. 76 overweight/obese patients with a diagnosis of arterial hypertension and receiving antihypertensive drugs were examined in a randomized manner. Patients were divided into two groups: 1st group - 38 patients who reached the target BP, 2nd group - 38 people who did not reach the target BP. All study participants had their medical and life histories collected, underwent a general physical examination with blood pressure measurement and BMI calculation, general clinical (total blood count, coagulogram, biochemical blood analysis, lipidogram) and immunoenzyme studies to determine the concentrations of adiponectin, visfatin, TLR4, and arginase-II in blood serum and lymphocytes using ELISA Kit reagents.

The results. Patients who reached the target blood pressure had reliably higher concentrations of serum adiponectin on the background of significantly lower levels of visfatin, TLR4 and arginase-II. Accordingly, reliably higher levels of visfatin, TLR4, arginase-II in serum were observed in patients who did not reach the target blood pressure level, against the background of reliably reduced levels of adiponectin in serum. On the other hand, in peripheral blood lymphocytes, no credible difference was determined between adiponectin, visfatin, TLR4 and arginase-II indicators when comparing between groups. Additionally, inverse correlations were found between adiponectin and AST, creatinine and urea; high levels of visfatin were directly associated with BMI, SBP, LDL-C, TG, AST, fibrinogen and MNV; direct correlations of TLR4 with BMI, blood leukocytes, PF, AST, creatinine were determined against the background of an inverse correlation with HDL-C; high levels of arginase-II were directly associated with SBP, BMI, ALT, AST, LDL-C, TG.

Conclusions. In metabolically compromised patients with hypertension who did not reach the target blood pressure during antihypertensive therapy, according to current recommendations, high levels of blood pressure are associated with a low concentration of the anti-inflammatory and anti-atherosclerotic adipokine – adiponectin, against the background of high concentrations of pro-inflammatory factors – visfatin, TLR4 and arginase-II. Furthermore, correlations between the indicators of adiponectin, visfatin, TLR4, arginase-II and the results of age-related, physical and laboratory examinations were determined, which confirm the participation of the above-mentioned factors in the pathogenesis of hypertension in metabolically compromised patients.

Key words: arterial hypertension, adiponectin, visfatin, TLR4, arginase-II.

СклярOVA Олена Євгенівна <https://orcid.org/0000-0003-3667-6304>

Фоменко Ірина Степанівна <https://orcid.org/0000-0002-5479-0525>

Кобилінська Леся Іванівна <https://orcid.org/0000-0002-8965-8436>

СклярОВ Євген Якович <https://orcid.org/0000-0001-9037-0969>

Варі Шандор Жорж <https://orcid.org/0000-0003-2962-2017>

Надійшла до редакції / Receiv: 10.07.2024

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-27-13>

УДК 616.33:616.342:616.36:616.37]-002-036.1-06-07-008

ОСОБЛИВОСТІ ТРАВНОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГАСТРИТІ ТА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГАСТРОДУОДЕНІТІ ІЗ СУПУТНІМ УРАЖЕННЯМ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

Скубицька Л.Д.¹, Севериновська О.В.², Родинський О.Г.¹, Попова Т.В.¹¹Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна²Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, Дніпро, Україна

Анотація. Поєднані захворювання шлунку та органів гепатобіліарної системи (ГБС) є актуальним питанням у сучасній медичній практиці, бо досить часто діагностуються серед усіх верств населення та пов'язані з розвитком багатьох ускладнень. Поширеним ускладненням є зміни функції кишківника. У сучасній літературі науковці дану проблему описують в аспекті зміни мікрофлори кишківника, розвитку надмірного бактеріального росту, бактеріальній транслокації, взаємних патомеханізмів запалення печінки та кишківника. При цьому дані про зміни перетравлення компонентів їжі при коморбідному перебігу хвороб шлунку та ГБС представлені лише в одиничних роботах. Метою дослідження було вивчити та порівняти травну функцію у хворих на хронічний гастрит (ХГ) та у хворих на хронічний гастродуоденіт (ХГД), поєднаний із патологією органів ГБС. У дослідженні взяли участь 60 пацієнтів, яких було обстежено та розділено на дві групи. До першої увійшли 30 осіб із ХГ, до другої – 30 осіб із ХГД у поєднанні з хронічним гепатитом та супутньою патологією панкреатобіліарного тракту (хронічний холецистит та панкреатит). Травну функцію досліджували за допомогою мікроскопії калу – копрограм за такими показниками: змінені і незмінені м'язові волокна, перетравлена рослинна клітковина, нейтральний жир, крохмаль, йодофільна флора по чотирьох ступенях вираженості. За результатами дослідження встановлено гірше розщеплення та засвоєння тваринних білків і рослинної їжі, недостатнє всмоктування жирів, вуглеводів, наявність ознак дизбактеріозу переважно у хворих II групи з ХГД та ураженням ГБС, ніж у хворих I групи з ХГ. Визначено, що коморбідне ураження гастродуоденальної зони, недостатність холесекреторної функції печінки при гепатиті, хронічному панкреатиті більшою мірою змінюють травну функцію, що, ймовірно, зумовлено тяжкістю перебігу хвороби та зниженням адаптаційно-компенсаторних реакцій. Поширеність коморбідних хвороб шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи, а також відсутність ясності щодо механізмів їх розвитку і надалі потребують уваги науковців, лікарів, необхідності проведення нових досліджень, розроблення ефективних діагностичних, терапевтичних підходів, профілактичних заходів.

Ключові слова: хронічний гастрит, гепатит, панкреатобіліарний тракт, кишківник, моторна функція, травлення, копрограма.

Вступ. Хвороби органів травлення (ХОТ) є серйозною проблемою в Україні, бо в більшості випадків становлять хронічну патологію та стрімко зростають в умовах посилення стресогенності, зниження якості життя, особливо в роки війни. Пізні звернення за медичною допомогою, самолікування, некомплексна діагностика хвороб виступають чинниками ризику виявлення тяжких наслідків. За статистичним звітом МОЗ України, у період 2021–2023 рр. збільшилася кількість виявлення онкологічних ускладнень ХОТ на 8,1% у чоловіків і 8,4% у жінок [5].

Відбувається розширення вікових меж формування (ХОТ), та простежується чітка тенденція до збільшення захворюваності на коморбідний перебіг патологій шлунку та органів гепатобіліарної системи (ГБС). Гепатобіліарні захворювання представлені широким спектром патологій, які, за даними клінічних спостережень, стають причиною ранньої смертності та інвалідизації хворих. Серед них визначають як органічні стани, так і функціональні порушення, до яких відносять гепатити різної етіології з домінуванням метаболічно-асоційованої стеатогепатичної хвороби печінки, цирозу, хронічного холециститу, різних форм панкреатиту, що супроводжуються холестатичним синдромом із розвитком диспептичного, психологічного симптомокомп-

лексів, та ін. Не менш соціально значущими захворюваннями є гастрит і дуоденіт, що часто діагностуються в комплексі з хворобами органів ГБС та мають теоретичний та практичний інтерес в аспекті причинно-наслідкових, патофізіологічних зв'язків їх розвитку та супутнього перебігу [3].

Дослідженнями показано, що при хворобах шлунку та ГБС спостерігаються функціональні порушення роботи кишківника, в основі яких лежить погіршення процесів всмоктування, засвоєння поживних речовин, що пов'язують зі змінами його мікрофлори у вигляді синдрому надмірного бактеріального росту, бактеріальній транслокації, дисфункцією механізмів вегетативної регуляції [10]. При цьому дані про вираженість перетравлювання компонентів їжі при гастриті, дуоденіті та супутніх хворобами ГБС представлено лише в одиничних роботах, що і спонукало до проведення даного дослідження.

Мета. Вивчити та проаналізувати показники травлення у хворих із хронічним гастритом та у хворих із хронічним гастродуоденітом, поєднаним із патологіями печінки, жовчного міхура та підшлункової залози.

Матеріали та методи. Робота виконана на базі обласної лікарні ім. Мечникова в м. Дніпро. У дослідження включено 60 чоловіків віком від 26 до 55 років. За загальноприйнятими клінічними методиками були проведені клініко-лабораторні (біохімічні, імунологічні, загальні показники крові, сечі, копрограма), інструментальні (езофагогастродуоденоскопія, ультразвукове дослідження черевної порожнини, нирок, ЕКГ) обстеження та діагностовано захворювання шлунку і органів ГБС. Залежно від установлених діагнозів було сформовано дві групи хворих. Першу групу становили 30 хворих на хронічний гастрит (ХГ) без супутніх уражень ГБС, другу – 30 хворих на хронічний гастродуоденіт (ХГД), поєднаний із хронічним гепатитом та супутньою патологією панкреатобіліарного тракту: хронічним безкам'яним холециститом та хронічним панкреатитом. Основними критеріями включення в дослідження були перебіг захворювань поза загостренням, наявність негативних результатів крові на маркери вірусних гепатитів В і С, аутоімунний гепатит; відсутність пагубних звичок (паління, зловживання алкоголю), інфекції *H.pilory*, прийом гепатотоксичних ліків, супутньої онкологічної та ендокринної патології, ожиріння, ішемічна хвороба серця.

Оцінку травлення проводили за даними мікроскопічного дослідження калу – копрограм. Визначали неперетравлені і перетравлені м'язові волокна, перетравлену рослинну клітковину, зерна позаклітинного крохмалю, нейтральний жир та йодофільну флору. Копрологічні показники характеризували за В.М. Самаріною по трьох ступенях вираженості: мінімальна ступінь (+), середня (++) , виражена (+++) , висока (++++) [6]. Макроскопічний аналіз включав вивчення кольору, кількості і форму калу, запах, наявність видимих патологічних домішок (кров, слиз). Статистичну обробку результатів дослідження виконували за допомогою пакета прикладних програм Statistica 10, Microsoft Office Excel 2021.

Результати дослідження. Під час дослідження показників перетравлення білків тваринного походження встановлено, що у понад 30% хворих I групи діагностовано мінімальну ступінь вираженості перетравлених м'язових волокон, у 16,7% – середню, у 3,3% осіб – виражену. Серед хворих II групи у 10% цей показник не діагностовано, але мінімальний ступінь перетравлених м'язових волокон визначений у 40% осіб, середній – у 33,3%, виражений – у 13,3%. Один хворий II групи мав у копрограмі надмірну кількість досліджуваного показника. За даними результатами в обох групах виявлено достатньо високий відсоток пацієнтів, які мали в калі переварені м'язові волокна в невеликій кількості, або не діагностовано, як у 50% пацієнтів з хронічним гастритом, що є нормою при вживанні змішаної їжі та свідчить про належну її ферментну обробку пептидазами шлунку та підшлункової залози. Значна кількість змінених м'язових волокон виявлена переважно у осіб II групи з коморбідною патологією. Значна кількість їх у калі може свідчити про відповідну складність перебігу як ХГД, так і супутніх патоло-

гій, в основі яких можуть бути порушення моторно-евакуаторних процесів гастродуоденальної зони, недостатність протеолітичних ферментів підшлункової залози. Результати досліджень показників копрограми наведено в таблиці.

Таблиця

Характеристика показників травлення у хворих із хронічним гастритом та у хворих із хронічним гастродуоденітом, поєднаним із патологіями ГБС, за даними копрологічного дослідження

Елементи копрограми	Групи хворих %/абс. число	Мінімальна ступінь вираженості (+)	Середня ступінь вираженості (++)	Виражена ступінь (+++)	Висока кількість (++++)	Не діагностовано (-)
М'язові волокна змінні (перетравлені)	I група	30% (9 осіб)	16,7% (5 осіб)	3,3% (1 особа)	0	50% (15 осіб)
	II група	40% (12 осіб)	33,3% (10 осіб)	13,3% (4 осіб)	3,3% (1 особа)	10% (3 осіб)
М'язові волокна незмінні (неперетравлені)	I група	26,7% (8 осіб)	23,3% (7 осіб)	0	0	50% (15 осіб)
	II група	16,7% (5 осіб)	23,3% (7 осіб)	0	0	60% (18 осіб)
Перетравлена рослинна клітковина	I група	13,3% (4 осіб)	6,7% (2 осіб)	3,3% (1 особа)	0	76,7% (23 осіб)
	II груп	16,7% (5 осіб)	23,3% (7 осіб)	10% (3 осіб)	3,3% (1 особа)	46,7% (14 осіб)
Крохмаль	I група	10% (3 осіб)	6,7% (2 осіб)	3,3% (1 особа)	0	80% (24 осіб)
	II група	20% (6 осіб)	23,7% (7 осіб)	0	3,3% (1 особа)	53,4% (16 осіб)
Жир нейтральний	I група	20% (6 осіб)	23,3% (7 осіб)	6,7% (2 осіб)	0	50% (15 осіб)
	II група	36,7% (11 осіб)	26,7% (8 осіб)	6,6% (2 осіб)	10% (3 осіб)	20% (6 осіб)
Йодофільна флора	I група	6,6% (2 осіб)	3,3% (1 особа)	3,3% (1 особа)	0	86,7% (26 осіб)
	II група	10% (3 осіб)	10% (3 осіб)	6,6% (2 осіб)	10% (3 осіб)	63,4% (19 осіб)

Неперетравлені м'язові волокна в мінімальній та середній кількості виявлені дещо більшою мірою у 50% хворих I групи на ХГ порівняно з пацієнтами II групи, де цей показник діагностований у 40% осіб. Відповідно, у решти хворих обох груп даний показник у калі не діагностовано, що є результатом норми шлункового травлення тваринних білків. Наявність досліджуваного показника переважно в групі хворих із ХГ указує на вираженість перебігу гастриту, більш за все пов'язаного зі зниженою шлунковою секрецією соляної кислоти, пепсину, порушеної моторики.

У переважній більшості майже 80% хворих I групи перетравлену рослинну клітковину в калі не виявлено, тоді як у II групі цей показник був відсутній у 46,6% осіб. У хворих I групи мінімальна та середня ступінь вираженості даного показника в копрограмі була у 20% осіб і лише у 3,3% – у вираженому ступені, що є менше порівняно з пацієнтами II групи, де цей показник був у відповідних ступенях у 40% та 10% хворих.

В обох досліджуваних групах крохмаль ів копрограмі був виявлений найбільше в мінімальних та середніх кількостях і переважно у хворих із декількома патологіями, а це 43,3% порівняно з 16,6% хворими на ХГ. У одного хворого з ХГД та супутніми патологіями ГБС виявлена висока ступінь крохмалю в калі, що вказує на ознаки амілореї. У решти 80% хворих I групи та 53,4% II групи цей показник копрограм не діагностовано, що відповідає нормі.

У 50% осіб I групи в копрограмі нейтральний жир не був виявлений, у 43,3% хворих діагностований у мініальному та середньому і у 6,7% – у вираженому ступені. У II групі у 20% осіб у копрограмі нейтральний жир не виявили, близько 64% хворих мали його мінімальну та середню кількість, 6,6% – велику та 10% – надмірну кількість.

За результатами дослідження йодофільної флори в копрограмі майже у 90% пацієнтів I групи цей показник не діагностований, мінімальний та середній ступінь вираженості мали 9,9% осіб та лише 3,3% – виражений. У II групі 20% пацієнтів мали в калі мінімальний та середній ступені вираженості даного показника, 6,6% – виражений та 10% – високий. Умовно-шкідливі бактерії становлять кістяк йодофільної флори та є маркером дисбактеріозу, бродильних процесів у кишківнику.

Дискусія. В останні роки науковці приділяють увагу вивченню питання взаємодії функціонування печінки і кишківника і визначили цей зв'язок як вісь «кишківник – печінка». Найбільше акцент уваги зосереджений на вивченні мікробіоценозу кишківника, зміни якого розглядають як етіопатогенетичний чинник розвитку порушення функції печінки [7]. Також недавні дослідження показують, що цироз, стеатоз, печінкова недостатність, патологія панкреатобіліарного тракту можуть викликати зміни в кишковій мікробіоті через модифіковану секрецію первинних жовчних кислот, змінену реабсорбцію вторинних, розвиток мальабсорбції, зміни моторики кишківника [1]. Мікробіоценоз кишківника тісно пов'язаний із процесами засвоєння компонентів їжі, тож значення має дослідження маркерів їх перетравлення. Мікроскопічне дослідження калу – це інформативний метод отримання інформації для більш детального уявлення про ступінь перетравлення білків тваринного походження, клітковини, жирів, вуглеводів, властивостей травних соків, до того ж у науковій літературі обмаль досліджень, які б вивчали ці питання, особливо на тлі інших патологій травної системи, у тому числі гепатобіліарної.

У хворих на ХГ і коморбідним ХГД ми визначили недостатню перетравлюваність білків тваринного походження. Незмінні м'язові волокна в калі обох груп пов'язані, ймовірно, з недостатньою шлунковою секрецією соляної кислоти та пепсину. Кислота і фермент є головними чинниками первинної обробки білкової їжі в шлунку [4]. Соляна кислота в нормі порушує структуру м'язових волокон, їх поздовжню та поперечну смугастість, пепсин, що забезпечується соляною кислотою, розщеплює молекули білків до пептидів. У групі хворих із ХГД і супутньою патологією порівняно з хворими ХГ спостерігається більше осіб, у яких виявлено змінні м'язові волокна. Це може свідчити про погіршення процесів перетравлення білків тваринного походження на рівні запалення підшлункової залози та/або тонкого кишківника. Можемо припустити, що відбулося неповне розщеплення білків ферментами пептидазами соку підшлункової залози через її ферментну недостатність і, як наслідок, неспроможність тонкою кишкою засвоїти невідповідні молекули. В експериментальному дослідженні на щурах встановлено, що при гострому панкреатиті значно змінюється слизова оболонка тонкого кишківника, виникають зміни в мікробіоценозі, порушується всмоктування поживних речовин [12]. Супутні ураження печінки і жовчного міхура можуть опосередковано впливати на недостатнє травлення білку через погіршення перебігу панкреатиту, наявність запалень панкреатобіліарних протоків, недостатності скорочення сфінктера Одді [13]. У низці робіт науковці вказують на роль неалкогольного стеатогепатиту в розвитку змін мікрофлори кишківника у вигляді надмірного бактеріального росту, подальшої мікробної транслокації, що призводить до прямих змін епітеліальних, судинних та імунних функцій тонкої кишки та недостатності травлення [9; 14].

Погіршення процесів розщеплення та засвоєння рослинної клітковини спостерігаються особливо у людей з декількома патологіями (II групи), що зумовлено наявністю дуоденіту та супутніх хвороб гепатобіліарного тракту. Поширеними причинами вважають швидке переміщення хімусу по кишківнику, порушення всмоктування вуглеводів у тонкій кишці, зміни у складі мікрофлори товстого кишківника. За даними клінічних спостережень, пацієнти з гепатитом та цирозом у близько 65% випадків мають кишкові розлади, ознаки мальабсорбції і пов'язаний із цим симптомокомплекс: поява абдомінального болю, діареї та системної ендотоксемії. Дисбактеріоз, розвинутий на тлі цирозу печінки, пов'язаний зі зниженою здатністю зброджувати неперетравлювані вуглеводи, особливо в бутират. Ці функціональні відхилення стають більш вираженими в міру прогресування хвороби [8].

Виявлення позаклітинного крохмалю в калі є одним із маркерів порушення всмоктування вуглеводів у тонкому кишківнику, зумовленого недостатньою секрецією амілази підшлунковою залозою, інактивацією амілази слини кислим рН шлункового соку в разі гастриту з підвищеною секреторною функцією НСІ. В.Ю. Коваль у своєму дослідженні відзначив, що амілорея однаково проявляється при всіх формах хронічного панкреатиту [2].

Отримані дані наявності нейтрального жиру свідчать про недостатні процеси розщеплення, всмоктування жирових компонентів їжі найбільшою мірою у осіб II групи порівняно з I групою. Такі порушення спостерігається при дефіциті секреції ліполітичних ферментів підшлункової залози, внутрішньо- та позапечінковому холестазі, недостатності жовчних кислот, запаленні слизової тонкого кишківника та вказує на хронічну патологію печінки, підшлункової залози, дуоденуму. Дефіцит кишкових жовчних солей погіршує всмоктування жиру, призводить до надмірного росту бактерій, що відіграє значну роль у розвитку стеатореї у пацієнтів із гепатитом [11].

Висновки.

1. Змінені м'язові волокна визначено в калі переважно пацієнтів II групи з коморбідною патологією, а ступінь вираженості досліджуваного показника від середнього до високого може корелювати з тяжкістю перебігу як ХГД, так і супутніх патологій.

2. У пацієнтів обох груп майже в однаковій кількості присутні в копрограмі незмінні м'язові волокна, що свідчить про недостатність шлункового перетравлення тваринних білків, пов'язану, ймовірно, з гіпофункцією шлунка.

3. Рослинна клітковина перетравлюється гірше у хворих із ХГД, поєднаним із хворобами ГБС, аніж у хворих із ХГ, і корелює зі значеннями виявленого крохмалю, що є ознакою схильності даної категорії пацієнтів до порушень кишкового мікробіоценозу.

4. У пацієнтів II групи спостерігаються порушення перетравлення жирів із більш вираженим проявом мальабсорбції у декількох осіб, що супроводжується стеатореєю. Виявлення нейтрального жиру у пацієнтів I групи з ХГ може мати функціональний характер, а у пацієнтів II групи, скоріше за все, зумовлено хронічним гепатитом.

5. У копрограмі пацієнтів II групи порівняно з пацієнтами I групи виявлено значну кількість йодофільної флори, що корелює з порушенням всмоктування крохмалю і вуглеводів у кишківнику і є ознакою дисбіозу та порушенням травної функції товстого кишківника.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вісь кишечник печінка: шляхи збереження гомеостазу організму. Історичні аспекти та сучасний стан проблеми. Огляд літератури / О.І. Бабенко та ін. *Сучасна гастроентерологія*. 2024. Т. 24. № 2. С. 46–55. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2024-2-46>

2. Коваль В.Ю. Клініко-діагностичні аспекти хронічних панкреатитів на Закарпатті. *Практикуючий лікар*. 2013. № 13. С. 56–58.

3. Манжалій Е.Г. Неалкогольна жирова хвороба печінки. Нова номенклатура. *Сучасна гастроентерологія*. 2023. № 4. С. 91–97. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2023-4-91>

4. Скубицька Л.Д., Севериновська О.В. Кислотоутворююча функція шлунка при хронічному гастриті та при хронічному гастриті із супутнім ураженням підшлункової залози. *Світ Медицини та Біології*. 2015. Т. 54. № 4. С. 69–73.

5. Центр медстатистики. Статистичні дані системи МОЗ України. URL: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html> (дата звернення: 28.06.2024).
6. Сучасні методи дослідження в гастроентерології : навчально-методичний посібник / Ю.М. Степанов та ін. Дніпропетровськ : Свідлер, 2005. 155 с. ISBN: 966-8490-17-7
7. Albillos A., Andrea de Gottardi, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *Journal Hepatology*. 2020. Vol. 72, №3. P. 558–577. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003>
8. Alkaade S., Vareedayah A.A. A primer on exocrine pancreatic insufficiency, fat malabsorption, and fatty acid abnormalities. *Perspectives in Exocrine Pancreatic Insufficiency*. 2017. Vol. 23, № 12. P. 203–209. PMID: 28727474
9. Fukui, H., Wiest R. Changes of Intestinal Functions in Liver Cirrhosis. *Inflammatory Intestinal Diseases*. 2016. Vol. 1, № 1. P. 24–40. DOI: <https://doi.org/10.1159/000444436>
10. Giuli L., Maestri M., Santopaolo F., Pompili M., Ponziani F.R. Gut Microbiota and Neuroinflammation in Acute Liver Failure and Chronic Liver Disease. *Metabolites*. 2023. Vol. 13, № 6. P. 772. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo13060772>
11. Jin M., Kalainy S., Baskota N., Chiang D., Deehan E.C., McDougall C., Tandon P., Martínez I., Cervera C., Walter J., Abraldes J.G. Faecal microbiota from patients with cirrhosis has a low capacity to ferment non-digestible carbohydrates into short-chain fatty acids. *Liver International Journal*. 2019. Vol. 39, № 8. P. 1437–1447. DOI: <https://10.1111/liv.14106>
12. Li Y., Wu H., Deng Y., Liao R., Xi L., Yao P. Changes of Intestinal Mucosal Barrier and Intestinal Flora in Rats with Severe Acute Pancreatitis. *Journal of biomedical engineering*. 2015. Vol. 32, № 2. P. 412–417. PMID: 26211263.
13. Li Y., He C., Zhu Y., Lu N.H. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World Journal Gastroenterol*. 2020. Vol. 26, no.18. P. 2187–2193. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i18.2187>
14. Tilg H., Adolph T.E., Trauner M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications. *Cell metabolism*. 2022. Vol. 34, № 1. P. 1700–1718. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.09.017>

REFERENCES

1. Babenko, O.I., Kaminskyi, V.Ia., Herych, P.R. та ін. (2024). Vis kyshechnyk pechinka: shliakhy zberezhennia homeostazu orhanizmu. Istorychni aspekty ta suchasnyi stan problemy [The gut-liver axis: ways of maintaining the body's homeostasis. Historical aspects and the current state of the problem. Literature review]. *Modern Gastroenterology*, 2, p. 46–55. DOI: <https://doi.org/10.30978/mg-2024-2-46> [in Ukrainian].
2. Koval, V.Iu. (2013). Kliniko- diahnostychni aspekty khronichnykh pankreatyativ na Zakarpatti [Clinical and diagnostic aspects of chronic pancreatitis in Transcarpathia]. *Journal The practitioner*, (13), 56–58. [in Ukrainian].
3. Manzhalii, E.G. (2023). Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky. Nova nomenklatura [Nonalcoholic fatty liver disease. New nomenclature. Review]. *Modern Gastroenterology*, 4, p. 91–97. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2023-4-91> [in Ukrainian].
4. Skubyt'ska, L.D. & Severynovska, O.V. (2015). Kyslotoutvoriuiucha funktsiia shlunka pry khronichnomu hastryti ta pry khronichnomu hastryti z suputnim urazhenniam pidshlunkovoi zalozy [Acid – making function of the stomach with chronic gastritis and chronic gastritis with accompanying pancreas affection]. *World of medicine and biology*, 54(4), p. 69–73. [in Ukrainian].
5. Tsentr medstatystyky – Statystychni dani systemy MOZ Ukrainy [Center of Medical Statistics – Statistical data of the system of the Ministry of Health of Ukraine] URL: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html> [in Ukrainian].
6. Stepanov, Yu.M. та ін. (2005). *Suchasni metody doslidzhennia v gastroenterolohii* [Modern research methods in gastroenterology]. Dnipropetrovsk . PP «Svidler». 155 p. ISBN: 966-8490-17-7 [in Ukrainian].
7. Albillos, A., Andrea de Gottardi & Rescigno, M. (2020). The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *Journal of Hepatology*, 72(3), 558–577. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003>
8. Alkaade, S., & Vareedayah, A.A. (2017). A primer on exocrine pancreatic insufficiency, fat malabsorption, and fatty acid abnormalities. *Perspectives in Exocrine Pancreatic Insufficiency*, 23(12), 202–209. PMID: 28727474
9. Fukui, H., & Wiest, R. (2016). Changes of Intestinal Functions in Liver Cirrhosis. *Inflammatory Intestinal Diseases*, 1(1), 24–40. DOI: <https://doi.org/10.1159/000444436>

10. Giuli, L., Maestri, M., Santopaolo, F., Pompili, M., & Ponziani, F.R. (2023). Gut Microbiota and Neuroinflammation in Acute Liver Failure and Chronic Liver Disease. *Metabolites*, 13(6), 772. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo13060772>
11. Jin, M., Kalainy, S., Baskota, N., Chiang, D., Deehan, E.C., McDougall, C., Tandon, P., Martínez, I., Cervera, C., Walter, J., & Abraldes, J.G. (2019). Faecal microbiota from patients with cirrhosis has a low capacity to ferment non-digestible carbohydrates into short-chain fatty acids. *Liver International Journal*, 39(8), 1437–1447. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.14106>
12. Li, Y., Wu, H., Deng, Y., Liao, R., Xi, L., & Yao, P. (2015). Changes of Intestinal Mucosal Barrier and Intestinal Flora in Rats with Severe Acute Pancreatitis. *Journal of biomedical engineering*. 32(2), 412–417. PMID: 26211263.
13. Li, X.-Y., He, C., Zhu, Y., & Lu, N.-H. (2020). Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 26(18), 2187–2193. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i18.2187>
14. Tilg, H., Adolph, T.E., & Trauner, M. (2022). Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications. *Cell Metabolism*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.09.017>

FEATURES OF THE DIGESTION FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS AND CHRONIC GASTRODUODENITIS WITH ACCOMPANYING DEFEAT OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM

Skubytska L.D., Severynovska O.V., Rodynskyi O.H., Popova T.V.

Abstract. Comorbid diseases of the stomach and hepatobiliary system (HBS) are a topical issue in modern medical practice because they are quite often diagnosed among various strata of the population and are associated with the development of complications. A common complication is changes in intestinal function. In modern literature, scientists describe this problem in terms of changes in intestinal microflora, the development of bacterial overgrowth, and bacterial translocation. Changes in the digestion of food components in the comorbid course of stomach diseases and GBS are only presented in individual works. The purpose of the research was to study and compare the digestive function in patients with chronic gastritis (CG) and in patients with chronic gastroduodenitis (CGD) combined with GBS pathology. The study involved 60 patients who were examined clinically and divided into 2 groups. The first group included 30 people with CG, and the second included 30 people with CGD in combination with chronic hepatitis associated with diseases of the pancreatobiliary tract (chronic cholecystitis and pancreatitis). Digestive function was studied using a coprogram. Microscopic examination of the stool included the following indicators: digested and undigested muscle fibers, digested vegetable fiber, neutral fat, starch, and iodophilic flora in four degrees of severity. As a result, determined the worst breakdown and assimilation of animal proteins and plant foods, insufficient absorption of fats and carbohydrates, and signs of dysbacteriosis were mainly in patients in the second group with CGD and GBS than in the patients in the first group with CG. It was concluded that comorbid diseases of the gastroduodenal zone, failure of the cholesecretory liver function in hepatitis, and chronic pancreatitis to a greater extent change the digestive function, which is more likely due to the severity of the course of the disease and reduce compensatory reactions. The prevalence of comorbid diseases of the gastrointestinal tract and hepatobiliary system and incomplete clarity regarding the mechanisms of their development are the reasons for the attention of scientists and doctors. There's a necessity to conduct new research and develop effective diagnostic, therapeutic, and preventive strategies.

Key words: chronic gastritis, hepatitis, pancreaticobiliary tract, intestine, motor function, digestion, coprogram.

Скубицька Людмила Дмитрівна <https://orcid.org/0000-0002-4153-9446>

Севериновська Олена Вікторівна <https://orcid.org/0000-0002-0002-1237>

Родинський Олександр Георгійович <https://orcid.org/0000-0002-8011-6104>

Попова Тетяна Вікторівна <https://orcid.org/0000-0001-9627-330X>

Надійшла до редакції / Receiv: 02.07.2024

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-27-14>

УДК 616.153.915-074:616.24-002:616.98:578.834.1-06:616.12-008.331.1

ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДОГРАМИ У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ, АСОЦІЙОВАНУ З COVID-19, ТА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З РІЗНИМ КАРДІОВАСКУЛЯРНИМ РИЗИКОМ

Чабан І.В., Марущак М.І.

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

Анотація. Мета. Проаналізувати ліпідний профіль при негоспітальній пневмонії, спричиненій COVID-19, та артеріальною гіпертензією з різним кардіоваскулярним ризиком.

Матеріали. Було проведено ретроспективне дослідження медичних карт 191 пацієнта з негоспітальною пневмонією, у яких встановлена епідеміологічна історія інфікування SARS-CoV-2 з ідентифікацією нуклеїнової кислоти SARS-CoV-2 у мазках із горла або нижніх дихальних шляхів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі не пізніше ніж за 1 місяць до прийняття на стаціонарне лікування. Пацієнтів поділили на три групи залежно від тяжкості пневмонії, а кожену групу – на дві підгрупи залежно від наявності/відсутності АГ. Визначення показників ліпідного профілю сироватки крові здійснювалося за допомогою комерційно доступних наборів на аналізаторі Cobas 6000. Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 7.0.

Результати. Установлено, що у пацієнтів із негоспітальною пневмонією, асоційованою з COVID-19, незалежно від наявності/відсутності коморбідної артеріальної гіпертензії відсоток пацієнтів із дисліпідемією зростає у міру зростання тяжкості пневмонії. Аналіз показників ліпідограми свідчить про найвищу концентрацію ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ у пацієнтів із негоспітальною пневмонією, асоційованою з COVID-19, із наявною/відсутньою АГ IV класу ризику летального наслідку при пневмонії. При цьому встановлено вірогідно вищу концентрацію ЗХС у пацієнтів 4-ї групи, ХС ЛПНЩ і ТГ – у пацієнтів 2 і 3 груп із коморбідною АГ стосовно таких даних у хворих без АГ. Установлено статистично значущу різницю у хворих із негоспітальною пневмонією, асоційованою з COVID-19, між тяжкістю пневмонії та зростанням концентрації ЗХС, ТГ із помірним, високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком, а також ХС ЛПНЩ у хворих за помірного та дуже високого кардіоваскулярного ризику.

Висновки. У хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19, виявляється статистично значуща різниця між вираженістю кардіоваскулярного ризику та поглибленням дисліпідемії за показниками ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ в 2-й групі та ТГ – у 3-й групі.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, COVID-19, артеріальна гіпертензія, кардіоваскулярний ризик, ліпідограма.

Вступ. Коронавірусна хвороба (COVID-19) – потенційно смертельна хвороба, яка була виявлена наприкінці 2019 р. [19]. Незважаючи на те що ВООЗ оголосила про припинення глобальної пандемії у галузі охорони здоров'я, пов'язаної з COVID, вірус не вдалося повністю знищити, що вимагає подальших досліджень.

У людей COVID-19, спричинений інфекцією коронавірусу 2 важкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), швидко прогресує, викликаючи пневмонію, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), що призводить до появи клінічних симптомів [33]. Окрім респіраторних захворювань, інші причини смертності включають венозну тромбоемболію, коагулопатію, поліорганну дисфункцію та шок [19]. Похилий вік, чоловіча стать, ожиріння, серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія та цукровий діабет були одними з ключових чинників, що асоціювалися з високою смертністю від COVID-19 [5]. Під час пневмонії чи ГРДС через COVID-19 відбуваються зміни в імунологічному статусі пацієнта, які характеризуються виснаженням природних клітин-кілерів, зниженням клітинного і гуморального імунітету, а також підвищенням прозапальних цитокінів. Фактори запалення зумовлюють перерозподіл моноцитів,

макрофагів та Т-клітин до вогнища запалення, зумовлюючи цитокиновий шторм, який призводить до пошкодження легень, підвищення ендотеліальної та епітеліальної проникності легень, порушення газообміну та тяжкої дихальної недостатності [26]. Пряма дія вивільнених цитокинів і хемокинів веде до масової загибелі клітин, що запускає низку біологічних реакцій, у тому числі вироблення ейкозаноїдів, отриманих із макрофагів, які посилюють запалення [23]. Відомо, що збільшення цитокинів може змінити ліпідний профіль пацієнтів із COVID-19 [21]. Серед клініко-лабораторних показників ліпідний профіль пацієнтів з інфекцією COVID-19, а також при асоційованих із коронавірусною інфекцією захворювань не був ретельно досліджений. Зовсім нещодавно в попередньому дослідженні було описано нижчий рівень холестеролу в сироватці крові у пацієнтів із COVID-19 порівняно з пацієнтами без нього, що свідчить про те, що холестерол може відігравати важливу роль не лише в реплікації вірусу, а й в активації імунітету [7]. Незважаючи на те що кілька досліджень детально вивчали різні патофізіологічні аспекти COVID-19, недостатньо даних про те, як це впливає на метаболічні шляхи та роль коморбідності у цьому.

Мета дослідження. Проаналізувати ліпідний профіль при негоспітальній пневмонії, спричиненій COVID-19, та артеріальній гіпертензії з різним кардіоваскулярним ризиком.

Матеріали та методи. У роботі проведено ретроспективне неінтервенційне дослідження медичних карт 191 пацієнта, яких було госпіталізовано в пульмонологічне відділення Тернопільської обласної клінічної лікарні з приводу негоспітальної пневмонії з негативним результатом дослідження мазка на SARS-CoV-2 протягом січня – квітня 2021 р.

Критеріями включення були: встановлена епідеміологічна історія інфікування SARS-CoV-2 з ідентифікацією нуклеїнової кислоти SARS-CoV-2 у мазках із горла або нижніх дихальних шляхів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі не пізніше ніж за 1 місяць до прийняття на стаціонарне лікування; ознаки пневмонії при комп'ютерній томографії високої роздільної здатності; діагностована есенціальна артеріальна гіпертензія.

Діагностували негоспітальну пневмонію, а також визначали її тяжкість відповідно до класу ризику летальності на основі вітчизняної адаптованої клінічної настанови NICE Clinical Guideline (CG 191). Pneumonia in adults: diagnosis and management [20; 32].

Діагноз есенціальної артеріальної гіпертензії I ступеня встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з АГ 2018 р. [31]. Діагностичними критеріями високого артеріального тиску (АТ) були: систолічний АТ ≥ 140 мм рт. ст. або діастолічний АТ ≥ 90 мм рт. ст., або обидва АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. без антигіпертензивного лікування тричі, але не протягом одного дня.

Пацієнтів поділили на три групи залежно від тяжкості пневмонії: 2-га (n=115) – пацієнти II класу ризику летального наслідку при пневмонії; 3-тя (n=60) – пацієнти III класу ризику летального наслідку при пневмонії, 4-та (n=16) – пацієнти IV класу ризику летального наслідку при пневмонії. Кожну групу поділили на дві підгрупи залежно від наявності/відсутності АГ (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19 залежно від наявності/відсутності артеріальної гіпертензії

Група хворих	АГ I ступеня		χ^2, p
	відсутня (n=137)	наявна (n=54)	
2-га (n=115)	89 (64,96)	26 (48,15)	$\chi^2=8,34;p=0,015^*$
3-тя (n=60)	41 (29,93)	19 (35,19)	
4-та (n=16)	7 (5,11)	9 (16,67)	

Примітка. * – статистично вірогідна відмінність

Визначення показників ліпідного профілю сироватки крові (концентрацію загального холестеролу (ЗХС), триацилгліцеролів (ТГ), холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС

ЛПВЩ)) здійснювалося за допомогою комерційно доступних наборів на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Hitachi, Німеччина) у лабораторії Тернопільської обласної клінічної лікарні. Холестерол ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за допомогою формули Фрідвальда.

Під час оцінки кардіоваскулярних ризиків ураховували: 1) чинники ризику: вік (≥ 55 років у чоловіків та ≥ 65 років у жінок), паління, ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²), дисліпідемія (концентрація загального холестеролу $> 4,9$ ммоль/л і/або холестерол ЛПНЩ $> 3,0$ ммоль/л і/або холестерол ЛПВЩ: чоловіки $< 1,0$ ммоль/л, жінки $< 1,2$ ммоль/л і/або триацилгліцероли $> 1,7$ ммоль/л); асимптоматичне ураження органів чи захворювання: цукровий діабет, цереброваскулярні захворювання, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, захворювання периферичних судин, хронічна хвороба нирок. Усі захворювання в медичних картах підтверджено вузькими спеціалістами. Стратифікація загального кардіоваскулярного ризику базувалася на основі: відсутній – фактори ризику та ураження органів відсутні, помірний – 3 і більше факторів ризику, високий – ураження органів, хронічна хвороба нирок (ХХН) 3 стадії чи цукровий діабет, дуже високий – кардіоваскулярні захворювання, ХХН 4-ї стадії чи діабет з ураженням органів та факторами ризику [11].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 7.0. Ураховуючи неправильний розподіл кількісних характеристик, їх описову статистику здійснювали у вигляді розрахунку медіани (Me) та нижнього (Lq) і верхнього (Uq) квантилів. Порівняльний аналіз кількісних показників у трьох групах проводили із застосуванням критерію Краскела – Уолліса, який уважали статистично значущим при його значеннях $p < 0,05$. Подальше попарне порівняння груп здійснювали з використанням U-критерію Манна – Уїтні. Частотні характеристики досліджуваних показників описували як абсолютне значення (n), відсоткову величину (%). Порівняльний аналіз таблиць частот здійснювали з використанням χ^2 -квадрата Пірсона (Pearson Chi-Square, χ^2).

Результати дослідження. Аналіз показників ліпідограми у пацієнтів із негоспітальною пневмонією при COVID-19 показав, що незалежно від наявності/відсутності АГ кількість пацієнтів із підвищеною концентрацією ЗХС та ТГ зростала в міру зростання тяжкості пневмонії (табл. 2). Варто відзначити практично однакову кількість пацієнтів із коморбідною АГ із нормальною і підвищеною концентрацією ЗХС у хворих 4-ї групи та концентрацією ТГ у хворих 3-ї і 4-ї груп. Аналізуючи показники ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ, встановлено вірогідно більший відсоток пацієнтів із нормальною концентрацією досліджуваних показників у пацієнтів усіх груп незалежно від наявності/відсутності АГ.

Таблиця 2

Характеристика показників ліпідограми у пацієнтів із негоспітальною пневмонією, асоційованою з COVID-19, залежно від наявності артеріальної гіпертензії, n (%)

Група хворих з НП		2 група		3 група		4 група		χ^2, p
		АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	
ЗХС	↑	4(4,49)	2(7,69)	8(19,51)	3(15,79)	2(28,57)	5(55,56)	$\chi^2=24,59;$ $p<0,001^*$
	N	85(95,51)	24(92,31)	33(80,49)	16(84,21)	5(71,43)	4(44,44)	
ХС ЛПНЩ	↑	3(3,37)	2(7,69)	2(4,88)	3(15,79)	2(28,57)	3(33,33)	$\chi^2=16,85;$ $p=0,005^*$
	N	86(96,63)	24(92,31)	39(95,12)	16(84,21)	5(71,43)	6(66,67)	
ХС ЛПВЩ	↓	7(7,87)	5(19,23)	6(14,63)	6(31,58)	3(42,86)	6(66,67)	$\chi^2=27,07;$ $p<0,001^*$
	N	82(92,13)	21(80,77)	35(85,37)	13(68,42)	4(57,14)	3(33,33)	
ТГ	↑	4(4,49)	4(15,38)	7(17,07)	9(47,37)	3(42,86)	5(55,56)	$\chi^2=35,53;$ $p<0,001^*$
	N	85(95,51)	22(84,62)	34(82,93)	10(52,63)	4(57,14)	4(44,44)	

Примітка 1. ↑ – високий рівень, ↓ – низький рівень; N – нормальний рівень Примітка 2. * – статистично вірогідна відмінність

Під час проведення аналізу рангових варіацій Краскела – Уолліса встановлено статистично значущу різницю між тяжкістю НП за окремими показниками ліпідограми у пацієнтів із наявною/відсутньою АГ (табл. 3). Під час попарного порівняння при НП, асоційованій із COVID-19, без АГ установлено найнижчу концентрацію ЗХС у 2-й групі, що вірогідно різнилося стосовно досліджуваного показника в 3-й і 4-й групах – на 25,55% та 48,91% відповідно. При НП, асоційованій із COVID-19, та коморбідній АГ установлено найвищу концентрацію ЗХС у 4-й групі, що вірогідно різнилося стосовно досліджуваного показника в 2-й і 3-й групах – на 41,50% та 12,64% відповідно. При цьому встановлено вірогідно вищу концентрацію ЗХС у пацієнтів 4-ї групи з коморбідною АГ стосовно таких даних 4-ї групи без АГ.

Під час попарного порівняння при НП, асоційованій з COVID-19, без АГ установлено найнижчу концентрацію ХС ЛПНЩ у 2-й групі, що вірогідно різнилося стосовно досліджуваного показника в 3-й і 4-й групах – на 22,28% та 46,63% відповідно. При НП, асоційованій із COVID-19, та коморбідній АГ установлено найвищу концентрацію ХС ЛПНЩ у 4-й групі, що вірогідно різнилося стосовно досліджуваного показника в 2-й групі на 22,65%. При цьому встановлено вірогідно вищу концентрацію ХС ЛПНЩ у пацієнтів 2-ї і 3-ї груп із коморбідною АГ стосовно таких даних 2-ї і 3-ї груп без АГ. Концентрація ХС ЛПВЩ була вірогідно менша у пацієнтів із НП та АГ 4-ї групи на 23,3% стосовно даних 2-ї групи (табл. 3). При цьому встановлено вірогідно нижчу концентрацію ХС ЛПВЩ у пацієнтів 4-ї групи з коморбідною АГ стосовно таких даних 4-ї групи без АГ.

Під час попарного порівняння при НП, асоційованій з COVID-19, без АГ установлено найнижчу концентрацію ТГ у 2-й групі, що вірогідно різнилося стосовно досліджуваного показника в 3-й і 4-й групах – на 27,05% та 37,70% відповідно. Така ж тенденція щодо змін була характерна для ТГ при НП, асоційованій із COVID-19, та коморбідній АГ, зокрема виявлено найнижчу концентрацію ТГ у 2-й групі, що вірогідно різнилося стосовно досліджуваного показника в 3-й і 4-й групах – на 27,27% та 40,91% відповідно. При цьому встановлено вірогідно вищу концентрацію ТГ у пацієнтів 2-ї і 3-ї груп із коморбідною АГ стосовно таких даних 2-ї і 3-ї груп без АГ.

Під час проведення аналізу рангових варіацій Краскела – Уолліса не встановлено статистично значущої різниці між вираженістю кардіоваскулярного ризику та зміною концентрації ЗХС у хворих із НП, асоційованою з COVID-19, різних груп (табл. 4). Своєю чергою, проведення аналізу рангових варіацій Краскела – Уолліса показало статистично значущу різницю між тяжкістю НП та зміною концентрації ЗХС у хворих із НП, асоційованою з COVID-19, у межах певного кардіоваскулярного ризику. Так, у пацієнтів із помірним, високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком концентрація ЗХС була найвищою у пацієнтів 4-ї групи, вірогідно відрізняючись на 52,34%, 47,25% та 38,81% відповідно стосовно даних 2-ї групи.

Під час проведення аналізу рангових варіацій Краскела – Уолліса встановлено статистично значущу різницю між вираженістю кардіоваскулярного ризику та зміною концентрації ХС ЛПНЩ у хворих із НП, асоційованою з COVID-19, 2-ї групи (табл. 5). Водночас проведення аналізу рангових варіацій Краскела – Уолліса показало статистично значущу різницю між тяжкістю НП та зміною концентрації ХС ЛПНЩ у хворих із НП, асоційованою з COVID-19, за помірною та дуже високим кардіоваскулярним ризиком. Так, у пацієнтів із помірним та дуже високим кардіоваскулярним ризиком концентрація ХС ЛПНЩ була найвищою у пацієнтів 4-ї групи, вірогідно відрізняючись на 36,73% та 34,09% відповідно стосовно даних 2-ї групи.

Таблиця 3

Показники ліпідограми у хворих із негоспітальною пневмонією, асоційованою з COVID-19, залежно від наявності артеріальної гіпертензії

Показник		2 група	3 група	4 група	Н; р	р<0,05*
ЗХС, ммоль/л	АГ ст. – 1	3,21(2,67; 3,67)	4,03(3,45; 4,56)	4,78(4,01; 5,01)	H=29,45; p<0,001*	P _{II-III} ; P _{II-IV}
	АГ ст. + 1	3,59(3,01; 4,21)	4,51(3,78; 4,71)	5,08*(4,88; 5,23)	H=19,19; p<0,001*	P _{II-IV} ; P _{III-IV}
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	АГ ст. – 1	1,93(1,54; 2,32)	2,36(2,04; 2,65)	2,83(2,02; 3,01)	H=18,37; p<0,001*	P _{II-III} ; P _{II-IV}
	АГ ст. + 1	2,34*(2,01; 2,70)	2,55*(2,40; 2,87)	2,87(2,85; 3,04)	H=7,94; p=0,019*	P _{II-IV}
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	АГ ст. – 1	1,30(1,17; 1,42)	1,23(1,07; 1,35)	1,17(1,13; 1,24)	H=4,80; p=0,091	–
	АГ ст. + 1	1,26(1,19; 1,34)	1,21(1,02; 1,35)	1,02*(0,98; 1,12)	H=7,50; p=0,024*	P _{II-IV}
ТГ, ммоль/л	АГ ст. – 1	1,22(1,03; 1,44)	1,55(1,24; 1,65)	1,68(1,52; 2,01)	H=30,21; p<0,001*	P _{II-III} ; P _{II-IV}
	АГ ст. + 1	1,32*(1,15; 1,54)	1,68*(1,61; 1,87)	1,86(1,64; 2,03)	H=15,39; p<0,001*	P _{II-III} ; P _{II-IV}

Примітка. * – статистично вірогідна відмінність

Таблиця 4

Концентрація ЗХС (ммоль/л) у хворих із негоспітальною пневмонією, асоційованою з COVID-19, залежно від кардіоваскулярного ризику

Кардіоваскулярний ризик	2 група	3 група	4 група	Н; р	р<0,05*
Відсутній	3,16(2,73; 3,61)	3,57(3,33; 3,99)	3,22	H=3,03; p=0,220	–
Помірний	3,21(2,65; 4,05)	4,12(3,56; 4,96)	4,89(4,43; 5,03)	H=19,98; p<0,001*	P _{II-III} ; P _{II-IV}
Високий	3,45(2,78; 3,92)	4,29(3,33; 4,87)	5,08(4,67; 5,12)	H=9,72; p=0,008*	P _{II-IV}
Дуже високий	3,53(3,01; 4,21)	4,51(3,78; 4,71)	4,90(4,78; 5,23)	H=15,98; p<0,001*	P _{II-IV}
Н; р	H=1,87; p=0,599	H=3,07; p=0,382	H=3,11; p=0,375		

Примітка. * – статистично вірогідна відмінність

Таблиця 5

Концентрація ХС ЛПНЩ (ммоль/л) у хворих із негоспітальною пневмонією, асоційованою з COVID-19, залежно від кардіоваскулярного ризику

Кардіоваскулярний ризик	2 група	3 група	4 група	Н; р	р<0,05*
Відсутній	1,93(1,54; 2,18)	2,30(1,88; 2,39)	2,83	H=4,95; p=0,084	–
Помірний	1,96(1,67; 2,34)	2,36(2,04; 2,65)	2,68(2,07; 3,03)	H=8,65; p=0,013*	P _{II-IV}
Високий	2,30(1,67; 2,67)	2,50(2,44; 2,80)	2,85(2,02; 2,87)	H=3,82; p=0,148	–
Дуже високий	2,20(2,02; 2,56)	2,56(2,31; 3,02)	2,95(2,86; 3,11)	H=10,17; p=0,006*	P _{II-IV}
Н; р	H=7,60; p=0,048*	H=7,21; p=0,065	H=2,96; p=0,399		
р<0,05*	P _{II-IV}	–	–		

Примітка. * – статистично вірогідна відмінність

Під час проведення аналізу рангових варіацій Краскела – Уолліса встановлено статистично значущу різницю між вираженістю кардіоваскулярного ризику та зміною концентрації ХС ЛПВЩ у хворих із НП, асоційованою з COVID-19, 2-ї групи, зокрема вірогідно вищі значення досліджуваного показника у хворих із помірним і високим кардіоваскулярним ризиком стосовно відсутнього ризику (табл. 6). Водночас проведення аналізу рангових варіацій Краскела – Уолліса показало статистично значущу різницю між тяжкістю НП та зміною концентрації ХС ЛПВЩ у хворих із НП, асоційованою з COVID-19, за відсутнього кардіоваскулярного ризику.

Таблиця 6

Концентрація ХС ЛПВЩ (ммоль/л) у хворих із негоспітальною пневмонією, асоційованою з COVID-19, залежно від кардіоваскулярного ризику

Кардіоваскулярний ризик	2 група	3 група	4 група	Н; р	р<0,05*
Відсутній	1,39(1,32; 1,45)	1,25(1,15; 1,34)	1,21	H=6,63; p=0,036*	P _{II-III}
Помірний	1,23(1,17; 1,35)	1,23(1,10; 1,35)	1,21(1,08; 1,29)	H=0,50; p=0,778	–
Високий	1,22(1,12; 1,26)	1,21(1,03; 1,27)	1,12(0,98; 1,13)	H=1,58; p=0,456	–
Дуже високий	1,27(1,05; 1,45)	1,06(0,94; 1,42)	1,02(0,93; 1,13)	H=5,45; p=0,065	–
Н; р	H=16,03; p=0,001*	H=2,88; p=0,410	H=4,19; p=0,241		
р<0,05*	P _{I-II} , P _{I-III}	–	–		

Примітка. * – статистично вірогідна відмінність

Під час проведення аналізу рангових варіацій Краскела – Уолліса встановлено статистично значущу різницю між вираженістю кардіоваскулярного ризику та зміною концентрації ТГ у хворих із НП, асоційованою з COVID-19, 3-ї групи (табл. 7). Водночас проведення аналізу рангових варіацій Краскела – Уолліса показало статистично значущу різницю між тяжкістю НП та зміною концентрації ТГ у хворих з НП, асоційованою з COVID-19, за помірнього, високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику. Так, у пацієнтів із помірним, високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком концентрація ТГ була найвищою у пацієнтів 4-ї групи, вірогідно відрізняючись на 50,82%, 27,27% та 38,81% відповідно стосовно даних 2-ї групи. Варто зазначити вірогідно вищі значення ТГ у хворих 3-ї групи у пацієнтів із помірним та дуже високим кардіоваскулярним ризиком на 27,87% та 30,60% відповідно проти таких значень 2-ї групи.

Таблиця 7

Концентрація ТГ (ммоль/л) у хворих із негоспітальною пневмонією, асоційованою з COVID-19, залежно від кардіоваскулярного ризику

Кардіоваскулярний ризик	2 група	3 група	4 група	Н; р	р<0,05*
Відсутній	1,15(1,04; 1,29)	1,54(1,20; 1,65)	1,35	H=3,87; p=0,144	–
Помірний	1,22(1,03; 1,45)	1,56(1,39; 1,66)	1,84(1,59; 2,15)	H=24,38; p<0,001*	P _{II-III} ; P _{II-IV}
Високий	1,32(1,11; 1,45)	1,64(1,24; 1,73)	1,68(1,64; 1,86)	H=6,87; p=0,032*	P _{II-IV}
Дуже високий	1,34(1,14; 1,68)	1,75(1,68; 1,88)	1,86(1,66; 2,03)	H=12,79; p=0,002*	P _{II-III} ; P _{II-IV}
Н; р	H=5,89; p=0,117	H=7,67; p=0,049*	H=3,02; p=0,388		
р<0,05*	–	P _{I-IV}	–		

Примітка. * – статистично вірогідна відмінність

Дискусія. Установлено, що значна частка пацієнтів із цукровим діабетом і АГ пов'язана з гіршими результатами при COVID-19 [6]. Відомо, що ці стани загострюють запальну реакцію та сприяють ендотеліальній дисфункції, що може посилити тяжкість інфекції SARS-CoV-2. Це свідчить про те, що пацієнти з COVID-19 із супутніми захворюваннями, такими як АГ, можуть мати вищий ризик тяжкості захворювання та смертності [29]. Установлено, що серед пацієнтів з АГ дисліпідемія зустрічається у понад 50% [34]. Результати нашого дослідження показали, що тільки у пацієнтів із НП 4-ї групи з коморбідною АГ у понад 50% виявляють дисліпідемію.

Нещодавні дослідження тяжкості захворювання COVID-19 та рівня ліпідного профілю показали, що низька концентрація ХС ЛПНЩ у гострому періоді при поступленні пов'язані з тяжкістю захворювання та смертністю [4; 11], тоді як у нашому дослідженні найвищу концентрацію ХС ЛПНЩ установлено у пацієнтів із негоспітальною пневмонією IV класу ризику летального наслідку при пневмонії. Варто зауважити, що нашу досліджувану групу становили пацієнти з негоспітальною пневмонією після перенесеного COVID-19, частина з яких мала супутню АГ. Установлено, що пацієнти із супутніми серцево-судинними чинниками ризику, такими як АГ, мають значно більшу поширеність дисліпідемії [16; 17; 23].

Повідомляється, що дисліпідемії, спричинені COVID-19, у тому числі й у пацієнтів без супутньої коморбідності, пов'язані зі значним зниженням рівня ХС ЛПВЩ і збільшенням співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів [10], що співставимо з нашими результатами. ХС ЛПВЩ, відомий своїми протизапальними та антиоксидантними властивостями, може мати захисну роль при COVID-19. У цьому сенсі деякі дослідження оцінювали протизапальну та антиоксидантну активність ХС ЛПВЩ, доводячи, що сироватковий амлілоїд А (SAA), аполіпопротеїн А-1, альфа-1 антитрипсин і параоксоназа 1 (PON-1) (ХС ЛПВЩ асоційовані білки) змінюються при інфекції SARS-CoV-2, що може бути пов'язано зі зниженою функціональністю ХС ЛПВЩ за тяжкості COVID-19 [1; 19].

Підвищення рівня триацилгліцеролів (ТГ) у плазмі крові під час інфекції та запалення є встановленим явищем [21; 22]. Дослідження показали, що низькі концентрації ХС ЛПВЩ і високі рівні ТГ є важливими маркерами високого ризику для госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 [8; 28]. Загалом холестерол у клітинній мембрані відіграє важливу роль, коли вірус проникає у клітину-хазяїна [15], і ефективність вірусної інфекції значно знижується, коли в клітинній мембрані індукується дефіцит холестеролу [22]. Після того як вірусна інфекція персистує, підвищений рівень ХС ЛПНЩ може взаємодіяти з макрофагами в атеросклеротичних бляшках або брати участь в активації запалення та збільшувати секрецію прозапальних цитокінів [12; 13; 25; 27]. Окрім того, низький рівень ХС ЛПВЩ може спричинити порушення регуляції вродженої імунної відповіді, механізму захисту першої лінії проти COVID-19 [14]. Нарешті, накопичення ХС ЛПНЩ або триацилгліцеролів може спричинити ендотеліальну дисфункцію, збільшуючи ризик серцево-судинних ускладнень, що призводить до тяжких наслідків [9].

Пошкодження серцево-судинної системи та імунна дисрегуляція під час гострої фази COVID-19 можуть призвести до підвищеного ризику довготривалих серцево-судинних захворювань із високим кардіоваскулярним ризиком, що показало наше дослідження, через низку механізмів, пов'язаних з ангіотензинперетворювальним ферментом (АПФ) [3; 24; 30]. Утрата АПФ-2 на ендотелії судин може зумовити наступні серцево-судинні події, такі як тромбоутворення, зниження постачання кисню та дестабілізація коронарної бляшки [24]. Нарешті, гіперзапальний стан цитокінового шторму може зумовлювати збільшення циркулюючих прозапальних цитокінів, що призводить до серцево-судинного пошкодження та вираженого запального синдрому [2]. Усе це у сукупності ускладнює перебіг АГ при негоспітальній пневмонії, асоційованій із COVID-19, та підвищує кардіоваскулярний ризик.

Висновки. У пацієнтів із негоспітальною пневмонією, асоційованою з COVID-19, незалежно від наявності/відсутності коморбідної артеріальної гіпертензії відсоток пацієнтів із дисліпідемією зростає у міру зростання тяжкості пневмонії.

Аналіз показників ліпідограми свідчить про найвищу концентрацію ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ у пацієнтів із негоспітальною пневмонією, асоційованою з COVID-19, з наявною/відсутньою АГ IV класу ризику летального наслідку при пневмонії. При цьому встановлено вірогідно вищу концентрацію ЗХС у пацієнтів 4-ї групи, ХС ЛПНЩ і ТГ у пацієнтів 2-ї і 3-ї груп із коморбідною АГ стосовно таких даних у хворих без АГ.

Установлено статистично значущу різницю у хворих із негоспітальною пневмонією, асоційованою з COVID-19, між тяжкістю пневмонії та зростанням концентрації ЗХС, ТГ із помірним, високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком, а також ХС ЛПНЩ у хворих за помірною та дуже високою кардіоваскулярною ризику.

У хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19, виявляється статистично значуща різниця між вираженістю кардіоваскулярного ризику та поглибленням дисліпідемії за показниками ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ у 2-й групі та ТГ у 3-й групі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Begue F., Tanaka S., Mouktadi Z., et al. Altered high-density lipoprotein composition and functions during severe COVID-19. *Sci Rep*. 2021. № 11(1). P. 2291. Published 2021. Jan 27. doi:10.1038/s41598-021-81638-1
2. Chang W.T., Toh H.S., Liao C.T., Yu W.L. Cardiac involvement of COVID-19: a comprehensive review. *Am J Med Sci*. 2021. № 361. P. 14–22.
3. Elseidy S.A., Awad A.K., Vorla M., Fatima A., Elbadawy M.A., Mandal D., Mohamad T. Cardiovascular complications in the post-acute COVID-19 syndrome (PACS). *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022. № 40. P. 101012.
4. Fan J., Wang H., Ye G., et al. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism*. 2020. № 107. P. 154243.
5. Feingold K.R. The bidirectional link between HDL and COVID -19 *Infections*. *J Lipid Res* 2021. № 62. P. 100067. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100067>
6. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020. № 55(5). P. 2000547. doi:10.1183/13993003.00547-2020
7. Hu X., Chen D., Wu L., et al. Low Serum Cholesterol Level Among Patients with COVID-19 Infection in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta*. 2020. № 510. P. 105 – 111.
8. Khovidhunkit W., Kim M-S., Memon R.A., et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res*. 2004. № 45. P. 1169–1196.
9. Kim J.A., Montagnani M., Chandrasekran S., Quon M.J. Role of lipotoxicity in endothelial dysfunction. *Heart Fail Clin*. 2012. № 8. P. 589–607.
10. Kimura L.F., Sant'Anna M.B., Andrade S.A., et al. COVID-19 induces proatherogenic alterations in moderate to severe non-comorbid patients: A single-center observational study. *Blood Cells Mol Dis*. 2021. № 92. P. 102604.
11. Kjeldsen S.E. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacol Res*. 2018. № 129. P. 95–99. doi:10.1016/j.phrs.2017.11.003
12. Kumari A., Agarwal Y., Singh S.B., Mahajan S., Sharma V. Correlation of Lipid Profile with Inflammatory Markers among COVID -19 Positive Patients: A Retrospective Study. *J Clin of Diagn Res*. 2022. № 16. P. BC19–BC23. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2022/55477.16744>
13. Masana L., Correig E., Ibarretxe D., et al. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Sci Rep*. 2021. № 11. P. 7217. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86747-5>.
14. McKechnie J.L., Blish C.A. The innate immune system: fighting on the front lines or fanning the flames of COVID-19? *Cell Host Microbe*. 2020. № 27. P. 863–869.
15. Meher G., Bhattacharjya S., Chakraborty H. Membrane cholesterol modulates oligomeric status and peptide-membrane interaction of severe acute respiratory syndrome coronavirus fusion peptide. *J Phys Chem B*. 2019. № 123. P. 10654–10662.
16. Mohammed O., Alemayehu E., Ebrahim E., et al. Atherogenic dyslipidemia and associated risk factors among hypertensive patients of five health facilities in Northeast Ethiopia. *PLoS ONE*. 2023. № 18(2). P. e0277185.

17. Noubiap J.J., Bigna J.J., Nansseu J.R., et al. Prevalence of dyslipidaemia among adults in Africa: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2018. № 6(9). P. e998–1007.
18. Orkaby A.R. The highs and lows of cholesterol: A paradox of healthy aging? *J Am Geriatr Soc*. 2020. № 68. P. 236–237.
19. Papotti B., Macchi C., Favero C., et al. HDL in COVID-19 Patients: Evidence from an Italian Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2021. № 10(24). P. 5955. Published 2021 Dec 18. doi:10.3390/jcm10245955
20. Pneumonia in adults: diagnosis and management [Electronic resource]. NICE Clinical Guideline (CG 191). Mode of access: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191> (date of access: 30.03.2024). Title from screen.
21. Rajamäki K., Lappalainen J., Öörni K., et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One*. 2010. № 5. P. e11765.
22. Ren X., Glende J., Yin J., Schwegmann-Wessels C., Herrler G. Importance of cholesterol for infection of cells by transmissible gastroenteritis virus. *Virus Res*. 2008. № 137. P. 220–224.
23. Serhan C.N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014. № 510. P. 92–101.
24. Schoene D., Schnekenberg L.G., Pallesen L.P., Barlinn J., Puetz V., Barlinn K., Siepman T. Pathophysiology of cardiac injury in COVID-19 patients with acute ischaemic stroke: what do we know so far? – a review of the current literature. *Life (Basel)*. 2022. № 12. P. 12.
25. Soy M., Keser G., Atagündüz P., Tabak F., Atagündüz I., Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020. № 39. P. 2085–2094.
26. Sun X., Wang T., Cai D., et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020. № 53. P. 38–42.
27. Tall A.R., Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2015. № 15. P. 104–116.
28. Trinder M., Walley K.R., Boyd J.H., et al. Causal inference for genetically determined levels of high-density lipoprotein cholesterol and risk of infectious disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020. № 40. P. 267–278.
29. Varga, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020. № 395. P. 1417–1418.
30. Wang W., Wang C.Y., Wang S.I., Wei J.C. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: a retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *EClinicalMedicine*. 2022. № 53. P. 101619.
31. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39, № 33. P. 3021–3104.
32. Woodhead, M., Blasi, F., Ewig, S., et al. Woodhead M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections full version. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011. № 17(6). P. E1–E59.
33. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020. № 180. P. 934–943.
34. Xu S, Yang H, Wang J, et al. Clinical Characteristics Among Hypertension Patients with Dislipidemia In Shanghai, China. *Value Health*. 2014. № 17(7). P. A720. DOI:10.1016/j.jval.2014.08.013

REFERENCES

1. Begue, F., Tanaka, S., Mouktadi, Z., Rondeau, P., Veeren, B., Diotel, N., Tran-Dinh, A., Robert, T., Vélia, E., Mavingui, P., Lagrange-Xélot, M., Montravers, P., Couret, D., & Meilhac, O. (2021). Altered high-density lipoprotein composition and functions during severe COVID-19. *Scientific reports*, 11(1), 2291. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81638-1>

2. Chang, W.T., Toh, H.S., Liao, C.T., & Yu, W.L. (2021). Cardiac Involvement of COVID-19: A Comprehensive Review. *The American journal of the medical sciences*, 361(1), 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.10.002>
3. Elseidy, S.A., Awad, A.K., Vorla, M., Fatima, A., Elbadawy, M.A., Mandal, D., & Mohamad, T. (2022). Cardiovascular complications in the Post-Acute COVID-19 syndrome (PACS). *International journal of cardiology. Heart & vasculature*, 40, 101012. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101012>
4. Fan, J., Wang, H., Ye, G., Cao, X., Xu, X., Tan, W., & Zhang, Y. (2020). Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism: clinical and experimental*, 107, 154243. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154243>
5. Feingold K.R. (2021). The bidirectional link between HDL and COVID-19 infections. *Journal of lipid research*, 62, 100067. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100067>
6. Guan, W.J., Liang, W.H., Zhao, Y., Liang, H.R., Chen, Z.S., Li, Y.M., Liu, X.Q., Chen, R.C., Tang, C.L., Wang, T., Ou, C.Q., Li, L., Chen, P.Y., Sang, L., Wang, W., Li, J.F., Li, C.C., Ou, L.M., Cheng, B., Xiong, S., ... China Medical Treatment Expert Group for COVID-19 (2020). Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *The European respiratory journal*, 55(5), 2000547. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
7. Hu, X., Chen, D., Wu, L., He, G., & Ye, W. (2020). Low Serum Cholesterol Level Among Patients with COVID-19 Infection in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta*, 510, 105 – 111.
8. Khovidhunkit, W., Kim, M.S., Memon, R.A., Shigenaga, J.K., Moser, A.H., Feingold, K.R., & Grunfeld, C. (2004). Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *Journal of lipid research*, 45(7), 1169–1196. <https://doi.org/10.1194/jlr.R300019-JLR200>
9. Kim, J.A., Montagnani, M., Chandrasekaran, S., & Quon, M.J. (2012). Role of lipotoxicity in endothelial dysfunction. *Heart failure clinics*, 8(4), 589–607. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2012.06.012>
10. Kimura, L.F., Sant'Anna, M.B., Andrade, S.A., Ebram, M.C., Lima, C.F.G., Celano, R.M.G., Viégas, R.F.M., & Picolo, G. (2021). COVID-19 induces proatherogenic alterations in moderate to severe non-comorbid patients: A single-center observational study. *Blood cells, molecules & diseases*, 92, 102604. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2021.102604>
11. Kjeldsen, S.E. (2018). Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacological research*, 129, 95–99. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.11.003>
12. Kumari, A., Agarwal, Y., Singh, S.B., Mahajan S., & Sharma V. (2022). Correlation of Lipid Profile with Inflammatory Markers among COVID -19 Positive Patients: A Retrospective Study. *J Clin of Diagn Res*, 16, BC19–BC23.
13. Masana, L., Correig, E., Ibarretxe, D., Anoro, E., Arroyo, J.A., Jericó, C., Guerrero, C., Miret, M., Näf, S., Pardo, A., Perea, V., Pérez-Bernalte, R., Plana, N., Ramírez-Montesinos, R., Royuela, M., Soler, C., Urquizu-Padilla, M., Zamora, A., Pedro-Botet, J., & STACOV-XULA research group (2021). Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Scientific reports*, 11(1), 7217. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86747-5>
14. McKechnie, J.L., & Blish, C.A. (2020). The Innate Immune System: Fighting on the Front Lines or Fanning the Flames of COVID-19? *Cell host & microbe*, 27(6), 863–869. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.009>
15. Meher, G., Bhattacharjya, S., & Chakraborty, H. (2019). Membrane Cholesterol Modulates Oligomeric Status and Peptide-Membrane Interaction of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Fusion Peptide. *The journal of physical chemistry. B*, 123(50), 10654–10662. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b08455>
16. Mohammed, O., Alemayehu, E., Ebrahim, E., Fiseha, M., Gedefie, A., Ali, A., Ebrahim, H., & Tilahun, M. (2023). Atherogenic dyslipidemia and associated risk factors among hypertensive patients of five health facilities in Northeast Ethiopia. *PloS one*, 18(2), e0277185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277185>
17. Noubiap, J.J., Bigna, J.J., Nansseu, J.R., Nyaga, U.F., Balti, E.V., Echouffo-Tcheugui, J.B., & Kengne, A.P. (2018). Prevalence of dyslipidaemia among adults in Africa: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Global health*, 6(9), e998–e1007. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30275-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30275-4)

18. Orkaby A.R. (2020). The Highs and Lows of Cholesterol: A Paradox of Healthy Aging? *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(2), 236–237. <https://doi.org/10.1111/jgs.16302>
19. Papotti, B., Macchi, C., Favero, C., Iodice, S., Adorni, M.P., Zimetti, F., Corsini, A., Aliberti, S., Blasi, F., Carugo, S., Bollati, V., Vicenzi, M., & Ruscica, M. (2021). HDL in COVID-19 Patients: Evidence from an Italian Cross-Sectional Study. *Journal of clinical medicine*, 10(24), 5955. <https://doi.org/10.3390/jcm10245955>
20. Pneumonia in adults: diagnosis and management. (2024). 11. NICE Clinical Guideline (CG 191). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191> (date of access: 30.03.2024). Title from screen.
21. Rajamäki, K., Lappalainen, J., Oörni, K., Välimäki, E., Matikainen, S., Kovanen, P. T., & Eklund, K. K. (2010). Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS one*, 5(7), e11765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011765>
22. Ren, X., Glende, J., Yin, J., Schwegmann-Wessels, C., & Herrler, G. (2008). Importance of cholesterol for infection of cells by transmissible gastroenteritis virus. *Virus research*, 137(2), 220–224. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2008.07.023>
23. Serhan, C.N. (2014). Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*, 510(7503), 92–101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>
24. Schoene, D., Schnekenberg, L.G., Pallesen, L.P., Barlinn, J., Puetz, V., Barlinn, K., & Siepmann, T. (2022). Pathophysiology of Cardiac Injury in COVID-19 Patients with Acute Ischaemic Stroke: What Do We Know So Far? - A Review of the Current Literature. *Life (Basel, Switzerland)*, 12(1), 75. <https://doi.org/10.3390/life12010075>
25. Soy, M., Keser, G., Atagündüz, P., Tabak, F., Atagündüz, I., & Kayhan, S. (2020). Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clinical rheumatology*, 39(7), 2085–2094. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5>
26. Sun, X., Wang, T., Cai, D., Hu, Z., Chen, J., Liao, H., Zhi, L., Wei, H., Zhang, Z., Qiu, Y., Wang, J., & Wang, A. (2020). Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine & growth factor reviews*, 53, 38–42. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.002>
27. Tall, A.R., & Yvan-Charvet, L. (2015). Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nature reviews. Immunology*, 15(2), 104–116. <https://doi.org/10.1038/nri3793>
28. Trinder, M., Walley, K.R., Boyd, J.H., & Brunham, L.R. (2020). Causal Inference for Genetically Determined Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Infectious Disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 40(1), 267–278. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313381>
29. Varga, Z., Flammer, A.J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A.S., Mehra, M.R., Schuepbach, R.A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet (London, England)*, 395(10234), 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
30. Wang, W., Wang, C.Y., Wang, S.I., & Wei, J.C. (2022). Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *EClinicalMedicine*, 53, 101619. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101619>
31. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D.L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S.E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G.Y.H., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
32. Woodhead, M., Blasi, F., Ewig, S., Garau, J., Huchon, G., Ieven, M., Ortqvist, A., Schaberg, T., Torres, A., van der Heijden, G., Read, R., Verheij, T.J., & Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2011). Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 17 Suppl 6(Suppl 6), E1–E59. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x>
33. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Xu, L., ...

Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>

34. Xu, S., Yang, H., Wang, J., Zhao, Y., Yu, F., Xu, H., Zhang, Y., Shi, Q., Jeffers, B., & Liu, L. (2014). Clinical Characteristics Among Hypertension Patients with Dyslipidemia In Shanghai, China. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 17(7), A720. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.013>

FEATURES OF LIPID PANEL DATA IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA ASSOCIATED WITH COVID-19 AND ARTERIAL HYPERTENSION WITH DIFFERENT CARDIOVASCULAR RISK

Chaban I.V., Marushchak M.I.

Abstract. Objective. The lipid profile in community-acquired pneumonia caused by COVID-19 and arterial hypertension with different cardiovascular risk was analyzed.

Materials. For this purpose, a retrospective study of the medical records of 191 patients with community-acquired pneumonia, who had an epidemiological history of SARS-CoV-2 infection with identification of SARS-CoV-2 nucleic acid in swabs from the throat or lower respiratory tract using real-time polymerase chain reaction, was conducted no later than 1 month before admission to inpatient treatment. Patients were divided into three groups depending on the severity of pneumonia, and each group - into two subgroups depending on the presence/absence of hypertension. Blood serum lipid profile indicators were determined using commercially available kits on the Cobas 6000 analyzer. Statistical data processing was performed using the STATISTICA 7.0 computer program.

Results. It was established that in patients with community-acquired pneumonia associated with COVID-19, regardless of the presence/absence of comorbid arterial hypertension, the percentage of patients with dyslipidemia increases as the severity of pneumonia increases. The analysis of lipidogram indicators shows the highest concentration of total cholesterol (TC), LDL, and tryglycerides (TG) in patients with community-acquired pneumonia associated with COVID-19 with presence/absence of hypertension class IV of the risk of fatal outcome in pneumonia. At the same time, it was found that the concentration of TC in patients of the 4th group, LDL and TG in patients of the 2nd and 3rd groups with comorbid hypertension was probably higher compared to such data in patients without hypertension. A statistically significant difference was established in patients with community-acquired pneumonia associated with COVID-19 between the severity of pneumonia and the increase in the concentration of TC, TG with moderate, high and very high cardiovascular risk, as well as LDL in patients with moderate and very high cardiovascular risk.

Conclusions. In patients with community-acquired pneumonia associated with COVID-19, there is a statistically significant difference between the severity of cardiovascular risk and the deepening of dyslipidemia according to the indicators of LDL, HDL in the 2nd group and TG in the 3rd group.

Key words: community-acquired pneumonia, COVID-19, arterial hypertension, cardiovascular risk, lipid profile.

Чабан Інна Вікторівна <https://orcid.org/0009-0001-1953-3523>

Марушчак Марія Іванівна <https://orcid.org/0000-0001-6754-0026>

Надійшла до редакції / Receiv: 10.07.2024

НОТАТКИ

Наукове видання

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ

Збірник наукових праць

Випуск двадцять сьомий

Технічний редактор: *Я. І. Вишнякова*

Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.
Папір офсет. Цифровий друк. Обл.-вид. арк. 11,15. Ум. друк. арк. 14,18.
Замов. № 0924/619. Наклад 300 прим.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»
65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглезі, 6/1
Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.