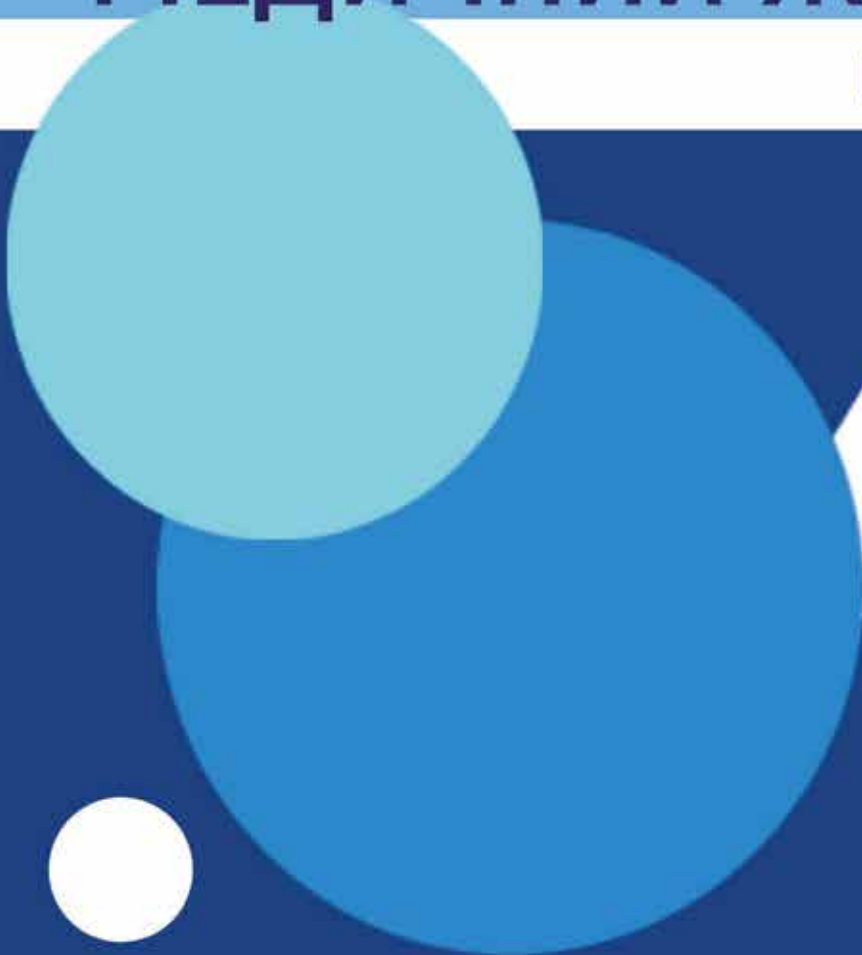


ISSN 2226-2008



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (181)/2022



Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 22730-12630ПР від 12.04.2017,
видане Міністерством юстиції України

«Одеський медичний журнал» включено до Переліку наукових фахових видань категорії «Б»
(галузь – медичні науки, спеціальності – 221 «стоматологія», 222 «медицина»,
226 «фармація, промислова фармація», 228 «педіатрія») згідно з Наказом Міністерства освіти і науки
України № 894 від 10.10.2022 (додаток 2) та № 185 від 20.02.2023 (додаток 4).

Засновник і видавець – Одеський національний медичний університет

Одеський медичний журнал

№ 3 (181) 2022

Засновано у 1926 році, поновлено у 1997 році

Виходить шість разів на рік

Головний редактор

Академік НАМН України, лауреат Державної премії України,
доктор медичних наук, професор В. М. ЗАПОРОЖАН

Науковий редактор

Професор П. Б. АНТОНЕНКО

Відповідальний секретар

Доцент Я. В. БЕСЕДА

Редакційна колегія

П. Б. Антоненко, М. Л. Аряєв, І. Ю. Борисюк, В. О. Гельмбольдт, Л. С. Годлевський, М. Я. Головенко, В. Н. Горохівський,
Б. П. Громовик, В. В. Грубнік, О. В. Деніга, Б. С. Запорожченко, М. М. Лебедюк, В. Г. Марічерда, В. В. Ніколаєвський,
Я. В. Рожковський, А. С. Сон, Т. В. Стоєва, Л. М. Унгурян, Ю. П. Харченко, С. А. Шнайдер

Редакційна рада

А. Абрахамссон – Університетська клініка Лундського університету (Швеція), А. Бортківіч – Інститут медицини праці
ім. Нофера (Лодзь, Польща), І. І. Гук – Віденський медичний університет (Австрія), А. Д. Клісарова – Варненський медичний
університет (Болгарія), М. П. Ландіні – Болонський університет (Італія), Д. Уїтлі – BioMedES (Велика Британія), Р. Хусс –
Університетська клініка Аугсбургського університету (Німеччина), В. Чупіна – Університет «Овідіус» (Констанца, Румунія)

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету,
протокол № 7 від 25.05.2023 р.

Сайт: <http://journal.odmu.edu.ua>

ISSN 2226-2008

DOI 10.32782/2226-2008-2022-3

© Одеський національний медичний університет, 2022

ISSN 2226-2008

THE ODESA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

ODES'KIY MEDICNIJ ZURNAL

№ 3 (181)



Publishing House
"Helvetica"
2022

Certificate about state registration of printed mass media KB № 22730-12630IIP from 12.04.2017,
given out by the Ministry of Justice of Ukraine

“The Odesa Medical Journal” is included in the List of specialized scientific publications of category B
(branch – medical sciences, specialties – 221 “dentistry”, 222 “medicine”, 226 “pharmacy, industrial pharmacy”,
228 “pediatrics”) according to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 894 dated 10.10.2022
(appendix 2) and No. 185 dated 20.02.2023 (appendix 4).

The founder and publisher of “The Odesa Medical Journal” is the Odesa National Medical University.

Odes'kij medicnij zurnal

№ 3 (181) 2022

Founded in 1926, refounded in 1997

The Journal appears bimonthly

Editor-in-chief

Academician of NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner,
MD, professor V. M. ZAPOROZHAN

Science Editor

Professor P. B. ANTONENKO

Editorial Board

P. B. Antonenko, M. L. Ariaiev, I. Yu. Borysiuk, V. O. Helmboldt, L. S. Hodlevskyi, M. Ya. Holovenko, V. N. Horokhivskyi,
B. P. Hromovyk, V. V. Hrubnik, O. V. Denha, B. S. Zaporozhchenko, M. M. Lebedyuk, V. G. Marichereda, V. V. Nikolaievskyi,
Ya. V. Rozhkovskyi, A. S. Son, T. V. Stoieva, L. M. Unhurian, Yu. P. Kharchenko, S. A. Shnaider

Editorial Council

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), A. Bortkiewicz – Nofer Institute of Occupational Medicine (Lodz, Poland),
I. I. Guk – Medical University of Vienna (Austria), A. D. Klisarova – Medical University of Varna (Bulgaria), M. P. Landini –
University of Bologna (Italy), D. Wheatley – BioMedES (Great Britain), R. Huss – University Hospital Augsburg (Germany),
V. Ciupina – Ovidius University of Constanta (Romania)

Recommended for publication by the Odesa National Medical University MH of Ukraine Scientific Board
on 25 May of 2023, protocol № 7

Website: <http://journal.odmu.edu.ua>

ISSN 2226-2008

DOI 10.32782/2226-2008-2022-3

© The Odesa National Medical University, 2022

ЗМІСТ

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

О. П. Мялюк, М. І. Марущак, О. М. Копаниця, Н. В. Сачук, Н. В. Ліснянська РОЗВИТОК ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ РІЗНИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ КАРАГІНАНУ.....	9
Г. Ф. Степанов, К. В. Олійник, А. А. Костіна, Г. С. Маринюк ОКИСНЕННЯ ГІДРАЗИДНОГО ФРАГМЕНТУ ГІДАЗЕПАМА – СТАДІЯ, ЩО ЛІМІТУЄ ЙОГО ЕЛІМІНАЦІЮ	13
П. Д. Рожко, М. В. Розуменко ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У РАЗІ МОДЕЛЮВАННЯ У ЩУРІВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ВСТАНОВЛЕННЯ ІМПЛАНТАТІВ.....	17

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

С. М. Корнієнко, І. В. Шпак ПОКАЗНИКИ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ДЕНСИТОМЕТРІЇ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ТА ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З РІЗНИМ СОМАТИЧНИМ ПРОФІЛЕМ	21
А. Ф. Євчева КОМПЛЕКСНИЙ МЕТОД ОЦІНКИ СТАНУ НОВОУТВОРЕНЬ ШКІРИ ЗОВНІШНЬОГО НОСУ.....	26
Н. В. Гопко, І. В. Навчук, Ж. А. Чорненька, М. Б. Миронюк, Е. Ц. Ясинська ХАРАКТЕРИСТИКА РІВНЯ ЗНАНЬ ЖИТЕЛІВ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ СТОСОВНО РОЗВИТКУ РАКУ ШЛУНКУ.....	30
П. В. Танасієнко, А. У. Межиєв КРАНІО-АБДОМІНО-СКЕЛЕТНА ТРАВМА У ПОСТРАЖДАЛИХ З ПОЛІТРАВМОЮ. ПОВІДОМЛЕННЯ 1.....	35
Д. С. Чабаненко, О. М. Полівода ВИБІР ДОЦІЛЬНОЇ ТОЧКИ ВВЕДЕННЯ ІНТРАМЕДУЛЛЯРНОГО СТРИЖНЯ ПРИ ОСТЕОСИНТЕЗІ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ.....	40
К. М. Usychenko FEATURES OF ALLELIC POLYMORPHISM OF CYTOKINE GENES IL-10, IL-4, TNFA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B.....	43

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

В. В. Бабієнко, А. В. Мокієнко, Є. Л. Михальчук, П. М. Матюшенко, О. Б. Квасницька, В. О. Кирилук ЯКІСТЬ ПИТНОЇ ВОДИ ТА НОЗОКОМІАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ: СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ШЛЯХИ ЇЇ ВИРІШЕННЯ.....	47
Т. В. Чабан, В. М. Бочаров, С. М. Солтик ПОРУШЕННЯ СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА COVID-19 ІЗ СУПУТНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ.....	50

НОВІ МЕТОДИ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

О. М. Комлевой

ЗАСТОСУВАННЯ НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ПУЛЬМОНОЛОГІЧНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ.....53

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

О. О. Лосєв, М. Г. Мельниченко, В. М. Аплевич, Л. Б. Елій, А. А. Квашніна, К. В. Павленко

ВИБРАНІ СТОРІНКИ ІСТОРІЇ ДИТЯЧОЇ ХІРУРГІЇ ОДЕЩИНИ.....59

НЕКРОЛОГ

Світлій пам'яті Олексій Антонович ШАНДРА.....66

CONTENTS

THEORY AND EXPERIMENT

- O. P. Myalyuk, M. I. Marushchak, O. M. Kopanytsya, N. V. Sachuk, N. V. Lisnyanska
DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IN THE LIVER OF RATS WITH DIABETES MELLITUS
AT THE APPLICATION OF DIFFERENT CONCENTRATIONS OF CARRAGEENAN.....9
- G. F. Stepanov, K. V. Oleynik, A. A. Kostina, G. S. Maryniuk
HYDROSIN'S OXIDATION OF GIDAZEPAM FRAGMENT– ITS LIMITING ELIMINATION STAGE..13
- P. D. Rozhko, M. V. Rozumenko
EFFECTIVENESS OF THERAPEUTIC AND PREVENTIVE MEASURES IN THE MODELING
OF DIABETES IN RATS AND INSTALLATION OF IMPLANTS.....17

CLINICAL PRACTICE

- S. M. Korniyenko, I. V. Shpak
INDICATORS OF ULTRASOUND DENSITOMETRY IN LATE REPRODUCTIVE
AND PREMENOPAUSUAL WOMEN WITH DIFFERENT SOMATIC PROFILES.....21
- A. F. Yevcheva
COMPLEX METHOD OF ASSESSING THE CONDITION OF NEW FORMATIONS
OF THE SKIN OF THE EXTERNAL NOSE26
- N. V. Hopko, I. V. Navchuk, Zh. A. Chornenka, M. B. Myronyuk, E. Ts. Yasynska
CHARACTERISTICS OF THE LEVEL OF KNOWLEDGE OF RESIDENTS
OF THE CHERNIVTSI REGION REGARDING THE DEVELOPMENT OF STOMACH CANCER.....30
- P. V. Tanasiienko, A. U. Mezhev
ANIO-ABDOMINO-SKELETAL INJURIES IN VICTIMS WITH POLYTRAUMA. NOTICE 1.....35
- D. S. Chabanenko, O. M. Polivoda
NAIL ENTRY POINT SELECTION DURING INTRAMEDULLARY OSTEOSYNTHESIS
OF FEMUR.....40
- K. M. Usychenko
FEATURES OF ALLELIC POLYMORPHISM OF CYTOKINE GENES IL-10, IL-4,
TNFA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B.....43

LITERATURE REVIEW

- V. V. Babienko, A. V. Mokienko, E. L. Mikhalchuck, P. M. Matushenko, O. B. Kvasnitska, V. O. Kiriluk
THE QUALITY OF WATER AND NOSOCOMIAL INFECTION: THE STATE OF PROBLEM
AND WAYS OF ITS DECISION.....47
- T. V. Chaban, V. M. Bocharov, S. M. Soltyk
DAMAGE TO THE VASCULAR PLATELET LANKA TO HEMOSTASIS
IN PATIENTS WITH COVID-19 WITH CONCOMITANT CIRCULATORY DIABETES.....50

NEW METHODS AND TECHNOLOGIES

- O. M. Komlevoi
APPLICATION OF NEURON NETWORKS FOR DIAGNOSTIC OF PULMONARY DISEASES.....53

HISTORY OF MEDICINE

O. O. Losyev, M. G. Melnychenko, V. M. Aplevych, L. B. Eliy, A. A. Kvashnina, K. V. Pavlenko SOME PAGES OF THE ODESA PEDIATRIC DENTAL SURGERY HISTORY.....	59
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

OBITUARY

IN MEMORY OF OLEKSIY ANTONOVYCH SHANDRA.....	66
----------------------------------------------	-----------

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

УДК 616.379-008.64:615.099.036.2-611.36-08

DOI 10.32782/2226-2008-2022-3-1

О. П. Мялюк¹, М. І. Марущак², О. М. Копаниця¹, Н. В. Сачук¹, Н. В. Ліснянська³

РОЗВИТОК ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ РІЗНИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ КАРАГІНАНУ

¹КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради, Рівне, Україна

²Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна

³ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет МОЗ України», Чернівці, Україна

УДК 616.379-008.64:615.099.036.2-611.36-08

О. П. Мялюк¹, М. І. Марущак², О. М. Копаниця¹, Н. В. Сачук¹, Н. В. Ліснянська³

РОЗВИТОК ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ РІЗНИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ КАРАГІНАНУ

¹КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради, Рівне, Україна

²Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна

³ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет МОЗ України», Чернівці, Україна

Згідно з нашим дослідженням застосування 0,5% розчину карагінану щурам у питній воді зумовлювало розвиток пероксидного окиснення ліпідів у тканині печінки, проте меншої інтенсивності, ніж застосування 1% розчину карагінану. Однак 0,5% розчин карагінану стимулює зростання показників антиоксидантного захисту, чим знижує, а в частини досліджуваних тварин нейтралізує процеси вільнорадикального окиснення. Використання 1.0% розчину карагінану призводить до інтенсифікації розвитку оксидативного стресу у тканинах печінки і пригнічення показників антиоксидантної системи.

Ключові слова: цукровий діабет, оксидативний стрес, карагінан, антиоксидантна система, печінка.

UDC 616.379-008.64:615.099.036.2-611.36-08

О. П. Myalyuk¹, М. І. Marushchak², О. М. Kopanytsya¹, N. V. Sachuk¹, N. V. Lisnyanska³

DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IN THE LIVER OF RATS WITH DIABETES MELLITUS AT THE APPLICATION OF DIFFERENT CONCENTRATIONS OF CARRAGEENAN

¹Municipal Institution of Higher Education "Rivne Medical Academy" of Rivne Region Council, Rivne, Ukraine

²I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

³Bukovinian Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Oxidative stress induced by hyperglycemia triggers the mechanisms of pancreatic β -cell damage and thereby accelerates the progression of diabetes. One of the possible ways to suppress free radical oxidation and increase the effectiveness of diabetes treatment, and prevention of unwanted effects is the correction of body functions with the help of adjuvant therapy with biologically active substances, including carrageenan.

The aim of the study. To find out the changes in indicators of free radical oxidation and antioxidant protection in the liver of rats with diabetes when different concentrations of carrageenan are used.

Materials and Methods. The study was conducted on 40 white outbred male rats. The subjects were divided into four groups of 10 animals each: 1st group – control (intact animals), 2nd – animals with diabetes, 3rd – animals with diabetes that consumed 0.5% carrageenan solution, 4 and – animals with diabetes that consumed 1.0% carrageenan solution. The concentration of lipid hydroperoxides, active products of thiobarbituric acid, the activity of superoxide dismutase, catalase, and the concentration of reduced glutathione in the liver homogenate were determined.

Results. According to our study, the use of a 0.5% carrageenan solution in drinking water for rats led to the development of lipid peroxidation in the liver tissue, but at a lower intensity than the use of a 1% carrageenan solution. With the use of 0.5% carrageenan solution in the experiment, a significant increase in the activity of SOD in the liver homogenate by 41.5%, catalase – by 11.3% compared to the control, and in relation to the 2nd experimental group, the activity of SOD increased by 33.5% ($p < 0.05$), catalase - by 4.76% ($p < 0.05$). Oral administration of 1.0% carrageenan solution also led to an increase in SOD activity in relation to the indicators of intact animals, however, in relation to the 3rd group, the SOD activity indicator decreased by 7.75%. Evaluating the indicators of the 3rd experimental group compared to the 2nd, an increase in the content of reduced glutathione by 13.85% was found ($p < 0.05$). In the group of animals where a 1% carrageenan solution was used, the content of reduced glutathione decreased by 13.85% ($p < 0.05$) compared to the 3rd experimental group.

Conclusions. Therefore, 0.5% carrageenan solution stimulates the growth of antioxidant protection indicators, which reduces, and in some of the studied animals, neutralizes the processes of free radical oxidation. The use of 1.0% carrageenan solution leads to the intensification of the development of oxidative stress in liver tissues and inhibition of the indicators of the antioxidant system.

Key words: diabetes, oxidative stress, carrageenan, antioxidant system, liver.

Вступ. В даний час Всесвітня організація охорони здоров'я визначає ситуацію з цукровим діабетом як

«неінфекційну епідемію». Експерти прогнозують, що до 2025 р у світі буде близько 300 мільйонів хворих на діабет. Міжнародна федерація діабету прогнозує зростання захворюваності в усьому світі до 2030 р. від 8,3

© О. П. Мялюк, М. І. Марущак та ін., 2022

до 9,9% [1]. Значної уваги при діабеті потребує і оксидативний стрес, який відіграє значну роль у виникненні ускладнень і є одним із патогенетичних механізмів при даній патології [2]. Активація вільнорадикального окиснення спостерігається як і при вперше виявленню цукровому діабеті типу 2 (ЦД2), так і при довготривалому перебігу хвороби [3; 4]. Вільні радикали можуть сприяти розвитку гіперглікемії за рахунок дисфункції мітохондрій, а неферментативне глікозилювання – розвиток оксидативного стресу, оскільки глікозилювані білки являються джерелом вільних радикалів [5]. В свою чергу, оксидативний стрес викликає дисфункцію ендотелію, яка грає ключову патогенетичну роль в розвитку мікро- та макроангіопатій. Оксидативний стрес, індукований гіперглікемією, запускає механізми ушкодження β -клітин підшлункової залози і тим самим прискорює прогресування захворювання. Тому одним із можливих шляхів пригнічення вільнорадикального окиснення і підвищення ефективності лікування ЦД2, попередження небажаних ефектів є корекція функцій організму за допомогою допоміжної терапії біологічно активними речовинами, серед яких сульфатовані полісахариди – карагінани, які мають антиоксидантні, гіполіпідемічні, імуномодулюючі, гіпоглікемічні, протизапальні, антикоагулянтні активності і характеризуються відсутністю токсичності [6]. Разом з тим безпечна і ефективна добова доза споживання карагінанів неоднозначна. Адаже є дослідження, які показують, що висока доза карагінану, яка проходить через кишковий епітелій, переноситься через порталний кровоплин до печінки, зв'язується з TLR4 й індукує прозапальні реакції, а також пригнічує чутливість до інсуліну [7].

Мета роботи – з'ясувати зміни показників вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту у печінці щурів з цукровим діабетом при використанні різних концентрацій карагінану.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводили на 40 білих безпородних самцях-щурах масою 185–200 г. Тварини утримувалися у віварію ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» на стандартному раціоні відповідно до санітарно-гігієнічних норм та вимог GLP. Всі експерименти виконано з дотриманням норм Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Піддослідних поділили на чотири групи по 10 тварин у кожній: 1-ша група – контроль (інтактні тварини), 2-га – тварини з цукровим діабетом, 3-тя – тварини з цукровим діабетом, що вживали 0,5% розчин карагінану, 4-та – тварини з цукровим діабетом, що вживали 1,0% розчин карагінану.

Цукровий діабет (СТД) моделювали шляхом однократного внутрішньоочеревинного введення тваринам стрептозотоцину (Sigma Aldrich, США, в дозі 60 мг/кг маси тіла) [8]. Безпосередньо перед введенням стрептозоточин розчиняли в 0,1 молярному цитратному буфері (рН 4,5); контрольній групі вводили відповідну кількість цитратного буферу. В експерименті використовували

тварин з рівнем глюкози не нижче 10,8 ммоль/л через 2 тижні після введення стрептозотоцину. Тваринами 3-ї і 4-ї груп був забезпечений вільний доступ до, відповідно, 0,5% і 1,0% розчину карагінану у питній воді протягом 1 місяця [9]. Добову спожиту кількість карагінану ми розраховували по кількості випитої рідини. Щурі в експерименті за добу споживали в середньому $44,5 \pm 1,8$ мл рідини.

Евтаназію тварин проводили шляхом пункції серця під глибокою анестезією, відповідно до вимог Комітету по догляду за тваринами [10].

Оцінку стану пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) проводили шляхом визначення концентрації гідропероксидів ліпідів (ГП) й активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) у гомогенаті печінки [11; 12]. Антиоксидантний захист був представлений визначенням показників супероксиддисмутази (СОД) [13], активності каталази [14] та концентрації відновленого глутатіону (ВГ) [15].

Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерію Мана–Уїтні [16]. Якщо р-значення знаходилося у межах до 0,05, існував твердий доказ того, що альтернативна гіпотеза вірна, результат вважався статистично значущим.

Виклад основного матеріалу дослідження. Активація процесів пероксидного окиснення вказує на пошкодження клітинних мембран, а відтак на розвиток патологічних процесів. Згідно з нашим дослідженням у тварин з цукровим діабетом вміст ГП у тканині печінки зростав на 25,5%, ТБК-АП – на 34,5% ($p < 0,05$) стосовно групи контролю. Встановлено, що застосування 0,5% розчину карагінану щурам у питній воді також зумовлювало розвиток пероксидного окиснення ліпідів у тканині печінки, проте меншої інтенсивності, зокрема, вміст ГП зростав на 10,9%, ТБК-АП – на 24,1% ($p < 0,05$) стосовно контрольної групи. Застосування 1% розчину карагінану щурам у питній воді зумовлювало активацію ПОЛ в тканинах печінки вищої інтенсивності, ніж у 2-й і 3-й дослідних групах, що підтверджується даними таблиці 1. Так, вміст ГП підвищувався на 70,9%, ТБК-АП – на 65,5% ($p < 0,05$) стосовно групи контролю, стосовно 3-ої дослідної групи вміст ГП статистично достовірно зростав на 54,1%, ТБК-АП – на 33,3%.

Антиоксидантний захист – це система інгібування процесів вільнорадикального окиснення, ензимна ланка якої представлена СОД і каталазою. Каталаза – фермент класу оксидоредуктаз, який володіє як каталазно, так і пероксидазною активністю і міститься практично у всіх тканинах, найбільше в печінці, нирках [17]. За умови застосування 0,5% розчину карагінану в експерименті встановлено достовірне зростання активності СОД в гомогенаті печінки на 41,5%, каталази – на 11,3% стосовно контролю, а стосовно 2-ої дослідної групи активність СОД збільшилась на 33,5% ($p < 0,05$), каталази – на 4,76% ($p < 0,05$). Пероральне застосування 1,0% р-ну карагінану також зумовлювало зростання активності СОД стосовно показників інтактних тварин, проте стосовно 3-ої групи показник активності СОД зменшився на 7,75%. Активність каталази

Показники ПОЛ та АОС у печінці щурів за умови вживання різних концентрацій карагінану у питній воді протягом 1 місяця

Показник	Контрольна група 1 (n=10)	Дослідна група 2 (n=10)	Дослідна група 3 (n=10)	Дослідна група 4 (n=10)
ГП, ум.од./мг білка	0,55 [0,53;0,62]	0,69 [0,64;0,73]*	0,61 [0,58;0,69] *(**)	0,94 [0,86;0,97]* (**)
ТБК–АП, мкмоль/мг білка	0,29 [0,25;0,33]	0,39 [0,34;0,42]*	0,36 [0,31;0,40]*	0,48 [0,42;0,49]* (**)
СОД, ум.од./мг протеїну	34,22 [33,21; 37,16]	36,27 [34,23; 39,28]*	48,41 [44,33; 49,69]* (**)	44,93 [41,53; 48,91]*
Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /хв на 1 мг протеїну	111,93 [109,95; 116,83]	118,83 [113,28; 124,03]*	124,49 [122,20; 128,74]* (**)	126,52 [123,38; 129,93]*
Відновлений глутатіон, мкмоль/г	0,77 [0,75;0,81]	0,65 [0,62;0,68]*	0,74 [0,71;0,77]* (**)	0,65 [0,61;0,67]* (**)

Примітка 1. * – відмінність достовірна стосовно контролю (p<0,05).

Примітка 2. (**) – відмінність достовірна між 2-ю і 3-ю та 3-ю і 4-ю дослідними групами (p<0,05).

у 4-ій дослідній групі зросла лише на 1,63% стосовно 3-ої дослідної групи, що виявилось статистично недостовірним. Враховуючи участь каталази в процесах окиснення, можна вважати, що тканини печінки перебувають у гіпоксії. Накопичення гідрогену пероксиду через недостатню активність каталази, в свою чергу, зумовлює появу ГП.

Відновлений глутатіон виступає одним із акцепторів гідроксильного радикала і синглетного кисню, за рахунок чого знижується деструктивна і цитотоксична дія активних форм кисню за умови патологічного процесу. Крім того, відновлений глутатіон також забезпечує антиоксидантний потенціал глутатіонзалежних ензимів. Аналізуючи отримані результати у 2-ій, 3-тій, 4-тій дослідних групах встановлено статистично достовірне зниження вмісту відновленого глутатіону на 15,58%, 3,90%, 15,58% відповідно, стосовно контрольної групи. Проте, оцінюючи показники 3-тньої дослідної групи щодо 2-ої, виявлено зростання вмісту відновленого глутатіону на 13,85% (p<0,05). В групі тварин, де застосовувався 1% розчин карагінану, вміст відновленого глутатіону стосовно 3-тньої дослідної групи знизився на 13,85% (p<0,05). Вищезазначене вказує на те, що у тканині

печінки організму щура на різницю змін глутатіонової антиоксидантної системи впливає концентрація карагінану, яка використовується. І якщо не зважати на незначимість досліджуваних вибірок, то можна думати, що використання 0,5% розчину карагінану має позитивний антиоксидантний ефект на тканину печінки щура. В той же час використання 1% розчину карагінану призводить до інгібування антиоксидантної системи.

Висновки. Отже, пероральне застосування 0,5% і 1,0% розчину карагінану зумовлює розвиток оксидативного стресу у тканинах печінки при цукровому діабеті. Проте 0,5% розчин карагінану стимулює зростання показників антиоксидантного захисту, чим знижує, а в частині досліджуваних тварин нейтралізує процеси вільнорадикального окиснення. Використання 1,0% розчину карагінану призводить до інтенсифікації розвитку оксидативного стресу у тканинах печінки і пригнічення показників антиоксидантної системи. Важливим і перспективним залишається питання впливу різних концентрацій карагінану на тканини нирок і підшлункової залози за наявності цукрового діабету, адже саме ці органи є активними учасниками (органами-мішенями) при даній патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. IDF diabetes atlas. 7th ed. International Diabetes Federation; Brussels, Belgium. 2015 [accessed Aug 2016]. URL: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
2. Anti-diabetic effects of Sargassum oligocystum on streptozotocin-induced diabetic rat / Akbarzadeh S. et. al. *Indian J. of Basic Med. Sciences*. 2018. № 21(3). P. 342–346.
3. Anti-diabetic potential of selected Malaysian seaweeds / Chin Y. X. et al. *Journal of Applied Phycology*. 2015. № 27(50). P. 2137–2148.
4. Structural organization of rat tissues in experimental combined trauma of the chest and both things / Marushchak M. I. et al. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2022, Volume 8. Issue 1. P. 81–87. DOI 10.11603/ijmmr.2413-6077.2022.1.12903.
5. Pasaoglu H., Sancak B., Bukan N. Lipid peroxidation and resistance to oxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Tohoku J. Exp. Med*. 2004. № 203(3). P. 211–218.
6. Fitton J. H., Stringer D. N., Kerpinick S. S. Therapies from fucoidan: an update. *Mar. Drugs*. 2015. № 13. P. 5920–5946.
7. Bhattacharyya S., Feferman L., Unterman T., Tobacman J. K. Exposure to common food additive carrageenan alone leads to fasting hyperglycemia and in combination with high fat diet exacerbates glucose intolerance and hyperlipidemia without effect on weight. *J. Diabetes Res*. 2015. Vol. 2015. Article ID 513429. 13 p.
8. Zhang R., Thor D., Han X., Anderson L., Rahimian R. Sex differences in mesenteric endothelial function of streptozotocin-induced diabetic rats: a shift in the relative importance of EDRFs. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2012. Vol. 303 (10). P. H1183–H1198.

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

9. Moyana TN, Lalonde JM. Carrageenan-induced intestinal injury in the rat – a model for inflammatory bowel disease. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1990; Vol. 20: № 6: 420–426.
10. Reznikov O. General ethical principles of experiments on animals. *Endocrinology*. 2003; No. 8(1):142–145 (In Ukrainian).
11. Temyrbulatov RA, Seleznev EI. The method of increasing the intensity of free radical oxidation of lipid-containing blood components and its diagnostic value. *Laboratory work*. 1981; No. 4: 209–211.
12. Fedorova TN, Korshunova TS, Larsky EG. Reactions with thiobarbituric acid for the determination of malondialdehyde in blood by the fluorimetric method. *Laboratory work*. 1983; No. 3: 25–28.
13. Chevary S, Chaba I, Sekei Y. The role of superoxide reductase in the oxidative processes of the cell and the method of determining it in biological material. *Laboratory work*. 1985; No. 11: 678–681.
14. Koroliuk MA, Ivanova AI, Mayorova IG. Method for determining catalase activity. *Laboratory work*. 1988; No. 1: 16–19.
15. Danielle K., Pelkonen O., Ahokas T. Hepatocytes: the powerhouse of biotransformation. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2012. Vol. 44, № 2. P. 257–265.
16. Zinkevich T., Lisovska V., Stasyuk V. Application of p-value in testing statistical hypotheses. *Securities market of Ukraine*. 2012; No. 1-2: 89–94 (In Ukrainian).
17. Kopanytsia OM, Marushchak MI, Shcherbaty AA. Metabolic processes in the wall of the small intestine, heart and liver during experimental use of carrageenan. *Medical and clinical chemistry*. 2017; Vol. 19, No. 3(72): 108–113 (In Ukrainian).

Надійшла до редакції 01.12.2022 р.

Прийнята до друку 10.12.2022 р.

Електронна адреса для листування oksankamp@ukr.net

УДК 61:577.1, 616-008.9:577.23:577.12:612.014.482-092.9
DOI 10.32782/2226-2008-2022-3-2

Г. Ф. Степанов, К. В. Олійник, А. А. Костіна, Г. С. Маринюк

ОКИСНЕННЯ ГІДРАЗИДНОГО ФРАГМЕНТУ ГІДАЗЕПАМА – СТАДІЯ, ЩО ЛІМІТУЄ ЙОГО ЕЛІМІНАЦІЮ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 61:577.1, 616-008.9:577.23:577.12:612.014.482-092.9

Г. Ф. Степанов, К. В. Олійник, А. А. Костіна, Г. С. Маринюк

ОКИСНЕННЯ ГІДРАЗИДНОГО ФРАГМЕНТУ ГІДАЗЕПАМА – СТАДІЯ, ЩО ЛІМІТУЄ ЙОГО ЕЛІМІНАЦІЮ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

Проведені дослідження показали, що введення тваринам фенобарбіталу та омепразолу загалом не впливає на кінетику виведення радіоактивного матеріалу з організму щурів. У всіх випадках спостерігається максимум виведення радіоактивного матеріалу у першу добу. Проте фенобарбітал прискорює екскрецію речовин ренальним шляхом, а омепразол – біліарним.

Враховуючи той факт, що фенобарбітал відноситься до індукторів CYP3A4, а омепразол – до інгібіторів субстратів CYP2C19, можна припустити, що N¹-деалкілювання гідазепаму каталізується цими ферментами. При цьому основним CYP450 у процесі є CYP 2C19.

Ключові слова: гідазепам, індуктор, інгібітор, екскреція, цитохром P-450.

UDC 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

G. F. Stepanov, K. V. Oleynik, A. A. Kostina, G. S. Maryniuk

HYDROSIN'S OXIDATION OF GIDAZEPAM FRAGMENT – ITS LIMITING ELIMINATION STAGE

Odessa National Medical University

The carried-out researches showed that administration by an animal of phenobarbital and omeprazol as a whole doesn't influence on kinetics removal of radioactive material from organism of rats. In all cases the maximum removal of radioactive material in the first days is observed. Nevertheless, phenobarbital accelerates the excretion of substances by the renal way, and omeprazol – by biliar.

Considering the fact that phenobarbital is belong to the inductors CYP3A4, and omeprazol inhibitors substrate of CYP2C19 can assume that N¹-dealkylation of gidazepam is catalyzed by these enzymes. Thus CYP450 basic in that process is CYP 2C19.

Key words: gidazepam, inductor, inhibitor, excretion, P-450 cytochrome.

Вступ. Гідазепам має оригінальний спектр фармакологічної активності, виражену анксиолітичну дію та не викликає, у високих терапевтичних дозах, деяких седативних ефектів – міорелаксації, порушення координації рухів і оперантної активності, сонливості й т.п. Перераховані властивості препарату визначають його переваги порівняно з іншими транквілізаторами I, 4-бензодіазепінового ряду [1].

Вивченню особливостей фармакокінетики гідазепаму присвячена низка досліджень. Зокрема, встановлена структура його метаболітів [2], кінетика розподілу гідазепаму і його метаболітів в організмі експериментальних тварин [3]. Представлені також дані [4] по експериментальній і клінічній фармакокінетиці гідазепаму.

Більшість із перерахованих робіт з експериментальної фармакокінетики гідазепаму були виконані з використанням міченого радіоактивним ізотопом (¹⁴C)-препарату. Мітка в такій молекулі перебувала в положенні «2» гетероциклічного кільця [5].

Переваги роботи з таким препаратом очевидні, тому що дозволяють встановити баланс мас уведеного препарату. До недоліків слід віднести те, що в експериментах з такою сполукою неможливо простежити процес N¹-деалкілювання без попереднього хроматографічного поділу. Важливість встановлення механізмів цього процесу полягає в тому, що це перший і основний етап метаболізму гідазепаму. Утворений N¹-деалкільний

метаболіт відноситься до речовин з досить високими фармакодинамічними властивостями, а також певною спорідненістю до бензодіазепінових рецепторів [6]. У цілому, по більшості фармакологічних тестів активність гідазепаму обумовлена його деалкільним метаболітом [7]. Тому виникає необхідність встановити природу ферменту, каталізуючого таке перетворення з метою прогнозування можливої взаємодії гідазепаму з іншими лікарськими засобами.

У цій роботі використані різні методичні прийоми для встановлення механізмів окиснення гідразидного фрагменту в молекулі гідазепаму. Визначена роль цього процесу в елімінації гідазепаму з організму білих щурів.

Мета роботи – вивчення впливу індукторів та інгібіторів ізоформ CYP450 на напрямки метаболізму гідазепаму.

Матеріали й методи. У дослідженнях використовувався ¹⁴C-гідазепам, мічений у гідразидному фрагменті молекули, з питомою радіоактивністю 0,07 Ки/моль і радіохімічною чистотою 92%. Робота виконувалася на щурах масою 290–320 г. Тваринам впродовж чотирьох діб, до введення ¹⁴C-гідазепаму, інтрагастрально вводили індуктор (фенобарбітал) у дозі 80 мг/кг, потім, на п'яту добу однократно, інтрагастрально, вводили ¹⁴C-гідазепам, у дозі 5 мг/кг. Омепразол (інгібітор), аналогічно, вводили впродовж чотирьох діб в дозі 80 мг/кг, до однократного введення міченого гідазепаму (5 мг/кг). Зразки сечі та калу збирали впродовж п'яти діб після введення міченого

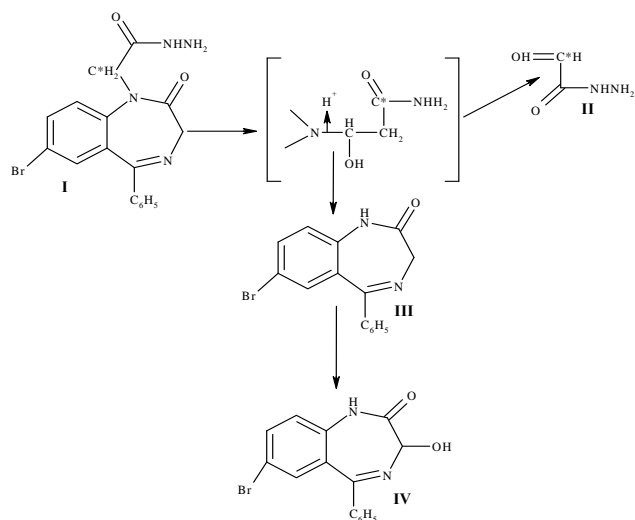
ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

препарату. Увесь цей час тварини перебували в метаболічних клітках.

Екстрагування зразків калу та сечі дозволяє розділити метаболіти на дві групи. У першу групу входять метаболіти, які утворюються після N^1 -деалкілювання молекули гідазепама. За своїми фізико-хімічними властивостями вони відносяться до ліпофільних речовин. Інша група метаболітів – це гідрофільні метаболіти, які утворюються в процесах гідроксилування. Відділення метаболітів першої групи від другої здійснювали в розділовій лійці в системі хлороформ-вода (1:1).

Радіометричне визначення вмісту радіоактивного матеріалу здійснювалося на рідинному сцинтиляційному фотометрі TRI-CARB (Canberra-Packard, USA).

Результати і їх обговорення. Наші попередні дослідження метаболізму гідазепама (I), за допомогою комбінації методів тонкошарової хроматографії й мас-спектрометрії показали [5], що до основних напрямів його метаболізму відноситься N^1 -деалкілювання з наступним C^3 -гідроксилуванням.



При цьому утворюються гідрозид гліоксалевої кислоти (II), деалкілгідазепам (III) і його 3-оскипохідне (IV) (зірочкою позначено ^{14}C ізотоп). Ми вважаємо, що кращим механізмом N^1 -деалкілювання гідазепама є той, який представлений на схемі. Він включає утворення проміжного метаболіту – карбіноламіну (у квадратних дужках). Відзначимо також, що відщиплення метаболіту II відбувається стехіометрично з утворенням метаболіту III. Тому визначаючи вміст метаболіту II, ми можемо говорити про кількість метаболіту III. Така ж аналогія характерна для всіх процесів N -деметилування ксенобіотиків, де в однакових кількостях утворюються N -деалкільний метаболіт і формальдегід, який може бути визначений реактивом Наше. Утворення карбіноламіну можливо при окисненні гідрозидного фрагменту в монооксигеназному каталізі, де цитохром P-450 (CYP450) активує один атом молекулярного кисню й впроваджує в субстрат, а другий – відновлює до води [8]. Альтернативний механізм, що включає пероксидазні реакції [9] мало ймовірний, про що й свідчать подальші наші дослідження з використанням індуктора CYP450 фенобарбіталу та інгібітору – омепразолу.

Вибір індуктора та інгібітору CYP450 був не випадковим і ґрунтувався на даних, отриманих із літературних джерел. Так відомо, що діазепам і нордіазепам мають структурну аналогію з гідазепамом і деалкілдіазепамом. У процесі N^1 -деалкілювання та C^3 -гідроксилування вони використовують як ферменти CYP2C19 і CYP3A4 [10]. Відповідно, для першого індуктором є фенобарбітал, а для другого інгібітором є омепразол. Використовуючи інгібіторний аналіз у досліді *in vivo*, ми спробували визначити роль метаболізму (N^1 -деалкілювання) у загальному процесі елімінації гідазепама.

Аналіз кінетики виведення радіоактивного матеріалу з організму щурів показав (табл. 1), що більша його частина екскретується впродовж 24 годин. При цьому співвідношення вмісту речовин у сечі та калі становить 1:7.

Враховуючи той факт, що в даному експерименті враховується радіоактивність речовин, які представлені сумою I + II, ми можемо зробити наступні припущення: по-перше, обидві речовини можуть всмоктуватися в кишечник і потім їх одна частина ренальним шляхом елімінує з організму, а друга частина, за рахунок жовчної секреції, знову потрапляє в кишечник, тобто включається у кишково-печінкову циркуляцію. По-друге, маючи низьку молекулярну масу, метаболіт II може переміщатися уздовж кишкового тракту й безпосередньо виводиться з калом.

Другий шлях, на нашу думку, кращий, оскільки в процесі досліді ми не спостерігали появи додаткових піків концентрації речовин.

Уведення фенобарбіталу експериментальним тваринам свідчить про підвищення процесів елімінації з 84,7% (табл. 1) до 97,1 (табл. 2). При цьому таке збільшення здійснюється за рахунок ренального шляху. В той же час відомо [11], що зміна внутрішньопечінкової циркуляції ліків може бути викликана попереднім введенням речовин, що прискорюють або сповільнюють холестаза, метаболізм сполук і формування комплексів речовина-жовч.

Введення щурам фенобарбіталу призводить до збільшення виділення жовчі у щурів, а звідси, і до інтенсивності екскреції деяких препаратів [9].

У деяких випадках кількість жовчі, що виділяється при введенні індукторів CYP450, може залишатися на попередньому рівні, однак вміст метаболітів у сечі різко зростає. Ймовірно, таке явище спостерігається й у нашому випадку.

Уведення омепразолу експериментальним тваринам впродовж чотирьох діб так само змінює концентраційний профіль радіоактивного матеріалу (табл. 3).

У сечі вміст речовин був аналогічним контрольним показникам (табл. 1). Однак у калі тварин кількість радіоактивного матеріалу на 10% перевищувало як у контрольної, так і експериментальної групи тварин, якій вводили фенобарбітал.

Представлені результати (табл. 1–3) свідчать про те, що введення тваринам фенобарбіталу та омепразолу в цілому не впливає на кінетику виведення радіоактивного матеріалу з організму щурів. У всіх випадках спостерігається максимум виведення радіо-

Таблиця 1

Кількість виведеного радіоактивного матеріалу (імп/хв і % уведеної дози) з організму щурів, яким інтрагастрально ввели ¹⁴C-гідазепам (5 мг/кг)

Час, год	Сеча		Кал			
	Імп/хв	% від уведеної дози	Імп/хв	% від уведеної дози	Сума	% від уведеної дози
0–12	39468±198	4,3±0,7	239074±488	26,1±2,1	278542±528	30,4±4,6
12–24	46245±215	5,2±0,8	295762±543	32,3±4,9	342007±548	37,5±5,3
24–48	5035±70	0,5±0,6	68211±260	7,4±2,3	73243±270	8,0±2,5
48–72	7754±58	0,8±0,8	55736±220	4,5±1,8	63490±252	5,4±2,2
72–96	2879±53	0,3±0,4	6350±79	3,1±1,7	9229±96	3,4±1,8
0–120	101381±124	11,2±1,8	665133±7103	73,5±16,9	766514±773	84,7±8,1

Таблиця 2

Кількість виведеного радіоактивного матеріалу (імп/хв і % уведеної дози) з організму щурів, яким після 4-х денного введення фенобарбіталу (80 мг/кг) вводили ¹⁴C-гідазепам (5 мг/кг)

Час, год	Сеча		Кал			
	Імп/хв	% від уведеної дози	Імп/хв	% від уведеної дози	Сума	% від уведеної дози
0–12	81468±1203	9,0±1,2	200026±1313	22,0±7,1	281494±2516	30,9±8,3
12–24	103734±6867	11,4±2,3	469600±8183	51,6±10,8	573334±15050	63,0±13,1
24–48	11548±70	1,3±0,4	13162±1260	1,4±0,3	24710±1330	2,8±0,7
48–72	993±17	0,11±0,08	3290±722	0,4±0,06	4283±739	0,5±0,14
72–96	0	0	457±110	0,1±0,004	457±110	0,1±0,004
96–120	0	0	196±10	0,02±0,001	196±10	0,02±0,001
0–120	197743±840	21,7±1,8	686731±11598	75,4±18,26	766514±12438	97,1±20,06

Таблиця 3

Кількість виведеного радіоактивного матеріалу (імп/хв і % уведеної дози) з організму щурів, яким після 4-х денного введення омепразолу (80 мг/кг) вводили ¹⁴C-гідазепам (5 мг/кг)

Час, год	Сеча		Кал			
	Імп/хв	% від уведеної дози	Імп/хв	% від уведеної дози	Сума	% від уведеної дози
0–12	29385±1203	3,3±0,2	200596±1123	22,2±7,2	229981±1816	25,5±7,1
12–24	56452±6867	6,3±1,1	506701±9183	56,2±10,8	563153±3478	62,5±12,3
24–48	4073±70	0,4±0,09	40131±1160	4,4±1,3	44204±1720	4,9±1,7
48–72	5326±117	0,6±0,08	20292±1722	2,2±0,6	25618±1239	2,8±0,4
72–96	1894±125	0,2±0,06	8475±910	0,9±0,8	10369±925	1,2±0,04
96–120	657±26	0,1±0,01	1962±556	0,2±0,01	2619±256	0,3±0,01
0–120	97787±8408	11,0 ±1,54	778157±14654	86,3±20,7	875944±12438	97,1±20,1

Таблиця 4

Співвідношення метаболітів гідазепаму в сечі та калі експериментальних тварин (у відсотку від загальної кількості)

Речовина	Сеча			Кал		
	Контроль	Фенобарбітал	Омепразол	Контроль	Фенобарбітал	Омепразол
II	9,0±2,1	16,5±5,6	5,8±1,5	56,9±12,7	66,0±17,7	56,6±17
I	1,9±0,9	5,1±1,1	4,9±1,1	16,0±4,8	9,4±1,8	26,6±1,8
III	4,7	3,2	1,2	3,5	7,0	2,1

радіоактивного матеріалу в першу добу. Проте фенобарбітал прискорює екскрецію речовин ренальним шляхом, а омепразол – біліарним. Мабуть, пояснення цього явища можуть бути ізоформи СУР450, які каталізують N¹-деалкілювання гідазепаму. Для підтвердження цього припущення нами у всіх трьох випадках (табл. 1–3) у загальній кількості сечі та калу (4–5 добового відбору) був визначений вміст

окремо вихідної сполуки (I) і його метаболіту (II). Розраховане відсоткове співвідношення між речовинами, що перебувають у біологічному матеріалі (табл. 4).

Виявилося, що омепразол інгібує утворення II, що позначається на його вмісті в сечі та калі. У той же час фенобарбітал, навпаки, збільшував вміст II у калі, що вказує на можливість його індукованої дії. Швидше

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

за все, така індукція СYP450 має місце безпосередньо в кишечнику.

Враховуючи той факт, що фенобарбітал відноситься до індукторів СYP3A4, а омепразол – до інгі-

біторів субстратів СYP2C19, можна припустити, що N¹- деалкілювання гідазепаму каталізується цими ферментами. При цьому основним СYP450 у процесі є СYP 2C19.

ЛІТЕРАТУРА

1. Savchenko MA. Isolation of gidazepam and its metabolites by solid-phase extraction. *Pharmaceutical journal*. 2016; 2: 43–47. URL: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.16.02> (in Ukrainian).
2. Chubenko AV, Savchenko MA. Development and validation of the method for determining hydazepam in biological material by chromatography-mass spectrometry. *Vestn. Kazakh National honey. Univ.* 2015; 2: 504–507.
3. Kolyvanov GB. Pharmacokinetic assessment of tablet dosage forms of hydazepam prepared by various technologies. *Experimental and clinical pharmacology*. 2004; Volume 67, No. 2: 63–66.
4. Golovenko NYa, Venerable EV. Pharmacological and toxicological characteristics of hydazepam and its metabolites. *Contemporary problems of toxicology*. 2007; 4: 39–41.
5. Synthesis of Benzodiazepines Through Ring Opening/Ring Closure of Benzimidazole Salts/ Sheng Tao, Dr. Qingqing Bu, Qianqian Shi, Prof. Dr. Donghui Wei. *Chemistry – A European Journal*. 2020; 26. № 15: 3252–3258. <https://doi.org/10.1002/chem.201905828>.
6. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations/ Edinoff A.N., Nix C.A., Hollier J., et al. *Neurol Int*. 2021; № 13(4): 594–607. doi: 10.3390/neurolint13040059.
7. Golovenko NYa, Kravchenko IA. Biochemical pharmacology of prodrugs. Odessa: Ecology, 2007; 352.
8. Testa B, Kraemer SD. The biochemistry of drug metabolism – An introduction. Part 2. Redox reactions and their enzymes. *Chem. Biodivers*. 2007; Vol. 4, № 3: 257–405. PMID: 17372942 DOI: 10.1002/cbdv.200790032.
9. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; № 64(12): 1147–1161. doi: 10.1007/s00228-008-0553-z.
10. Guengerich FP. Mechanisms of Cytochrome P450-Catalyzed Oxidations. *ACS Catal*. 2018; № 8(12):10964–10976. doi: 10.1021/acscatal.8b03401.
11. Golovenko NYa. Physical and chemical pharmacology. Odessa: Astroprint; 2004. pp. 105–112.

Надійшла до редакції 07.12.2022 р.

Прийнята до друку 15.12.2022 р.

Електронна адреса для листування alinakostina@ukr.net

УДК 616.314-089.23+616.379-008.64
DOI 10.32782/2226-2008-2022-3-3

П. Д. Рожко, М. В. Розуменко

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У РАЗІ МОДЕЛЮВАННЯ У ЩУРІВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ВСТАНОВЛЕННЯ ІМПЛАНТАТІВ

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

УДК 616.314-089.23+616.379-008.64

П. Д. Рожко, М. В. Розуменко

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У РАЗІ МОДЕЛЮВАННЯ У ЩУРІВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ВСТАНОВЛЕННЯ ІМПЛАНТАТІВ

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Запропонована схема лікувально-профілактичних заходів, що включала препарати біологічно активних речовин рослинного походження, які регулюють вуглеводний обмін, що підсилюють імунітет і резистентність у порожнині рота, нормалізують кістковий метаболізм і підвищують неспецифічну резистентність, які проводилися у щурів на тлі моделювання, нормалізації у них судинної картини мікроциркуляторного русла, до зниження активності апоптотичних процесів, зменшення запальних процесів м'яких і твердих тканин ротової порожнини, зниження активності резорбційних процесів у твердих тканинах.

Ключові слова: лікувально-профілактичний комплекс, щури, кістковий метаболізм, цукровий діабет, запальні процеси.

UDC 616.314-089.23+616.379-008.64

P. D. Rozhko, M. V. Rozumenko

EFFECTIVENESS OF THERAPEUTIC AND PREVENTIVE MEASURES IN THE MODELING OF DIABETES IN RATS AND INSTALLATION OF IMPLANTS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The proposed scheme of therapeutic and prophylactic measures, which included preparations of biologically active substances of plant origin, regulating carbohydrate metabolism, enhancing immunity and resistance in the oral cavity, normalizing bone metabolism and increasing nonspecific resistance, which were carried out in rats on the background of modeling diabetes mellitus and dental implantation, led to normalization of microvasculature, to a decrease in the activity of apoptotic processes, to a decrease in inflammatory processes in the soft and hard tissues of the oral cavity, to a decrease in the activity of resorption processes in hard tissues.

Key words: treatment and prevention complex, rats, bone metabolism, diabetes mellitus, inflammatory processes.

У разі цукрового діабету (ЦД) в організмі мають місце порушення жирового і вуглеводного обміну, кісткового метаболізму, судинні порушення, що призводять до запально-дистрофічних процесів, у тому числі і в порожнині рота, що істотно може впливати і на процес ортопедичного лікування пацієнтів з використанням імплантатів [1; 2]. Епідеміологічні дослідження засвідчили, що періодонтит частіше виникає у хворих з некомпенсованим цукровим діабетом, ніж у здорових добровольців, що може розглядатись як ускладнення цукрового діабету. Насправді, цукровий діабет і періодонтит є одними з найбільш поширених хронічних захворювань, які асоціюються зі збільшенням ризику серцево-судинних захворювань [3; 4]. Встановлено, що ризик періімплантатів спостерігається у хворих із низькою щільністю кісткової тканини і підтверджується розбалансуванням процесів ремоделювання (у хворих з остеопорозом маркер резорбції кісткової тканини значно і достовірно збільшується на тлі незначного зменшення вмісту маркера формування кісткової тканини), що, своєю чергою, призводить до дезінтеграції імплантатів у хворих цієї групи [5]. Згідно з дослідженнями, вміст у крові вітаміну D статистично значущо корелює з успішністю остеointegraції в пацієнтів з генералізованим пародонтитом; пацієнти з генералі-

зованим пародонтитом та дефіцитом вітаміну D мають вищу кровотечу у разі зондування і втрати кісткової тканини навколо імплантату порівняно з пацієнтами без дефіциту вітаміну D [6]. Тому важливою проблемою сучасної стоматології залишається розробка лікувально-профілактичних засобів, що можуть покращити ефективність дентальної імплантації на тлі порушень метаболічних порушень, зокрема гіперглікемії.

Метою цієї роботи була оцінка впливу розроблених лікувально-профілактичних заходів на морфологічні порушення в порожнині рота щурів у разі моделювання у них ЦД 2 типу та встановлення імплантатів.

Матеріали та методи. В експерименті використовували самок білих щурів лінії Вістар стадного розведення віком 10 місяців масою 230 ± 38 г (6 щурів-інтактна група, 6 щурів – модель «ЦД 2 типу+імплантат+ЛПК»).

Відтворення ЦД 2 типу у щурів здійснювали за допомогою внутрішньом'язового введення протаміну сульфату («Merck», Німеччина) у дозі 18 мг/кг щодня, двічі на день протягом 5 днів та після двох днів перерви ще протягом наступних 5 днів.

Всім тваринам дослідної групи під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) фіксували імплантат. За допомогою фігурного бору діаметром 1 мм на верхній щелепі в точці на відстані 1,5 мм від молярів із заходом на акулову кістку на 1–1,5 мм відстані робили канал глибиною 2 мм під кутом 120° до площини молярів і вкручували

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

імплантат діаметром 1,2 мм та довжиною 4 мм (використовується у стоматології як анкер).

Лікувально-профілактичні заходи у щурів починали проводити з першого дня моделювання ЦД 2 типу. ЛПК, що вводився тваринам, включав із розрахунку на 1 кг маси тіла: комплекс біологічно активних речовин рослинного походження «ОІСК ультра» (150 мг/кг), який регулює вуглеводний обмін; фітоконцентрат «Імунікум» (5 крапель/кг) – адаптоген, що посилює імунітет та резистентність у порожнині рота; «Селен + Цинк актив» (25 мг/кг – 0,9 мг/кг цинку та 4,5 мкг/кг селену) – препарат антиоксидантного та остеотропного характеру дії; «Алфавіт» – вітамінно-мінеральний комплекс, що нормалізує кістковий метаболізм і підвищує неспецифічну резистентність. Місцево у вигляді зрошення використовували «Екстракт гінкгобілоби та виноградних кісточок», що регулює мікробіоценоз, покращує кровообіг у яснах та зменшує запалення (1/10 з водою). Зрошення ротової порожнини щурів проводилося 1 раз на добу вранці за 30 хв. до годування.

Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг), після чого проводилися морфологічні дослідження.

У досліджуваних групах тварин вивчалися особливості стану мікроциркуляторного русла, стан кісткової тканини, особливості перебігу репаративних процесів у тканинах ясен та кісткових тканинах [7].

Препаровані тканини фіксувалися у 10% розчині формаліну з подальшими рутинними методами знежирення та дегідратації. У ході подальшого етапу експерименту були підготовлені зрізи завтовшки 5×10^{-6} м та застосовані кілька видів забарвлення для виявлення особливостей тканин ротової порожнини шляхом проведення мікроскопії.

Забарвлення гематоксиліном та еозином використовувалося в цьому випадку для вивчення стану структур ротової порожнини, мікроархітекtonіки тканин, визначення особливостей клітинного складу, взаєморозташування різних клітин, волокон, васкуляризації тканини. Крім того, такий спосіб фарбування допомагає ідентифікувати не тільки кількісний склад клітин, особливості їх локації, але і їх якість. Забарвлення по ван Гізону використовувалося для виявлення особливостей будови елементів сполучної тканини, визначення особливостей патологічного процесу. З цією ж метою використовувалося модифіковане забарвлення по Маллорі, що дозволяє визначити взаєморозташування колагенових, еластичних та ретикулярних волокон та міжклітинної речовини. Забарвлення по Рего використовувалося для виявлення зон ішемії, що важливо для розуміння особливостей васкуляризації.

Імуногістохімічне дослідження проводилося постановкою непрямой імунопероксидазної реакції з моноклональними антитілами до VEGF (моноклональний фактор росту ендотелію судин), VAX (моноклональний активатор апоптозу) фірми Thermo scientific. Реакцію візуалізували за допомогою набору Ultra Vision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen (Thermo scientific) з дофарбуванням ядер гематоксиліном Майєра.

Мікропрепарати вивчалися за допомогою мікроскопа «Olimpus BX-41» з об'єктивами x4, x100, x200, x400, результати піддавалися подальшій обробці програмою «Olimpus DP-soft version 3.2». Для кожного мікропрепарату морфометрична обробка проводилася на 30 полях зору.

Ступінь експресії рецепторів VEGF і VAX оцінювали напівкількісним методом, вважаючи реакцію в 1 бал негативною, 2 бали – слабопозитивною (1%–10%), 3 бали – помірнопозитивною (11%–20%) та 4 бали сильнопозитивною (>21%).

Результати та обговорення. У інтактних тварин слизова оболонка була блідо-рожевою, вологою, чистою, без крововиливів, у разі торкання шпателем не кровоточила. Ротова порожнина на більшому своєму проміжку була покрита багатошаровим плоским неороговуючим епітелієм і лише в ділянці маргінальної та альвеолярної поверхні ясен визначалися ділянки ороговіючого епітелію. Всі шари епітеліального пласта виражені достатньою мірою, межі між ними чіткі, добре візуалізуються. Процеси кератинізації виражені незначною мірою. Ознак занурювального зростання епітелію у тварин досліджуваної групи немає. Власна платівка була представлена еластичними волокнами без ознак їх деструктивних змін. Запальні інфільтрати практично були відсутні. Важливим показником відсутності шкідливого фактора була слабопозитивна реакція на активатор апоптозу VAX. Слід зазначити, що ці клітинні елементи були розташовані одинично, не утворювали скупчень і інфільтратів. Діаметр артеріол у цій підгрупі становив $22,68 \pm 0,54 \times 10^{-6}$ м, прекапілярних артеріол $13,03 \pm 1,02 \times 10^{-6}$ м, капілярів $7,65 \pm 0,47 \times 10^{-6}$ м, посткапілярних венул $27,44 \pm 1,00 \times 10^{-6}$ м і венул $47,03 \pm 0,31 \times 10^{-6}$ м (в інтактній групі $38,80 \pm 1,88 \times 10^{-6}$ м). У разі постановки пероксидазної реакції до VEGF встановлено, що патерною експресією рецепторів цього білка виступають цитоплазма, клітинна мембрана та складники міжклітинного матриксу. Відбулася повнокровність судин мікроциркуляторного русла. Кістково-деструктивні процеси були виражені.

Під час дослідження групи тварин, у яких моделювали ЦД 2 типу з подальшим встановленням імплантатів та проведенням лікувально-профілактичних заходів, спостерігалася незначна блідість слизової оболонки порожнини рота, зберігалася деяка її ранимість у разі торкання шпателем. Однак визначалися лише поодинокі фокуси ерозивних дефектів, невеликі ділянки петехіальних крововиливів. Слизова оболонка порожнини рота була покрита багатошаровим плоским неороговуючим епітелієм, у ділянці ясен – ороговіючим.

Під час вивчення гістологічних препаратів, пофарбованих гематоксиліном та еозином, спостерігалася нерівномірне потовщення епітеліального пласта. Явлення гіперкератозу були виражені меншою мірою, ніж у щурів у разі відсутності лікувально-профілактичних заходів (рис. 1).

При цьому спостерігалися такі морфологічні відмінності в ротовій порожнині щурів порівняно з групою щурів, які ЛПК не отримували. Клітини зернистого шару в цьому випадку були дещо меншими за

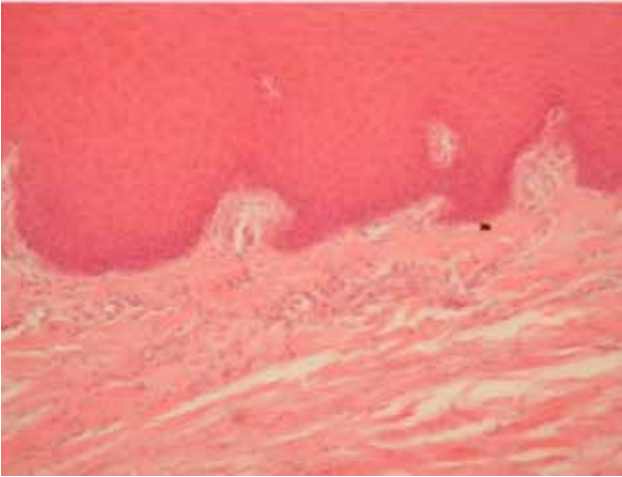


Рис. 1. Зона різкого потовщення епітеліального пласта

Помірно виражені явища акантозу. Забарвлення гематоксиліном та еозином x200

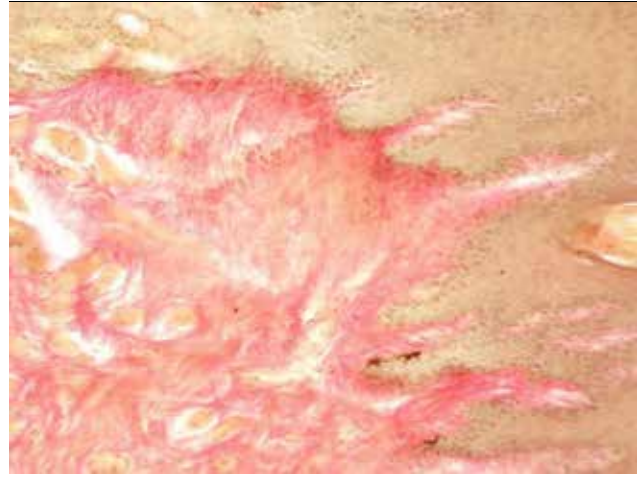


Рис. 2. Епітелій та власна платівка слизової

Сполучна тканина власної платівки представлена як еластичними волокнами, так і колагеновими волокнами, частина з яких з ознаками гіалінізації. Помірно виражені явища акантозу. Забарвлення за ван Гізоном. x200.

розмірами, зерна місцями зливалися і субтотально заповнювали клітину. Тенденції до паралельної орієнтації клітин немає. Під час дослідження слизової оболонки тварин цієї групи клітини шипуватого шару виглядали сплюсненими. У цитоплазмі містилися вакуолі, які досягають великих розмірів, що відтісняють ядро на периферію. Цитоплазма клітин була базофільна, ядра були гіперхромні. Слабопозитивна PAS-реакція була більш виражена в шипуватому шарі.

Наявні ознаки, характерні для дистрофічних і проліферативних процесів, хоча вони були виражені значно меншою мірою, ніж у тварин, які не отримували ЛПК. Так, дистрофічні процеси візуалізувалися в ділянці зубояснової кишені і виявлялися витончення шипуватого і рогового шару на тлі збільшення рогового шару. Проліферативні процеси були зумовлені насамперед шипуватим і зернистим шаром і меншою мірою проліферацією базального шару. Власна платівка містила акантотичні тяжі, що були добре виражені. Ретикулярні волокна також були виражені, не розволончені, звивисті, рідко анастомозували між собою, утворювали мережу. Склеротичні процеси були помірковано виражені (рис. 2).

Власна платівка містила невелику кількість запальних інфільтратів. Вони були представлені різноманітністю клітинних елементів, найчастішими серед яких були лімфоцити, базофілі тканини, макрофаги. Слід зазначити вибірково локалізацію зазначених інфільтратів переважно в ділянці периваскулярного простору та базальної мембрани. Базальна мембрана була потовщена, гомогенна. Також у периваскулярному просторі спостерігалися поодинокі фібробласти. Колагенові волокна були розташовані пучками, фуксинофільні, подекуди траплялися поодинокі лізовані фрагментовані елементи. Ретикулярні волокна сітчастого шару були грубі, розгалужені, рідко анастомозуючі між собою. Загалом сполучнотканинні елементи такої групи представлені переважно зрілими волокнами.

У разі постановки ІДГ-реакції до активатора апоптозу ВАХ відзначалося зниження до $1,04 \pm 0,13$ ум. од., що достовірно наближалось до показників тварин інтактної групи.

Судини мікроциркуляторного русла були виражені достатньою мірою і анастомозували між собою. Подекуди визначалися новостворені капіляри, що утворюють мережу. Водночас подекуди траплялися поодинокі суджені судини. Більшість судин характеризувалася підвищеним кровонаповненням. Ендотеліоцити судин мали велику округлу форму. Ядро було світле, розташовувалося у центрі клітини, цитоплазма була базофільна. Процеси десквамації ендотелію не визначалися. Загалом нині процеси ангиогенезу були активні, про що свідчить невисока експресія VEGF – $1,05 \pm 0,09$ умов. од., що відповідає показнику інтактної групи.

Патологічні процеси, викликані застосуванням імплантів та моделюванням цукрового діабету, значно меншою мірою були виражені порівняно з групою щурів, де лікувально-профілактичні заходи були відсутні. Запальні інфільтрати були незначними, розташовувалися в ділянці периваскулярного простору, також супроводжували судини, в деяких з яких виявлялися ознаки набухання мукоїдного.

Під час проведення морфометричних досліджень було встановлено, що діаметр артеріол у цій підгрупі становив $21,01 \pm 1,87 \times 10^{-6}$ м, прекапілярних артеріол $12,54 \pm 0,62 \times 10^{-6}$ м, капілярів $7,11 \pm 0,41 \times 10^{-6}$ м, посткапілярних венул $29,52 \pm 0,65 \times 10^{-6}$ м, венул $40,31 \pm 1,54 \times 10^{-6}$ м.

Губчаста кісткова тканина тварин, які отримували ЛПК, була представлена трабекулярною мережею. Трабекули були добре виражені, зокрема і поперечні, часто анастомозували між собою. Подекуди на їхній поверхні визначалися поодинокі ділянки запалень. Процеси резорбції платівок було виражено мінімально (рис. 3).

Основними клітинними елементами у щурів, які отримували ЛПК, були остецити, які розташовувалися в лакунах, повністю повторюючи їхню форму.



Рис. 3. Слабовиражені процеси резорбції у періодонтальному просторі

Модифіковане забарвлення Маллорі, збільшення x200.

З урахуванням вираженості цитоплазматичних відростків, що анастомозували між собою, можна було судити про достатній рівень обмінних процесів у кістковій тканині на тлі лікування. На деяких ділянках тканини

візуалізувалися поодинокі запальні елементи, які переважно локалізувалися в ділянці судин та були представлені лімфоцитами, плазмоцитами, базофілами, одиничними макрофагами, опасистими клітинами.

Пластинчаста кісткова тканина у щурів, що отримували ЛПК, була представлена остеонами з добре вираженим Гаверсовим каналом, який займав центральне положення. Судини в основному були повнокровними, іноді траплялися дилатовані судини з мікротромбами в їхньому просвіті. Деструктивні зміни у структурі остеонів не спостерігалися. Меншою мірою деструктивні зміни торкалися колагенових волокон у складі аморфної речовини, які розташовувалися пучками, в деяких ділянках спостерігалися волокна з одиничними ознаками фрагментації, лізису. Кількість ретикулярних волокон було значно меншою, ніж колагенових, вони були покручені за формою, анастомозували між собою.

Висновки. Запропонована схема лікувально-профілактичних заходів на тлі моделювання ЦД та встановлення імплантів привела у щурів до нормалізації порушеної судинної картини мікроциркуляторного русла, до зниження активності апоптотичних процесів, до зменшення запальних процесів м'яких і твердих тканин ротової порожнини та до зниження активності резорбції.

Діаметр	Контрольна група, n=6	Експериментальна група, n=6
артеріол	22,68±0,54x10-6м	21,01±1,87x10-6м
прекапілярних артеріол	13,03±1,02x10-6м	12,54±0,62x10-6м
капілярів	7,65±0,47x10-6м	7,11±0,41x10-6м
посткапілярних венул	27,44±1,00 x10-6м	29,52±0,65x10-6м
венул	47,03 ± 0,31 x10-6м	40,31±1,54x10-6м, P=0,002; CI=3,22...10,22

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Zhang Zhanwei, Ji Chonghao, Wang Daobin, Wang Maoshan, Song Dawei, Xu Xina. The burden of diabetes on the soft tissue seal surrounding the dental implants. *Frontiers in Physiology*. 2023;14: article 1136973.
- Lv Xiaolei, Zou Lilin, Zhang Xiaomeng, Zhang Xin, Lai Hongchang. Effects of diabetes/hyperglycemia on peri-implant biomarkers and clinical and radiographic outcomes in patients with dental implant restorations: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*. 2022; 33(12):1183–1198.
- Nibali Luigi, Gkraniias Nikolaos, Mainas Giuseppe, Di Pino Antonino. Periodontitis and implant complications in diabetes. *Periodontology*. 2000; 90(1):88–105.
- He Qingqing, Mu Zhixiang, Shrestha Annie, Wang Chao, Wang Si, Tang Han, Li Yihan, Song Jinlin, Ji Ping, Huang Yuanding. Development of a rat model for type 2 diabetes mellitus peri-implantitis: A preliminary study. *Oral Diseases*. 2022; 28(7):1936–1946.
- Prots GB. Biochemical markers of bone remodeling in predicting the results of dental implantation. Therapeutics named after Professor M.M. Bereznytskyi. 2021; 2(1):22–26 (in Ukrainian).
- Savchuk OV, Krasnov VYu, Yurzhenko AV, Azodi Far S. Forecasting the success of dental implantation in patients with dentition defects against the background of chronic generalized periodontitis. *Modern dentistry*. 2021; 5:64–67 (in Ukrainian).
- Clinical laboratory diagnostics. / LE Lapovets, GB Lebed, OO Yastremska et al., 2021 (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 06.12.2022 р.

Прийнята до друку 17.12.2022 р.

Електронна адреса для листування marinarozumenko@gmail.com

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

УДК 616.71-007.234-073.43-055.26:618.14

DOI 10.32782/2226-2008-2022-3-4

С. М. Корнієнко, І. В. Шпак
**ПОКАЗНИКИ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ДЕНСИТОМЕТРІЇ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО
 РЕПРОДУКТИВНОГО ТА ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ
 З РІЗНИМ СОМАТИЧНИМ ПРОФІЛЕМ**

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.71-007.234-073.43-055.26:618.14

С. М. Корнієнко, І. В. Шпак

ПОКАЗНИКИ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ДЕНСИТОМЕТРІЇ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ТА ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З РІЗНИМ СОМАТИЧНИМ ПРОФІЛЕМ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У статті проведено дослідження та вивчено стан кісткової тканини методом ультразвукової денситометрії п'яткової кістки у 90 жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку з внутрішньоматковою патологією за наявності соматичної патології. Остеопенію виявлено у вибірці без соматичної патології у 9,1% випадках, серед жінок з соматичною патологією – у 38,2%. Встановлено зниження показників денситометрії у вигляді остеопенії у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку з наявністю соматичних захворювань на фоні внутрішньоматкової патології. Доведено, що відсутність соматичних захворювань значно знижує шанси остеопенії, а найвищі ризики розвитку остеопенії мають пацієнтки з вегетативними розладами. Отже, жінки пізнього репродуктивного та пременопаузального віку відносяться до групи ризику раннього розвитку остеопорозу й потребують диспансерного спостереження.

Ключові слова: остеопороз, денситометрія, внутрішньоматкова патологія, пізній репродуктивний вік, соматична патологія.

UDC 616.71-007.234-073.43-055.26:618.14

S. M. Korniyenko, I. V. Shpak

INDICATORS OF ULTRASOUND DENSITOMETRY IN LATE REPRODUCTIVE AND PREMENOPAUSAL WOMEN WITH DIFFERENT SOMATIC PROFILES

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Introduction. WHO determines that osteoporosis ranks fourth in prevalence after diseases of the cardiovascular system, oncological pathology and diabetes.

The aim of this study was to study the condition of bone tissue in women of late reproductive and premenopausal age with endometrial pathology, depending on the concomitant somatic pathology.

Materials and Methods. 90 women of late reproductive and premenopausal age with intrauterine pathology and somatic pathology were included in the study. The method of ultrasonic calcaneus densitometry, statistical data were used.

Results and Discussion. According to research data, osteopenia was detected in the sample without somatic pathology in 9.1% of cases, and among women with somatic pathology – in 38.2%. In the case of the diseases of the gastrointestinal tract osteopenia was diagnosed in 52.9% cases, in the reference sample – in 26.0% of cases, in diseases of the hepatobiliary system, the distribution was, respectively, 53.3% versus 26.7% of cases, with nephropathy in 63.6% versus 26.6% of cases, vegetative disorders in 66.7% versus in 27.2% of women.

Conclusions. Women of late reproductive and premenopausal age with the presence of somatic diseases with the background of intrauterine pathology have a decrease in densitometry indicators in the form of osteopenia. The absence of somatic diseases in women with intrauterine pathology significantly reduces the chances of osteopenia. Patients with autonomic disorders have the highest risk of developing osteopenia.

Key words: osteoporosis, densitometry, intra-uterine pathology, late reproductive age, somatic pathology.

Вступ. Остеопороз – системне захворювання скелета, яке характеризується зменшенням маси й порушенням архітекtonіки кісткової тканини, що призводить до зниження її міцності та зростання ризику переломів [1].

Остеопороз є поліетіологічним захворюванням, розвиток якого залежить від генетичної схильності, способу життя, ендокринного статусу, фізичної активності, наявності супутньої патології, прийому лікарських засобів, старіння [2].

ВООЗ визначає, що остеопороз займає четверте місце за поширеністю після захворювань серцево-судинної системи, онкологічної патології і цукрового діабету [2]. Серед жінок старше 50-ти років ймовірність перелому кісток внаслідок остеопорозу складає 30–40% [3]. Наведена статистика в основному стосується літніх жінок, проте захворювання може починатися набагато раніше. Це пов'язано з поступовим зменшенням кісткової маси після 35 років, оскільки руйнація кістки відбувається швидше, ніж її відновлення. Таким чином, усі наступні захворювання та стани, що призводять до втрати кальцію («кальцій залежні»), порушують міцність кісток [4].

© С. М. Корнієнко, І. В. Шпак, 2022

Діагностика остеопорозу найскладніша на початку захворювання. У зв'язку з цим з'являється все більше нових діагностичних методів, які допомагають визначити групи ризику і ранню втрату кісткової тканини у різних груп населення [5].

При остеопорозі немає чіткої клініки, яка була б характерною для даного захворювання. За фактом є лише переломи, що вже виникли. Показник мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) є найкращим предиктором остеопоротичних переломів [6]. На думку Johansson С., яку він висловив на сесії ВООЗ (1998), присвяченій проблемі кістково-суглобової патології, мінеральна щільність кісткової тканини є достовірнішим предиктором тривалості життя, ніж рівень артеріального тиску або холестерину крові [4].

До методів оцінки стану МЩКТ належать: ізотопна абсорбціометрія кісток, двофотонна рентгеновська абсорбціометрія, ультразвукова денситометрія кісток. Недоліком рентгенологічних апаратів є наявність променевого навантаження, в той час як метод ультразвукової денситометрії добре зарекомендував себе як скринінговий метод для виявлення остеопорозу. Він є безпечним, оскільки не використовується іонізуюче випромінювання [5].

Виходячи з вищесказаного, можна припустити, що жінки пізнього репродуктивного та перименопаузального віку мають значний ризик зниження МЩКТ у зв'язку з поєднанням у них великої кількості факторів ризику (вік, гормональні порушення, коморбідні стани). А наявність тієї чи іншої соматичної патології у цих пацієнток ще більше погіршує прогноз.

Мета дослідження – вивчити стан кісткової тканини у жінок пізнього репродуктивного та перименопаузального віку з внутрішньоматковою патологією в залежності від соматичної коморбідності.

Матеріали та методи дослідження. У дослідження були включені 90 жінок з різною внутрішньоматковою патологією у віці від 35 до 54 років. Середній вік обстежених склав $41,5 \pm 4,98$ рік. За характером внутрішньоматкової патології пацієнтки розподілились таким чином: поліп ендометрія – 50 жінок; міома матки – 41; гіперплазія ендометрія – 21; хронічний ендометрит – 12 та аденоміоз – 24 пацієнтки. Серед всіх обстежених 68 мали ті чи інші соматичні захворювання: хронічний тонзиліт (23 пацієнтки), гастрит/гастродуоденіт (17), патологія щитоподібної залози (16), холецистит/жовчно-кам'яна хвороба (15), патологія нирок (11), хронічна залізодефіцитна анемія (11), гіпертонічна хвороба (10), вегето-судинна дисфункція (9), кардіоміопатія (8), варикоз (8). Водночас 22 пацієнтки не мали жодного з перелічених захворювань.

Для нашого дослідження було обрано метод ультразвукової денситометрії п'яtkової кістки з використанням апарату Sahara (HOLOGIC, USA). Апарат протягом 10-15 секунд проводить оцінку стану кісткової тканини за швидкістю проходження ультразвукової хвилі через п'яtkову кістку і величиною загасання ультразвукової хвилі у кістки. Результати дослідження отримують у вигляді трьох показників: передбачувана МЩКТ (г/см^2), Т-критерій і індекс жорсткості кісткової тканини (ІЖКТ,%).

Т-критерій показує число стандартних відхилень в різниці між показником у молодих здорових осіб відповідної раси (від піку кісткової маси) і отриманим результатом обстеження. Згідно з рекомендаціями ВООЗ (1994) для жінок були встановлені такі денситометричні діагностичні критерії за показником Т-критерію: від +2,5 до -0,9 – норма; від -1,0 до -2,49 – остеопенія; від -2,5 і нижче – остеопороз [7].

Обробку даних проводили з використанням методів варіаційної статистики в програмі SPSS 12, Statistica 6,0. Розраховували середню величину ($M \pm s$), медіану (Me) і 95% довірчий інтервал ($Q1 \div Q3$).

При дослідженні таблиць сполученості застосовували χ^2 -критерій та точний критерій Фішера, додатково розраховували відношення шансів (OR) з довірчими інтервалами 95 % діапазону (CI).

Результати дослідження та їх обговорення. Результати проведеного дослідження показали (табл. 1), що при порівнянні групи жінок з наявністю будь-якої соматичної патології, що досліджувалась, ($n=68$) з групою без жодної дослідженої соматичної патології Т-критерій у перших був нижчим відносно другої групи, та відповідав показнику остеопенії ($-1,080 \pm 0,107$ SD проти $0,690 \pm 0,149$, $p < 0,05$). Індекс жорсткості кісткової тканини, який відображує її щільність, у пацієнток за умов наявності будь-якого соматичного захворювання, що досліджувалась, був на 6% нижче, ніж у групі порівняння ($85,300 \pm 1,853\%$ проти $91,680 \pm 2,705\%$, $p < 0,05$). Аналогічна закономірність зареєстрована й щодо передбачуваної МЩКТ: $0,463 \pm 0,0117$ г/см^2 в групі хворих за наявності будь-якого з досліджених соматичних захворювань проти $0,503 \pm 0,0171$ г/см^2 – в групі порівняння ($p < 0,05$). Загалом, остеопенію було діагностовано у 28 (31,1%) пацієнток. При цьому у вибірці без соматичної патології вона зустрічалася у 2 (9,1%) випадках, серед жінок з будь-якою соматичною патологією, що досліджувалась, – у 26 (38,2%).

Аналіз стану кісткової тканини в залежності від наявності або відсутності окремого захворювання (табл. 1) не виявив статистично значущих відмінностей у більшості випадків ($p > 0,05$), що, можливо, пов'язано з невеликою вибіркою. Проте зареєстровано цікаві тенденції.

За результатами дослідження нами відзначена тенденція до зниження Т-критерію у обстежених жінок за наявності низки соматичних хвороб. Наприклад, у жінок з хронічним тонзилітом Т-критерій був дещо нижчим, ніж у хворих без хронічного тонзиліту ($-1,250 \pm 0,161$ SD проти $0,890 \pm 0,106$ SD, $p > 0,05$), так само як в групі з гастродуоденітом ($-1,350 \pm 0,194$ проти $-0,900 \pm 0,099$, $p > 0,05$), з холециститом ($-1,340 \pm 0,184$ проти $-0,910 \pm 0,100$, $p > 0,05$), з патологією нирок ($-1,460 \pm 0,192$ проти $-0,910 \pm 0,097$, $p > 0,05$), з наявністю залізодефіцитної анемії ($-1,150 \pm 0,323$ проти $-0,960 \pm 0,093$, $p > 0,05$). Іншими словами, у більшості досліджених жінок за наявності вказаних соматичних захворювань остеопенія зустрічається частіше, ніж у відповідних групах порівняння.

Зворотна тенденція виявлена за наявності патології щитоподібної залози відносно групи порівняння ($-1,010 \pm 0,102$ проти $-0,850 \pm 0,189$; $p > 0,05$), за наяв-

Показники ультразвукової денситометрії в залежності від соматичного профілю жінок з внутрішньоматковою патологією, $M \pm s$ (M_e ; Q_1 ; Q_3)

Фактор	n	T-критерій	IЖКТ,%	Передбачувана МЩКТ, г/см ²
Соматична патологія				
• немає	22	-0,69±0,149 (-1; -1,5÷-0,4)	91,68±2,705 (86,2; 85,8÷97,3)	0,503±0,0171 (0,469; 0,466÷0,539)
• є	68	-1,08±0,107 (-1,2; -1,7÷-0,4)*	85,30±1,853 (84,3; 76,5÷96,2)*	0,463±0,0117 (0,456; 0,407÷0,532)*
Хронічний тонзиліт				
• немає	67	-0,89±0,106 (-1; -1,5÷-0,4)	88,54±1,847 (85,9; 79,8÷96,3)	0,483±0,0117 (0,467; 0,428÷0,533)
• є	23	-1,25±0,161 (-1,1; -2,1÷-0,4)	81,95±2,764 (84,4; 67,2÷96,2)	0,442±0,0175 (0,457; 0,349÷0,532)
Гастрит, гастродуоденіт				
• немає	73	-0,90±0,099 (-1; -1,4÷-0,4)	88,04±1,763 (85,9; 79,8÷96,7)	0,480±0,0111 (0,467; 0,428÷0,535)
• є	17	-1,35±0,194 (-1,7; -2,1÷-0,55)	81,78±3,223 (85; 67,2÷93,9)	0,440±0,0203 (0,456; 0,349÷0,518)
Патологія щитоподібної залози				
• немає	74	-1,01±0,102 (-1; -1,53÷-0,4)	86,42±1,764 (85,8; 77,03÷96,23)	0,470±0,0111 (0,466; 0,411÷0,532)
• є	16	-0,85±0,189 (-0,95; -1,38÷-0,03)	88,90±3,42 (86,8; 80÷103,8)	0,485±0,0216 (0,466; 0,431÷0,58)
Холецистит, Жовчно-кам'яна хвороба				
• немає	75	-0,91±0,1 (-1; -1,5÷-0,4)	87,77±1,773 (85,9; 77,1÷96,3)	0,479±0,0112 (0,467; 0,411÷0,533)
• є	15	-1,34±0,184 (-1,3; -1,9÷-0,7)	82,32±2,991 (85; 78÷91,5)	0,443±0,0189 (0,456; 0,417÷0,502)
Патологія нирок				
• немає	79	-0,91±0,097 (-1; -1,5÷-0,4)	88,09±1,685 (85,9; 79,8÷97,2)	0,481±0,0106 (0,467; 0,428÷0,538)
• є	11	-1,46±0,192 (-1,3; -2,3÷-0,9)	78,02±3,345 (81,1; 63,8÷87,8)	0,416±0,021 (0,437; 0,327÷0,476)
Хрон. залізодефіцитна анемія				
• немає	79	-0,96±0,093 (-1; -1,5÷-0,4)	87,29±1,614 (85,8; 79,8÷96,2)	0,476±0,0102 (0,466; 0,428÷0,532)
• є	11	-1,15±0,323 (-0,7; -2,3÷-0,4)	83,73±5,668 (91,5; 63,8÷96,3)	0,453±0,0358 (0,502; 0,327÷0,533)
Гіпертонічна хвороба				
• немає	80	-0,99±0,087 (-1; -1,5÷-0,4)	86,72±1,512 (85,9; 78,45÷96,28)	0,472±0,0095 (0,467; 0,42÷0,533)
• є	10	-0,92±0,438 (-1,3; -1,75÷-0,43)	87,96±7,63 (81,7; 73,75÷96,13)	0,480±0,0483 (0,44; 0,39÷0,532)
Веgetо-судинна дисфункція				
• немає	81	-0,91±0,095 (-1; -1,5÷-0,4)	88,12±1,655 (85,9; 79,8÷96,75)	0,481±0,0105 (0,467; 0,428÷0,536)
• є	9	-1,63±0,173 (-1,5; -2,3÷-1,2)**	75,51±3,024 (78; 63,8÷83,05)**	0,401±0,0191 (0,417; 0,327÷0,449)**
Кардіоміопатія				
• немає	82	-1,05±0,084 (-1; -1,5÷-0,65)	85,71±1,456 (85,8; 77,78÷92,23)	0,466±0,0092 (0,466; 0,416÷0,507)
• є	8	-0,30±0,508 (-0,3; -1,75÷1,15)	98,58±8,879 (98,45; 73,43÷123,9)	0,547±0,0562 (0,546; 0,388÷0,707)
Варикоз				
• немає	82	-0,98±0,094 (-1; -1,5÷-0,48)	86,85±1,633 (85,8; 79,35÷94,85)	0,473±0,0103 (0,466; 0,425÷0,524)
• є	8	-0,98±0,347 (-1; -1,98÷0,05)	86,93±5,971 (86,85; 69,53÷104,4)	0,473±0,0377 (0,473; 0,364÷0,584)

Примітка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – у порівнянні з відповідною контрольною групою (без відповідної соматичної патології) (по U-критерію Манна-Уїтні).

ності кардіоміопатії (-1,050 ± 0,084 проти -0,300 ± 0,508 відповідно, $p > 0,05$) і гіпертонічної хвороби (-0,990 ± 0,087 і -0,920 ± 0,438 відповідно, $p > 0,05$). Вказані знахідки, можливо, пов'язані з особливостями патологічних порушень, що відбуваються при цих хворобах, або з прийомом лікарських засобів, у тому числі гормонопрепаратів, для лікування даних захворювань.

Єдиний стан, при якому зареєстровано статистично значуще зниження T-критерію, була вегето-судинна дисфункція. При вказаній патології T-критерій був в 1,8 рази нижче, ніж в групі порівняння (-1,630±0,173 проти -0,910±0,095, $p < 0,01$).

Індекс жорсткості кісткової тканини в більшості випадків перебував в межах 75-100% (табл.1), а саме: при хронічному тонзиліті склав 81,950±2,764% (проти 88,540±1,847% в групі порівняння, $p > 0,05$); при гастриті/гастродуоденіті – 81,780±3,223% (проти 88,040±1,763%, $p > 0,05$); при холециститі/жовчно-кам'яній хворобі – 82,320±2,991% (проти 87,770±1,773% $p > 0,05$); при патології нирок – 78,02±3,345% (проти 88,09±1,685%, $p > 0,05$); при захворюваннях щитоподібної залози – 88,90±3,42% (проти 86,420±1,764%, $p > 0,05$); при хронічній залізодефіцитній анемії –

83,730±5,668% (проти 87,290±1,614%, $p>0,05$); при гіпертонічній хворобі – 86,720±1,512% (порівняно з 87,96±7,63%, $p>0,05$); при кардіоміопатії – 85,710±1,456% (порівняно з 98,58±8,879%, $p>0,05$); при вегето-судинній дисфункції – 88,120±1,655% (порівняно з 75,510±3,024%, $p<0,01$); при варикозі – 86,850±1,633% (порівняно з 86,930±5,971%, $p>0,05$). Треба відзначити, що лише при вегето-судинній дисфункції індекс жорсткості кісткової тканини був вірогідно нижче у порівнянні з відповідною контрольною групою (на 13%; $p<0,05$), водночас при інших соматичних захворюваннях зареєстровано лише тенденцію до його зниження відносно контрольної групи.

Проведене дослідження дало змогу оцінити передбачувану МЩКТ у жінок з внутрішньоматковою патологією в пізньому репродуктивному та перименопаузальному віці (табл. 1). При порівнянні груп хворих з окремими соматичними захворюваннями з відповідними контрольними групами статистично значущі відмінності виявлені лише у хворих з вегето-судинною дисфункцією – 0,401±0,0191 г/см² проти 0,481±0,0105 г/см² в групі порівняння, $p<0,01$). Треба відзначити, що при деяких серцево-судинних захворюваннях передбачувана МЩКТ мала тенденцію до підвищення, а саме: при кардіоміопатії вона складала 0,547±0,0562 г/см² проти 0,466±0,0092 г/см² в контрольній групі ($p>0,05$), а при гіпертонічній хворобі – 0,48±0,0483 проти 0,472±0,0095 г/см² ($p>0,05$). Аналогічна тенденція відзначена при патології щитоподібної залози (0,485±0,0216 г/см² проти 0,470±0,0111 г/см² в контрольній групі, $p>0,05$). При інших захворюваннях МЩКТ, так само як і Т-критерій та індекс жорсткості, була дещо нижче: при хронічному тонзиліті 0,442±0,0175 г/см² проти 0,483±0,0117 г/см² у відповідній групі порівняння ($p>0,05$); при гастриті/гастроудоденіті – 0,4400±0,0203 г/см² проти 0,4800±0,0111 г/см² ($p>0,05$); при холециститі/жовчнокам'яній хворобі – 0,443±0,0189 г/см² проти 0,479±0,0112 г/см² ($p>0,05$); при патології нирок – 0,416±0,021 г/см² проти 0,481±0,0106 г/см² ($p>0,05$); при хронічній залізодефіцитній анемії – 0,453±0,0358 г/см² проти 0,476±0,0102 г/см² ($p>0,05$).

Відомо, що хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту можуть провокувати зменшення всмоктування кальцію, виникнення дисрегуляторних змін кальцієвого обміну і, як наслідок, зміну МЩКТ. Так, за даними деяких авторів, при хронічному гастриті значно знижується МЩКТ [8]. Згідно з отриманими нами даними, у пацієток з хронічним гастритом або гастроудоденітом частіше діагностувалася остеопенія, а Т-критерій був в 1,5 рази нижче, ніж за відсутності даних захворювань. При хронічному холециститі і жовчнокам'яній хворобі зареєстрована така ж тенденція до зниження Т-критерію (-1,34 ± 0,184 проти -0,91 ± 0,1 в контрольній групі, $p>0,05$), що свідчить про наявність остеопенії. У разі захворювань шлунково-кишкового тракту остеопенія було діагностовано у 9 хворих (52,9%), у референтній вибірці – у 19 хворих (26,0%) (OR=3,20; CI: 1,08-9,48; $p<0,04$); при захворюваннях гепатобіліарної системи остеопенія зустрічалась у 8 хворих (53,3%) проти 20 пацієток

(26,7%) в контрольній групі (OR=3,14; CI: 1,01-9,79; $p<0,05$). Іншими словами, у жінок з внутрішньоматковою патологією наявність додаткового захворювання шлунково-кишкового тракту супроводжувалась зниженням МЩКТ з подальшим збільшенням ризику розвитку остеопорозу.

У багатьох жінок з порушенням функції репродуктивної системи доволі часто зустрічається супутня патологія щитоподібної залози. Літературні дані свідчать, що патологія щитоподібної залози зустрічалась у 13,9% жінок з патологією ендометрія [9]. За даними нашого дослідження, у пацієток з патологією щитоподібної залози показник МЩКТ істотно не відрізнявся від аналогічного показника контрольної групи (-0,85 ± 0,189 проти -1,01 ± 0,102 відповідно, $p>0,05$). Згідно з літературними даними, за результатами ультразвукової денситометрії у осіб з патологією щитоподібної залози зміни показників МЩКТ присутні в 39,9% випадків, остеопенія – у 30,4%, остеопороз – 9,5% [10]. Невідповідність отриманих результатів і даних літератури можна пояснити особливостями відбору хворих для участі в дослідженнях, відмінностями віку хворих в дослідженнях або застосуванням естрогенів, які мають протективний ефект на кісткову тканину, або впливом додаткових чинників, які не були враховані.

Наше дослідження показало, що наявність хронічного тонзиліту супроводжувалась тенденцією до зниження Т-критерію в середньому в 1,4 рази відносно групи порівняння (-1,25 ± 0,161 проти -0,89 ± 0,106 відповідно, $p>0,05$). Відмінності були недостовірні, мабуть, у зв'язку з малою кількістю обстежених. Також деякі дослідники відзначали, що при хронічному тонзиліті нижче рівень вітаміну Д, що і може бути причиною отриманих нами даних [11].

У пацієток з патологією нирок остеопенія було діагностовано у 7 хворих (63,6%) проти 21 хворого (26,6%) (OR=4,83; CI: 1,28-18,20; $p<0,02$) у референтній вибірці. Захворювання нирок мають значний вплив на стан кісткової тканини. Патологія нирок є важливим фактором ризику розвитку вторинного остеопорозу [12]. Порушення фосфорно-кальцієвого обміну, що сприяють розвитку метаболічних порушень кісткової системи, зустрічаються при різноманітній нирковій патології. Найбільш часто можна спостерігати формування ниркової остеопенії або остеодистрофії при розвитку хронічної ниркової недостатності, особливо у пацієнтів, які перебувають на лікуванні гемодіалізом [12].

На фоні вегетативних розладів остеопенія відмічалася у 6 пацієток (66,7%), тоді як у референтній вибірці – у 22 (27,2%) жінок (OR=5,36; CI: 1,23-23,32; $p<0,03$). Різні ланки вегетативної нервової системи визначають стан остеобластів і, відповідно, процес остеогенезу. Кістки мають парасимпатичні нерви, а порушення холінергічної іннервації властиві хворим на остеопороз, що тісно пов'язано з рівнем остео-асоційованих хімічних елементів. У ваготоніків основним нейромедіатором є ацетилхолін, що стимулює остеогенез при ревматоїдному артриті а у симпатотоніків – норадреналін, який пригнічує

метаболичні процеси в кістках [13]. Вищеописані механізми можуть бути основою для порушення МЩКТ при патології вегетативної нервової системи. За нашими даними, у пацієнок з дисфункцією вегетативної нервової системи відмінності виявилися достовірними, та середня величина Т-критерію відповідала стану остеопенії ($-1,63 \pm 0,173$, $p < 0,01$).

Дані про стан кісткової тканини при серцево-судинної патології нечисленні. Наявні дослідження присвячені, в основному, важким серцево-судинним захворюванням у літньому віці. Так, за даними ряду авторів, більш ніж у половини хворих на хронічну серцеву недостатність відзначені низькі показники МЩКТ та ризик переломів, пов'язаних з остеопорозом, підвищений в 1,5–6 разів порівняно з показниками в загальній популяції [14]. Водночас згідно з отриманими в даній роботі результатами при підвищенні артеріального тиску і при кардіоміопатії спостерігалась протилежна тенденція, тобто дещо більша щільність кісткової тканини, ніж в групі хворих без вказаної патології, що, ймовірно, пов'язано з особливостями патологічних процесів під час розвитку цих захворювань.

Висновки.

1. У жінок пізнього репродуктивного та перменопаузального віку з наявністю соматичних захворювань, що досліджувались, на фоні внутрішньоматкової патології спостерігалось зниження індексу жорсткості кісткової тканини на 6% відносно хворих без соматичних захворювань ($85,300 \pm 1,853\%$ проти $91,680 \pm 2,705\%$, $p < 0,05$); так само спостерігалось зниження Т-критерію, показника МЩКТ та ймовірності виникнення остеопенії.

2. Наявність вегето-судинної дисфункції на тлі внутрішньоматкової патології супроводжується зниженням індексу жорсткості кісткової тканини на 13% відносно хворих без вегето-судинної дисфункції ($75,510 \pm 3,024\%$ проти $88,120 \pm 1,655\%$, $p < 0,05$), так само спостерігалось зниження Т-критерію, показника МЩКТ.

3. Наявність таких соматичних захворювань, як гастрит, дуоденіт, жовчно-кам'яна хвороба, залізодефіцитна анемія тощо, у жінок з внутрішньоматковою патологією асоціювалась з тенденцією до зниження щільності кісткової тканини, водночас наявність кардіоміопатії, гіпертонічної хвороби асоціювались з протилежною тенденцією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Povorozhuk VV. Osteoporosis: from early diagnostics to effective treatment діагностики до ефективного лікування. *Cardiology, Rheumatology, Cardiosurgery*. 2019;6:25. (in Ukrainian). URL: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2019/Cardio_6_2019/Cardio_6_2019_str_24_25.pdf.
2. Ihgatiev OM, Polivoda MI, Turchyn MI, Yermolenko TO et al. Clinical recommendation concerning diagnostics, prophylaxis, and treatment of osteoporosis (Klinichni rekomendatsii z diahnostryky, profilaktyky ta likuvannia osteoporozu). *Herald of marine medicine (Vistnyk morskoi medytsyny)*. 2019; 3(84): 28–38. (in Ukrainian). URL: <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/6145>.
3. Borgström F, Karlsson L, Orsäter G, Norton N. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *For the International Osteoporosis Foundation Arch Osteoporos*. 2020;15(1):59.
4. Pasiieshvili L.M. Osteoporosis – a silent osteal «thief». (Osteoporoz – bezmolvnyi kostnyi «vor») *Vostochnoevropeiskiy zhurnal vnutrennei y semeinoi medytsyny*. 2015;1:16-24. (in Russian).
5. Barna OM, Korost YV, Lukianets EY. Determination of mineral density of bones in pregnant women by ultrasonic densitometry method for diagnosis of osteopenic syndrome. *Medicine of Ukraine*. 2019;5(231):28-33. (in Ukrainian) DOI:[https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.5\(231\).186611](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.5(231).186611).
6. Dhiman P, Andersen S, Vestergaard P, et al. Does bone mineral density improve the predictive accuracy of fracture risk assessment? A prospective cohort study in Northern Denmark. *BMJ Open*. 2018;8:e018898. doi:10.1136/bmjopen-2017-018898.
7. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. *WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Geneva, Switzerland*. 2003. Retrieved 2007-05-31.
8. Kim AS, Ko HJ. Atrophic Gastritis as a Risk Factor for Bone Loss in Premenopausal Women in Their 40s: A Retrospective Cohort Study. *Calcif Tissue Int*. 2019;104(1):34-41.
9. Korniyenko SM. Somatic status of the patients with different forms of endometrial pathology in late reproductive age and premenopausal period. *Health of woman*. 2017;3(119):93-97.
10. Pankiv IV. Influence of thyroid functional status on the bone mineral density. *Trauma*. 2015;16(6):33-41. (in Ukrainian).
11. Mirza A, Alharbi A, Marzouki H, Al-Khatib T. The Association Between Vitamin D Deficiency and Recurrent Tonsillitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(5):883-891.
12. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019;12:263-276.
13. Muschter D, Schäfer N, Stangl H. Sympathetic neurotransmitters modulate osteoclastogenesis and osteoclast activity in the context of collagen-induced arthritis. *PLoS One*. 2015;10(10):1-21.
14. Xing WM, Lv XL, Gao WY, Wang JR. Bone mineral density in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2018;13:343-353.

Надійшла до редакції 04.12.2022 р.

Прийнята до друку 17.12.2022 р.

Електронна адреса для листування kornisvi@gmail.com

А. Ф. Євчева

КОМПЛЕКСНИЙ МЕТОД ОЦІНКИ СТАНУ НОВОУТВОРЕНЬ ШКІРИ ЗОВНІШНЬОГО НОСУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.212-006-07

А. Ф. Євчева

КОМПЛЕКСНИЙ МЕТОД ОЦІНКИ СТАНУ НОВОУТВОРЕНЬ ШКІРИ ЗОВНІШНЬОГО НОСА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Проблема своєчасної діагностики новоутворень шкіри людини є актуальною у зв'язку зі зростом кількості хворих на злоякісні утворення шкіри.

Мета роботи. Оцінити результати діагностування пухлинного ураження шкіри зовнішнього носа на основі аналізу клінічної і інструментальної семіотики, дерматоскопії (мікроскопії), термодиференційного тесту в порівнянні з морфологічним дослідженням.

Матеріал та методи дослідження. У дослідження залучено 60 хворих з підозрою на злоякісне захворювання шкіри зовнішнього носа. З них 30 жінок і 30 чоловіків, віком від 56 до 80 років.

З анамнезу всі утворення в тій або іншій мірі піддавалися фізичним подразненням різної ступені, що, можливо, спонукало розвиток злоякісного процесу.

Результати. Оцінка результатів діагностування проводилася на основі використання комплексної діагностики, за допомогою якої у 60 пацієнтів виявлені злоякісні пухлини зовнішнього носа: базальноклітинний рак у 22 (36,7%), плоскоклітинний (сквамозноклітинна карцинома) у 36 (60%) і у двох пацієнток (3,3%) меланома шкіри зовнішнього носа.

Комплексна діагностика дозволила у 100% хворих визначити морфологічну структуру і тканинну приналежність, що сприяло правильному вибору способу лікування. Цитологічне (морфологічне) дослідження було інформативним тільки у 50% випадків.

Висновки. Результати дослідження свідчать про те, що комплексна діагностика дає можливість провести заключне діагностування захворювання шкіри та адекватно спланувати лікування.

Для своєчасної діагностики і зменшення кількості злоякісних утворень шкіри необхідно навчити населення самодіагностиці і обов'язковому проведенню профілактичних засобів зі зменшення дії шкідливих факторів: ультрафіолетового, різного хімічного та механічного подразнення здорової шкіри.

Ключові слова: рак шкіри зовнішнього носа, комплексна діагностика, ефективність.

UDC 616.212-006-07

A. F. Yevcheva

COMPLEX METHOD OF ASSESSING THE CONDITION OF NEW FORMATIONS OF THE SKIN OF THE EXTERNAL NOSE

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The problem of timely diagnosis of neoplasms of the human skin is urgent in connection with the increase in the number of patients with malignant skin formations.

The purpose of the work: To evaluate the results of diagnosing a tumor lesion of the skin of the external nose based on the analysis of clinical and instrumental semiotics, dermatoscopy (microscopy), and Differential Thermal Analysis (DTA) in comparison with morphological research.

Research material and methods: 60 patients were involved in the study with suspected malignant disease of the skin of the external nose. 30 of them are women and 30 are men, aged from 56 to 80 years.

From the anamnesis, all formations were subjected to one degree or another to physical irritation of varying degrees, which may have prompted the development of a malignant process.

Results: The evaluation was carried out on the results of diagnosis and based on the use of complex diagnostics, with the help of which malignant tumors of the external nose were detected in 60 patients: basal cell cancer in 22 (36.7%), squamous cell carcinoma in 36 (60%) and two patients (3.3%) melanoma of the skin of the external nose.

Complex diagnostics allowed 100% of patients to determine the morphological structure and tissue of the accessory, which contributed to the correct choice of the treatment method. The cytologic (morphologic) study was informative only in 50% of studied patients.

Conclusions: the results of the study show, that complex diagnostics makes it possible to make a final diagnosis of skin disease and adequate treatment plan.

It is necessary to educate the population on self-diagnostics and the mandatory implementation of preventive measures to reduce the effects of harmful factors: ultraviolet, various chemical and mechanical irritation to healthy skin in order to diagnose the reduction of the number of malignant skin formations timely.

Key words: skin cancer of the external nose, comprehensive diagnostics, effectiveness.

Вступ. Відомо, що злоякісні захворювання є однією з найважливіших сучасних медико-біологічних і соціально-економічних проблем в світі і, зокрема, в Укра-

їні. Рак є всесвітньою проблемою: близько 2,9 мільйонів нових випадків захворювань реєструється щорічно в розвинених країнах світу і ще понад 3 мільйонів – в тих країнах, що розвиваються [4; 7]. Проблема діагностики злоякісних захворювань шкіри обличчя турбує багатьох дослідників.

В останні роки спостерігається зростання кількості злоякісних новоутворень шкіри в усіх країнах світу. За даними Національного канцер-реєстру України, у 2015 р. було зареєстровано 136225 нових випадків захворювання на злоякісні новоутворення (ЗН), в 2017 р. – 137266 нових випадків захворювання на ЗН. Загальний грубий показник захворюваності на ЗН у 2017 р. складав 381,4 на 100 тис. населення, в тому числі 392,5 – у чоловіків та 371,7 – у жінок [2; 3; 6; 7].

Так, щорічно в Україні діагностуються більш ніж 20 000 випадків злоякісних новоутворень шкіри, що складає 44,5 випадків на 100 тис. населення [7].

Питання сучасної діагностики новоутворень шкіри є актуальними, тому що у більшості випадків діагностування відбувається на пізніх стадіях розвитку раку шкіри, що призводить до низької виживаності хворих [2; 5].

Топічна і диференційна діагностика хронічних (передракових) станів, *cancer in situ*, а також ранніх стадій злоякісних пухлин є досить складним та непростим завданням, хоча клінічні прояви захворювань у вигляді зміни кольору та розмірів новоутворень спостерігаються достатньо рано. І на цьому етапі хворі не завжди звертаються за медичної допомогою. Але ці клінічні ознаки можуть вже свідчити про агресивність процесу.

Сьогодні клінічна семіотика та різні методи діагностики (крім патоморфологічного дослідження) дозволяють у 100% випадків визначити підозру на злоякісне утворення. Але клінічна підозра майже 90% співпадає з гістологічним результатом. Тому в таких випадках велике значення має вивчення анамнезу хвороби і її перебіг. Перебіг новоутворення шкіри зовнішнього носа у зв'язку з агресивності процесу дуже часто розповсюджується на хрящову та кісткову тканину, в інших випадках – на м'яких тканин обличчя, а також може метастазувати в головний мозок, в орган зору та легені [1; 3].

Все викладене вище підтверджує необхідність пошуку і впровадження комплексних методів діагностики: таких, які би мали уточнювати статус новоутворення, не тільки візуалізацією його топічної семіотики, але і методів, що дозволяли би підтвердити гістологічно.

Тому ми розробили алгоритм діагностування на основі анамнезу, проведення термодиференційного тесту, мікроскопії (дерматоскопії) і цитологічного або морфологічного дослідження.

Мета дослідження Оцінити результати діагностування пухлинного ураження шкіри зовнішнього носа на основі аналізу клінічної, інструментальної семіотики (дерматоскопії – мікроскопії, термодиференційного тесту) в порівнянні з морфологічним (цитологічним) дослідженням.

Матеріал та методи дослідження В дослідження залучено 60 хворих з новоутвореннями шкіри зовнішнього носа. Із них 30 жінок і 30 чоловіків у віці від 56 до 80 років. Дослідження виконано в умовах Лор-онкологічного відділення міської клінічної лікарні № 11 в місті Одеса, де знаходиться кафедра оториноларингології.

По-перше, із анамнезу дізнавалися, що у близьких родичів хворих теж спостерігалися з дитинства анало-

гічні новоутворення шкіри, які зазвичай оцінювалися як родимки. Тому в родині існувало табу на будь-яке втручання.

Також з анамнезу дізнавалися, що всі новоутворення шкіри зазнавали довгий час різного ступеню фізичних подразнень, які могли сприяти розвитку і агресії пухлинного ураження.

По-друге, хворі вказували, що на ранніх стадіях розвитку новоутворення шкіри мали клінічну семіотику: об'єктивно спостерігалася рожева болюча пляма, яка протягом пролонгованого часу не загоювалася і супроводжувалася незначною кровотечею та свербіжем, і формувалася виразка.

По-третє, хворі підкреслювали, що збільшення новоутворення в розмірі та зміна кольорового відтінку викликали в них острах виникнення тяжкого онкологічного захворювання: або меланоми, або раку шкіри.

І тільки в таких випадках психоемоційний стан спонукав хворих звернутися за медичної допомогою, але в деяких випадках вже було запізно у зв'язку з розповсюдженням пухлинного ураження.

Результати дослідження та їх обговорення. Запропонований комплексний спосіб оцінки новоутворення шкіри на основі аналізу анамнезу, об'єктивної та клінічної семіотики, дерматоскопії та термодиференційного тесту у хворих дозволив встановити клінічний діагноз, а за допомогою морфологічного дослідження (цитологічного або гістологічного) у 100% хворих підтвердити остаточний діагноз і спланувати спеціальне лікування. Цей комплексний метод має суттєві переваги над окремими та поодинокими діагностичними критеріями при оцінці ознак новоутворення шкіри.

Тому за допомогою комплексної діагностики (клінічного та морфологічного дослідження) у 100% хворих було встановлено злоякісні пухлини шкіри зовнішнього носа: базаліома (базальноклітинна карцинома) у 22 (36,7%) хворих (мал. 1), плоскоклітинний рак шкіри (сквамозноклітинна карцинома) у 36 (60%) хворих (мал. 2) і у 2 (3,3%) хворих меланома шкіри (мал. 3).

Всім пацієнтам проводили всебічне клінічне обстеження, яке включало, крім вивчення анамнезу (тривалість виникнення новоутворення шкіри, термін зміни кольору, розміру та форми), оцінку клінічної семіотики за допомогою дерматоскопії, термодиференційного тесту та морфологічного висновку, також проводили загально-клініко лабораторні дослідження.

Клінічна семіотика: особливо важливими у наших хворих був перебіг клінічних ознак: нерівномірний колір пігментації новоутворення, яке може мати включення темних відтінків коричневого або рожевого кольору від розмитих країв, до їх зубчатих змін, збільшення форми пігментної плями та розмір (більш ніж 6 мм). Ці ознаки характерні для меланоми шкіри. Хворі з меланомою були направлені в інститут раку України на консультацію і за необхідності – лікування.

Інші злоякісні пухлини, які частіше зустрічаються в Україні, – це базальноклітинний (БКРШ) і плоскоклітинний (ПКРШ) рак.

Базальноклітинна карцинома виростає з клітин базального шару і росте дуже повільно, тобто володіє повільним і обмеженим ростом, але локально про-



Рис. 1. Базальноклітинний рак шкіри носу
Ендофітний зріст



Мал. 2. ПКРШ (Високодиференційний рак)
Екзофітний зріст



Рис. 3. Меланома шкіри зовнішнього носа

тікає з деструкцією тканин та дає поверхневу інвазію і володіє інфільтруючим зростом. І тому у всіх країнах Європи і зокрема в Україні базаліома оцінюється як злоякісна пухлина.

Клінічна семіотика БКРШ: (n=22) виглядала як повільно зростаючий, блискучий рожевий або червоний клубок і може покриватися лусочками, але з часом таке новоутворення стає твердим, може кровоточити або перетворюватися в виразку (мал. 1).

Другий вид злоякісного ураження шкіри зовнішнього носу (n = 36) – плоскоклітинний рак (ПКРШ) (синоніми: сквамозноклітинна карцинома, плоскоклітинна епітеліома, епідермічний рак, спиноцелюлярний рак). ПКРШ складається з аномальних клітин плоского епітелію зовнішнього шару шкіри.

Клінічна семіотика: виглядає як жовта луската ділянка шкіри з ніжною поверхнею, що починає кровоточити від легкого дотику (мал. 2). На місці такого ураження потім утворюється теж виразка.

Ця клінічна семіотика обох злоякісних утворень підтверджена мікроскопією (дерматоскопією), яка проводилася за допомогою мікроскопа з фіксацією клінічної семіотики або лупи.

Термодиференційний тест теж підтвердив злоякісність досліджуваних утворень, результат був позитивним. Суть теста – це біологічний тест, заснований на

різниці температур між здоровими ділянками шкіри та пухлиною. Тільки при різниці температури більш за 1 градус тест оцінювали як (+) **позитивним**. Дослідження проводилося за допомогою електротермометру. Проводили точкове вимірювання температури ураженого частка. Результат дослідження оцінювали як позитивний, коли середня різниця температур (із 8–10 точках пухлини) була вище +10.

Таким чином, можливо зробити висновок: перебіг цих карцином закінчується утворенням виразки, яка і є кінцевим компонентом злоякісного ураження шкіри зовнішнього носа. Тому при виникненні підозри на злоякісне утворення шкіри важливе значення мав не тільки аналіз анамнезу, але і вищепроведені дослідження, які підтвердили підозру.

Цитологічне (морфологічне) дослідження проводилося забором мазка з поверхні новоутворення шкіри і було інформативно тільки у 50% випадків, тому ми використовували дослідження біопсійного матеріалу. А гістологічне дослідження підтвердило у 100% матеріалу, що досліджувався, наявність злоякісного процесу.

Висновки.

1. Таким чином, оцінка результатів діагностування проводилася на основі використання комплексної діагностики: аналізу анамнезу, об'єктивної семіотики (мікроскопія – дерматоскопія та термодиференційного тесту).

2. Комплексна діагностика дозволила на основі клінічної та інструментальної семіотики і морфологічної структури діагностувати у 60 хворих злоякісні пухлини шкіри зовнішнього носа: базаліому (базальноклітинну карциному) у 22 (36,7%) хворих, плоскоклітинний рак шкіри (сquamозноклітинну карциному) у 36 (60%) хворих і у 2-х хворих (3,3%) меланому шкіри, які підтверджені гістологічно. Застосування ізольованого цитологічного дослідження: цитологічне (морфологічне) дослідження було інформативно тільки у 50% випадків.

3. Для зменшення кількості злоякісних пухлин шкіри потрібно проводити профілактику, яка полягає в уникненні людиною надмірного навантаження фізичних (УФ-опромінення від сонця і штучної засмаги),

хімічних (контакт із сажею, з сіркою, смолами, дьогтем та миш'яком) та термічних агентів, що можуть призводити до малігнізації пухлинного процесу.

Обов'язково проведення пацієнтами самодіагностики та динамічного спостереження. При виявленні на шкірі новоутворення незрозумілої форми і кольору,

яке не зникає протягом місяця або змінює колір, слід звернутися до дерматолога чи онколога. Потрібно проведення регулярних профілактичних оглядів лікарями сімейного профілю пацієнтів на предмет діагностики передракових станів шкіри, що дозволить визначити своєчасну тактику спеціального лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Evchev F.D., Evcheva A.F. Etiology, pathogenesis, clinical semiotics and diagnosis of neoplasms of the scalp, neck and trunk. Message 1. Journal of external, nasal and throat ailments. 2018; 1:76–82.
2. Evchev F.D., Zabolotniy D.I., Evcheva A.F. Diagnosis of that exaltation of ailments with evil newborns of the nose and the ear and the coat. Initially methodical help. 2021; 184 (in Ukrainian).
3. Evcheva A.F., Pukhlik S.M. Clinical signs and exuberant tactics in case of evil processes of the upper nose. Odessa medical journal. 2021; 6:43–48 (in Ukrainian).
4. Lukach S.V., Sambur M.B., Fedorenko Z.P. Evil swelling of the pharynx: etiological officials and epidemiological indications in Ukraine. Journal of external, nasal and throat ailments. 2019; 4–5:58–66 (in Ukrainian).
5. Snarskaya E.S., Molochkov V.A. Basalioma. Medicine. 2003; 136.
6. Practical oncology Gantsev Sh.Kh., Yusupov A.S. Practical oncology. 2012: Vol. 13, No. 2: 87–89 (in Ukrainian).
7. Cancer in Ukraine, 2015–2016. Illness, mortality, indicators of the activity of the oncological service 2017. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine No. 18 (new) (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 05.12.2022 р.

Прийнята до друку 15.12.2022 р.

Електронна адреса для листування esebuat11@gmail.com

Н. В. Гопко, І. В. Навчук, Ж. А. Чорненька, М. Б. Миронюк, Е. Ц. Ясинська

ХАРАКТЕРИСТИКА РІВНЯ ЗНАТЬ ЖИТЕЛІВ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ СТОСОВНО РОЗВИТКУ РАКУ ШЛУНКУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

УДК 616.33-006.6-084:614.2

Н. В. Гопко, І. В. Навчук, Ж. А. Чорненька, М. Б. Миронюк, Е. Ц. Ясинська

ХАРАКТЕРИСТИКА РІВНЯ ЗНАТЬ ЖИТЕЛІВ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ СТОСОВНО РОЗВИТКУ РАКУ ШЛУНКУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Вивчено рівень знань дорослого населення Чернівецької області хворих на рак шлунку щодо профілактичних технологій цього захворювання та здорового способу життя. Встановлено, що більшість населення потребує вищої обізнаності з питань профілактики раку шлунка та здорового способу життя.

Ключові слова: рак шлунку, фактори ризику, профілактика, рівень знань.

UDC 616.33-006.6-084:614.2

N. V. Hopko, I. V. Navchuk, Zh. A. Chornenka, M. B. Myronyuk, E. Ts. Yasynska

CHARACTERISTICS OF THE LEVEL OF KNOWLEDGE OF RESIDENTS OF THE CHERNIVTSI REGION REGARDING THE DEVELOPMENT OF STOMACH CANCER

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Background: Ukraine belongs to the countries with a high level of oncological morbidity, among which stomach cancer occupies one of the leading places according to this indicator. The population's awareness of risk factors for stomach cancer remains at a rather low level and requires additional information on prevention. **Methodology:** The research was conducted on the basis of the Chernivtsi regional oncological dispensary using medical and sociological methods based on an anonymous questionnaire developed by us. **Results:** It was established that the population's awareness of risk factors for the development of stomach cancer in the Chernivtsi region is quite low and requires further sanitary and educational work. **Conclusion:** Stomach cancer remains one of the most frequently diagnosed and the third most fatal diseases despite the significant efforts of oncologists in prevention.

Key words: stomach cancer, risk factors, prevention, level of knowledge.

Вступ. Рак шлунка є вкрай небезпечним захворюванням, виявлення якого на ранній стадії й досить проблематичне. Рак шлунка (РШ) є п'ятим за поширеністю раком у всьому світі та третьою провідною причиною смерті, пов'язаною з раком [1]. Приблизно 1 з 12 усіх онкологічних смертей пояснюється раком шлунка. Рак шлунка займає п'яте місце за рівнем захворюваності серед онкологічних захворювань, із 5,7% усіх нових випадків, пов'язаних із захворюванням. Щорічно у всьому світі діагностується понад мільйон нових випадків раку шлунка [1]. Частота РШ варіюється залежно від географічного розташування, пори року та соціально-економічного статусу, що свідчить про те, що вплив екологічних причин та чинників способу життя є основними факторами, що впливають на етіологію РШ. Біль в животі і нудота можуть бути ознаками гастриту або виразки шлунка, і не завжди люди, які мають ці діагнози, можуть запідозрити щось більш серйозне. А в багатьох випадках рак шлунка починається і зовсім безсимптомно. Велика частка таких захворювань виникає під впливом шкідливих звичок і важкої їжі. Підвищення поінформованості пацієнта про ці фактори (куріння, зловживання алкоголем, надлишкова маса тіла, низька фізична активність) полегшить процес розуміння і сприйняття профілактики і відмови від шкідливих звичок у поведінці в майбутньому.

Загально визнано, що підвищена захворюваність

на РШ значною мірою пов'язана зі способом життя і виникненням внаслідок цього фізіологічних чинників ризику. Зі зворотного боку зниження підвищених рівнів ризик-факторів супроводжується спадом захворюваності та смертності населення від раку. На підставі цих взаємозв'язків створено концепцію чинників ризику, суть якої полягає в тому, що, хоча причини розвитку пухлинних захворювань шлунку остаточно невідомі, проте, за даними експериментальних, клінічних та епідеміологічних досліджень, визначені чинники, пов'язані з довкіллям, способом життя, генетичними особливостями людини, які сприяють розвитку і прогресуванню цих хвороб, що є науковою базою для профілактики [1–3].

У розвитку РШ виділяють взаємодію трьох факторів: генетичних, наявності Н.рулогі, пошкоджуючих факторів навколишнього середовища [4]. У більшості пацієнтів в анамнезі спостерігаються захворювання на шлунок у найближчих рідних. Приблизно 80% всіх новоутворень виникає під впливом факторів зовнішнього середовища [6]. При цьому найпоширенішими і такими, що викликають реальну небезпеку для людини є нітрозоз'єднання [5]. Особливо чутливі до їх впливу вогнища кишкової метаплазії та дисплазії. Сприяють розвитку РШ дисбаланс в раціоні харчування, недолік антиоксидантів; куріння підвищує ризик розвитку раку шлунка в 1,5-3 рази [3]. Збільшення споживання молока і молочних продуктів, свіжих фруктів і овочів корелює зі зниженням смертності від РЖ (приблизно в 1,4 рази

у чоловіків і 1,3 рази у жінок). Більшість авторів вказують на взаємозв'язок фонових захворювань і РШ [4].

Мета дослідження. Оцінити вплив чинників ризику на виникнення передракового стану та раку шлунка серед жителів Чернівецької області.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 1002 респондентів (623 чоловіків та 379 жінок), які знаходились на лікуванні у Чернівецькому обласному онкологічному диспансері з підтвердженим діагнозом РШ різних стадій та локалізації. Опитування проводилось у 2015–2020 роках в індивідуальній анонімній формі у формі анкетування з метою визначення взаємозв'язку між впливом факторів ризику на виникнення раку шлунка населення Чернівецької області. Віковий склад учасників: від 18 до 64 років. Освіта: середня, середньо-спеціальна та вища.

Використані методи: медико-соціологічний, медико-статистичний.

Інтерв'ю проводились протягом п'яти років. Ми проводили анонімні індивідуальні інтерв'ю з пацієнтами, дозволяючи учасникам вільно, без тиску висловлювати свою думку. На основі запитань нашого дослідження ми розробили відкриті анкети для інтерв'ю. Співбесіди починалися зі збору загальної інформації про учасника

та його/її досвід роботи. Після цього ми розглядали більш конкретні моменти, такі як доцільність («Оцініть своє самопочуття на момент опитування?»), практичність («Яка на Вашу думку причина виникнення у вас раку шлунка?») і професіоналізм («Чи задоволені Ви результатами медичної допомоги?»).

Результати дослідження та їх обговорення.

У дослідження були залучені пацієнти з усіх районів Чернівецької області, з підтвердженим діагнозом – рак шлунка з 2015 по 2020 рр. Всього в опитуванні взяло участь 1002 респонденти віком від 30 до 75 років і старше; з них: чоловіків (623) 62,2% та (379) 37,8% жінок. Розподіл респондентів у відсотках за статтю та віковими групами подано на в таблиці 1.

На питання про сімейний стан: ніколи не перебували у шлюбі -2,2% чоловіків, 0% жінок; одружених – 79,8% чоловіків, 58,7% жінок; овдовілих – 11,9% чоловіків, 26,1% жінок; розлучені – 7,1% чоловіків, 15,2% жінок.

З'ясовуючи рівень освіти респондентів: початкову освіту мають 2,4% чоловіків проти 2,2% жінок; середню загальну – 28,6% чоловіків, 13,0% жінок; середню спеціальну – 54,8% чоловіків, 41,3% жінок; вищу освіту – 14,3% чоловіків, 43,5% жінок.

Таблиця 1

Розподіл респондентів за віком та статтю

№ п/п	Вік	Стать				Всього	
		Чоловіки		Жінки		абс.	відс. (%)
		абс.	відс. (%)	абс.	відс. (%)		
1.	до 30 років	0	0	0	0	0	0
2.	30–34 роки	15	2,4	0	0	15	1,5
3.	35–39 років	0	0	8	2,2	8	0,8
4.	40–44 роки	52	8,3	8	2,2	60	6,0
5.	45–49 років	30	4,8	33	8,7	63	6,3
6.	50–54 роки	52	8,3	74	19,6	126	12,6
7.	55–59 років	141	22,6	41	10,9	182	18,2
8.	60–64 роки	111	17,9	33	8,7	144	14,4
9.	65–69 років	133	21,4	116	30,4	249	24,9
10.	70–74 роки	67	10,7	41	10,9	108	10,8
11.	75 і старше	22	3,6	25	6,5	47	4,7

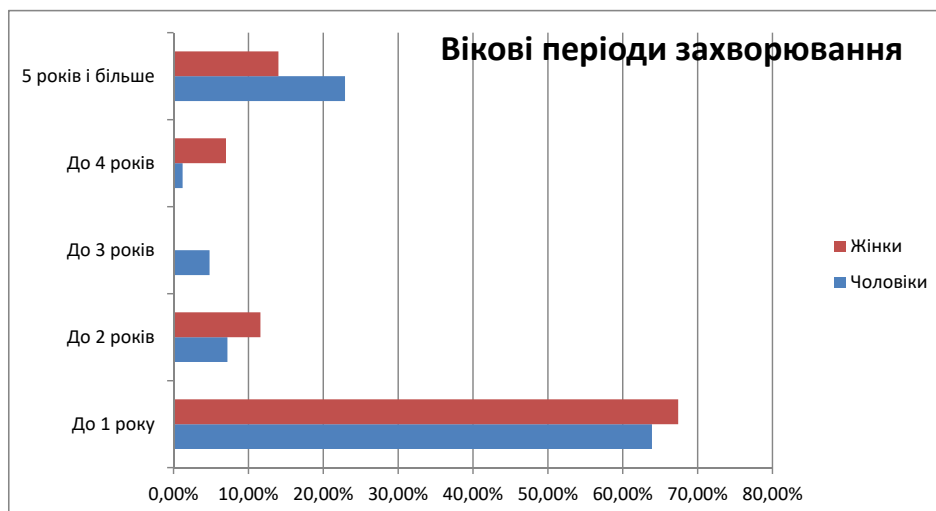


Рис. 1. Розподіл респондентів за тривалістю хвороби та статтю

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

За тривалістю хвороби в роках опитаних розділили на групи з 1- річним інтервалом від 30 до 75 років і більше, відповідно. Розподіл респондентів за тривалістю хвороби та статтю подано на рисунку 1.

Зазначимо, що необхідність вивчення обізнаності населення щодо впливу факторів ризику на розвиток РШ є доцільним, тому що такі дані – це основа для розробки, удосконалення та впровадження нових методик профілактики, особливо на ранніх стадіях. Оцінюючи основну професійну діяльність опитуваних в залежності від статі, респонденти розподілилися так (Рис. 2):

Також ми звертали увагу на наявність шкідливостей (фізичні, хімічні, психологічні та ін.) протягом професійної діяльності: мали місце у 50% чоловіків проти 15,9% жінок; не було у 50% чоловіків й 84,1% жінок. Професійний вплив пилу, високих температур тверді частинки та метали, такі як хром VI, також є причетними до некардійного раку шлунка. Встановлено, що такі різноманітні професії, як переробка деревини, розробка машин для харчових продуктів, виробництво гуми, видобуток вугілля та металообробка, несуть більший ризик новоутворень [7]. Нещодавній мета-аналіз 40 когортних досліджень смертності показав, що азбест асоціюється із помірно підвищеним ризиком раку шлунка. Мета-аналіз 13 спостережних досліджень показав, що професійний вплив на тальк пов'язаний із підвищеним ризиком раку шлунка. Виявлено значну залежність між професійним опроміненням кристалічним діоксидом кремнію та раком шлунка [8].

На пропозицію провести самооцінку здоров'я на момент опитування 31,7% чоловіків й 34,1% жінок зазначили свій стан як незадовільний; 54,9% чоловіків, 52,3% – як задовільний; 12,2% чоловіків, 16,6% жінок – як добрий і лише 1,2% чоловіків й 0% жінок – відмінно оцінюють власне самопочуття. На запитання анкети «Яка на Вашу думку причина виникнення у вас раку шлунка?»: неправильне харчування – 55,1% чоловіків, 56,5% жінок; шкідливі звички – 62,0% чоловіків, 67,4% жінок; малорухливий спосіб життя – 51,0% чоловіків, 62,4% жінок; спадковий фактор – 44,0% чоловіків, 47,9% жінок; зараження *H.pillory* – 42,8% чоловіків,

57,2% жінок. Наведені дані свідчать, що опитані респонденти усвідомлюють «шкідливість поведінки».

Більш детально зупинимося на шкідливих звичках, які на думку наших респондентів могли сприяти виникненню РШ.

Доведено, що вживання тютюну збільшує ризик кардії раку шлунка. Тютюн причетний до недавнього зростання захворюваності на кардію шлунка у розвинутих країнах. За підрахунками, 1% глобальних ракових захворювань шлунка та 17% випадків у Європі пов'язані з курінням [7]. На питання про куріння: ніколи не курили – 19,3% чоловіків, 95,5% жінок; раніше курили, але зараз ні – 54,9% чоловіків та 2,3% жінок; регулярно курять – 25,3% чоловіків й 2,3% жінок, при чому більше однієї пачки в день та більше 10 років. Отже, шкідлива звичка «курити» охоплює більшість чоловічого населення, проте жінки теж призвичаїлися до неї, що в подальшому може призвести до розвитку онкологічних захворювань. Мета-аналіз 42 досліджень підрахував, що у курців ризик раку шлунка збільшився приблизно в 1,53 рази і був вищим у чоловіків, ніж у жінок. Недавнє дослідження показало, що вживання кальяну та опію є факторами ризику раку шлунка та передракових уражень [9].

Доведено, що вживання алкоголю збільшує ризик раку шлунка, але вплив кількості вживаного алкоголю та ризику раку шлунка був суперечливим. Вражає той факт, що людство не навчилася правильно, без шкоди власному здоров'ю, вживати алкогольні напої і в останні роки призвичаїлось до цієї пагубної звички. На запитання «Як часто Ви вживаєте алкогольні напої?»: рідше одного разу на місяць – 23,8% чоловіків проти 39,1% жінок; один-два рази на місяць – 41,7% чоловіків, 13,0% жінок; один раз на тиждень – 16,7% чоловіків, 0,0% жінок; майже щодня – 2,4% чоловіків, 0,0% жінок; взагалі не вживають – 15,5% чоловіків, 47,8% жінок. На основі мета-аналізу 10 досліджень було показано, що помірне вживання алкоголю збільшує ризик раку шлунка на 39%, а інтенсивне споживання ще більше підвищує шанси захворіти. Інший мета-аналіз 44 випадків контролю та 15 когортних досліджень показав відсутність зв'язку між помірним

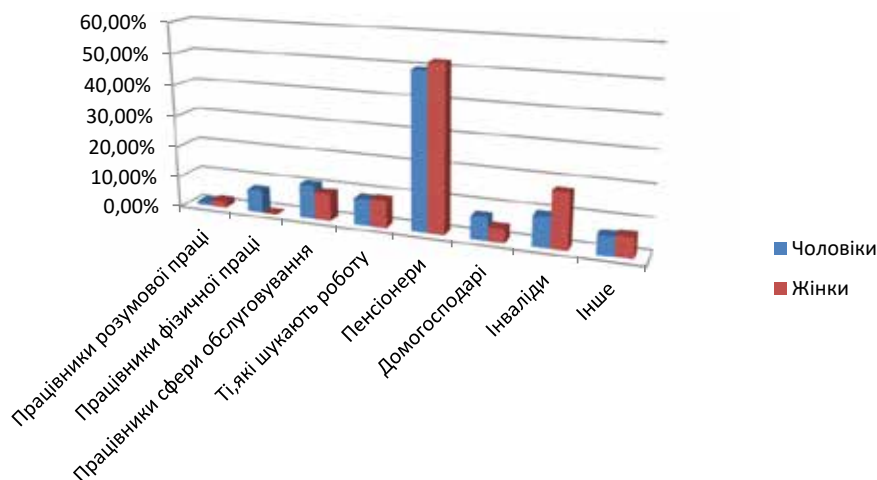


Рис. 2. Розподіл респондентів за статтю та професійною діяльністю

вживанням алкоголю та ризиком раку шлунка. Однак було виявлено позитивну асоціацію раку шлунка з пияцтвом. Відомо, що алкоголь дратує і розмиває слизову оболонку шлунка, в результаті чого виникає гастрит, попередник раку шлунка [10].

На питання про регулярність харчування 11,9% чоловіків та 21,7% жінок харчуються частіше 5 разів на добу; 25,0% чоловіків й 32,6% жінок – 4–5 разів на добу; 52,4% чоловіків й 45,7% жінок – до 3 разів на добу; 10,7% чоловіків, 0% жінок – 1-2 рази на добу. Постійно гостру їжу вживають 20,7% опитаних чоловіків, 2,2% жінок; солону – 28,6% чоловіків проти 6,5% жінок; жирну їжу, фаст-фуд – 9,8% чоловіків проти 0,0% жінок; м'ясну їжу – 67,9%, 68,9% жінок; каву та чай – 83,3% чоловіків, 80,4% жінок. Вживання солі, як показує досвід, посилює гастрит та канцерогенну дію відомих канцерогенів шлунку, таких як N-метил-N-нітро-N-нітрозогуанідин (MNNG). Відомо, що сіль розмиває слизовий бар'єр шлунка, що призводить до запалення. Культури, дієта яких багата сіллю та маринованими продуктами, такі як японці демонструють більш високі показники раку шлунка. М'ясо, що консервується, багате на N-нітрозосполуки, які можуть викликати подібний ефект в організмі. Червоне м'ясо, що годується зернами, особливо багате насиченими жирами і мало захисних жирів, таких як омега-3, що сприяє його запальним процесам і тим самим збільшує шлунковий ризик раку [11]. Мета-аналіз дев'яти перспективних досліджень показав, що споживання кави не пов'язане із загальним ризиком раку шлунка. Однак аналіз підгруп показав, що вживання кави може бути фактором ризику раку шлунка [11]. Тим часом фрукти та овочі багаті на каротиноїди, фолат, фітохімікати та вітамін С, які допомагають модулювати ферменти, що метаболізують ксенобіотики під час травлення. Фрукти та овочі також містять численні антиоксиданти, які запобігають пошкодженню метаболізму. Вітамін С, також відомий як аскорбінова кислота, є потужним антиоксидантом, що міститься у високих концентраціях у цитрусових. Дослідження, що проводяться на підставі випадків, показали, що більш високе споживання фруктів та овочів було пов'язано з 37% меншим ризиком раку шлунка. Недієтичні джерела антиоксидантів, такі як зелений чай, добавки з вітаміном А, С та Е та селен, мають суперечливі результати у профілактиці раку шлунка [11].

Оцінюючи масу тіла респондентів дефіцит маси спостерігався у 22,6% чоловіків й 17,4% жінок; нормальна тіло будова була у 45% чоловіків і 39,1% жінок; помірне збільшення маси тіла – у 25,0% чоловіків, 34,8% жінок; ожиріння I ст. – у 4,8% чоловіків, 6,5% жінок; ожиріння II ст. – у 2,45 чоловіків, 2,2% жінок; ожиріння III ст. не було встановлено. Ожиріння є одним з основних факторів ризику розвитку аденокарциноми кардії шлунка [12]. Статистичний мета-аналіз з усього світу показав, що у людей з надмірним індексом маси тіла (більше 25 кг/м²) відношення шансів розвитку раку становить 1,13. Сила асоціації збільшувалася зі збільшенням ІМТ. Нещодавнє проспективне дослідження, проведене в США, показало,

що індекс маси тіла був суттєво пов'язаний із вищими показниками смертності від раку шлунка серед чоловіків [12]. Таким чином, фактори ризику, позитивно пов'язані з аденокарциномою стравоходу та кардією шлунка, включають ожиріння, рефлюкс ГЕ та наявність стравоходу Барретта.

Багато факторів, крім *H. pylori*, були причетними до захворюваності на рак шлунка. Щоденне вживання трьох і більше порцій алкоголю та продуктів із високим вмістом солі значно збільшує ризик раку шлунка. Встановлено, що оброблене м'ясо значно підвищує ризик некардіального раку шлунка, тоді як ожиріння асоціюється з вищим ризиком раку кардії шлунка [7].

Інші результати свідчать, що фрукти та овочі, особливо цитрусові, такі як апельсини, лимони та грейпфрути, допомагають зменшити ризик захворювання [13]. Перед тим, як додати грейпфрут до свого раціону, важливо поговорити зі своїм лікарем, оскільки він може взаємодіяти з іншими ліками та погіршити певні захворювання [11, 13].

Модифікація дієти є найбільш усталеною формою профілактики раку шлунка. Повноцінна дієта, багата фруктами, овочами, цільнозерновими продуктами, з низьким вмістом алкоголю, маринованих продуктів та обробленого, копченого або соленого м'яса (особливо червоного м'яса), не тільки знижує ризик запалення шлунка та раку шлунка [11], але також сприяє запобіганню високого кров'яного тиску та ожиріння, тим самим зменшуючи ризик широкого спектру хронічних захворювань [13]. Заняття спортом також є важливим компонентом будь-якої програми схуднення. Для зменшення ризику раку шлунка пропонуються антиоксидантні добавки (такі як вітаміни А, С, Е та мінерал селен) та зелений чай.

Висновок. Отож, хоча у світовій профілактиці та лікуванні раку шлунка були досягнуті значні глобальні успіхи, тим не менше, РШ залишається 5-м за частотою діагностики та 3-м за смертністю. Відомо, що інфекція *H. pylori* є найбільш встановленим фактором ризику РШ, але її знищення бактерії насправді може збільшити ризик розвитку підтипу цього захворювання. Натомість більше уваги необхідно приділити взаємодії між дієтою, генетикою та *H. pylori*. Модифікація дієти, відмова від куріння та фізичні вправи обіцяють запобігти раку шлунка, тоді як проведення генетичного тестування дозволять виявляти рак на ранніх стадіях та покращити виживаність. З метою профілактики та лікування РШ у населення необхідно чітко визначити відповідальних за проведення санітарної освіти та забезпечення санітарно-просвітницькими матеріалами населення, забезпечити доступність до якісної медичної допомоги та сучасних лікарських засобів людям, що хворіють на РШ, створити умови для покращення соціально-економічного стану населення.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження дадуть змогу забезпечити належний рівень знань та вмінь у хворих на РШ щодо застосування ними профілактичних технологій з профілактики РШ, що сприятиме покращенню здоров'я населення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.
2. Venneman K, Huybrechts I, Gunter MJ, Vandendaele L, Herrero R, Van Herck K. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: A systematic review. *Helicobacter*. 2018 Jun;23(3):e12483. doi: 10.1111/hel.12483. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29635869.
3. Nunobe S, Kumagai K, Ida S, Ohashi M, Hiki N. Minimally invasive surgery for stomach cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2016 May;46(5):395-8. doi: 10.1093/jjco/hyw015. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26917602.
4. Ma YM, Ba CF, Wang YB. Analysis of factors affecting the life quality of the patients with late stomach cancer. *J Clin Nurs*. 2014 May;23(9-10):1257-62. doi: 10.1111/jocn.12311. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24033817.
5. Crankshaw S, Butt J, Gierisch JM, Barrett NJ, Mervin-Blake S, Oeffinger K, Patierno S, Worthy V, Godbee R, Epplein M. The Durham Initiative for Stomach Health (DISH): a pilot community-based *Helicobacter pylori* education and screening study. *BMC Gastroenterol*. 2020 Aug 6;20(1):261. doi: 10.1186/s12876-020-01405-w. PMID: 32762641; PMCID: PMC7409393.
6. Polom K, Marrelli D, D'Ignazio A, Roviello F. Hereditary diffuse gastric cancer: how to look for and how to manage it. *Updates Surg*. 2018 Jun;70(2):161-166. doi: 10.1007/s13304-018-0545-1. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29869323.
7. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer 2016. Revised 2018. London: World Cancer Research Fund International; 2018.
8. Chang CJ, Tu YK, Chen PC, Yang HY. Talc exposure and risk of stomach cancer: systematic review and meta-analysis of occupational cohort studies. *J Formos Med Assoc* 2018. doi: 10.1016/j.jfma.2018.07.015.
9. Zhu Y, Jeong S, Wu M, Zhou JY, Jin ZY, Han RQ, Yang J, Zhang XF, Wang XS, Liu AM, Gu XP, Su M, Hu X, Sun Z, Li G, Jung SY, Li L, Mu L, Lu QY, La Vecchia C, Zhao JK, Zhang ZF. Index-based dietary patterns and stomach cancer in a Chinese population. *Eur J Cancer Prev*. 2021 Nov 1;30(6):448-456. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000705. PMID: 34292200; PMCID: PMC8487935.
10. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol* 2012; 23:
11. Signal V, Sarfati D, Cunningham R, Gurney J, Koea J, Ellison-Loschmann L. Indigenous inequities in the presentation and management of stomach cancer in New Zealand: a country with universal health care coverage. *Gastric Cancer*. 2015 Jul;18(3):571-9. doi: 10.1007/s10120-014-0410-y. Epub 2014 Aug 7. PMID: 25098927.
12. Kosaka A, Miyoshi K, Kaneko Y, Matsumoto M, Tsurui K, Enomoto M, Iwasaki K, Ota Y, Katsumata K, Nagakawa Y. [Combined Modality Therapy for HER2-Positive Progressive Stomach Cancer Metastasis Achieving Treatment Response-A Case Report]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2022 Dec;49(13):1902-1904. Japanese. PMID: 36733038.
13. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 30-67.

Надійшла до редакції 01.12.2022 р.

Прийнята до друку 10.12.2022 р.

Електронна адреса для листування chornenka.zhanetta@bstmi.edu.ua

УДК 616-001.514:616-08-039.75
DOI 10.32782/2226-2008-2022-3-7

П. В. Танасієнко¹, А. У. Межиєв²

КРАНІО-АБДОМІНО-СКЕЛЕТНА ТРАВМА У ПОСТРАЖДАЛИХ З ПОЛІТРАВМОЮ. ПОВІДОМЛЕННЯ 1

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра хірургії № 1, Вінниця, Україна,
² КНП «Одеська міська клінічна лікарня № 11», Одеса, Україна

УДК 616-001.514:616-08-039.75

П. В. Танасієнко¹, А. У. Межиєв²

КРАНІО-АБДОМІНО-СКЕЛЕТНА ТРАВМА У ПОСТРАЖДАЛИХ З ПОЛІТРАВМОЮ. ПОВІДОМЛЕННЯ 1

¹ Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

² КНП «Одеська міська клінічна лікарня № 11», Одеса, Україна

Одним з найбільш часто реєстрованих різновидів політравми є краніо-абдоміно-скелетна травма. За даними літератури, сполучена черепно-мозкова травма зустрічається у 70–78% випадків, абдомінальна травма – у 21%, а скелетна – у 33% випадків. Метою нашого дослідження був аналіз джерел наукової та аналітичної інформації, а також накопиченого власного досвіду, що дасть змогу сформулювати подальший науковий пошук у даній галузі та покращити результати лікування постраждалих з краніо-абдоміно-скелетною травмою. Частота спостереження поєднання пошкоджень опорно-рухового апарату, живота та черепно-мозкової травми (ЧМТ) при політравмі найбільша і становить 88%, 35% та 71% відповідно. При цьому поєднання ЧМТ з пошкодженнями живота та переломами кінцівок зустрічається у 22,5% випадків політравми. Наявність у постраждалих з краніо-абдоміно-скелетною травмою шоку і крововтрати виявляється у 75,6% випадків. У 70% постраждалих з політравмою скелетні пошкодження є множинними і відносяться до високоенергетичних, отриманих у дорожньо-транспортних пригодах та падінні висоти. Переломи кісток кінцівок у 39–58% пацієнтів складні, типу В і С (за класифікацією АО/ASIF), у кожного третього хворого – відкриті, з великим пошкодженням м'яких тканин. Краніо-абдоміно-скелетна травма є досить розповсюдженим варіантом політравми, що зустрічається у 10–12% пацієнтів з поєднаною травмою, а летальність від неї становить 10–33%. Краніо-абдоміно-скелетна травма характеризується тяжким протіканням та високою летальністю, що обумовлено високою шокогеністю травми, розвитком синдрому взаємного обтяження пошкоджень, а також частим виникненням інфекційних ускладнень. У діагностиці та лікуванні пацієнтів з краніо-абдоміно-скелетною травмою важливим є дотримання тактики «damage control», що значно покращує результати лікування пацієнтів даної категорії.

Ключові слова: краніо-абдоміно-скелетна травма, постраждалі, політравма, лікування.

UDC 616-001.514:616-08-039.75

P. V. Tanasiienko¹, A. U. Mezhiev²

CRANIO-ABDOMINO-SKELETAL INJURIES IN VICTIMS WITH POLYTRAUMA. NOTICE 1.

¹ Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pirogov, Department of Surgery No. 1, Vinnytsia, Ukraine

² KNP "Odesa City Clinical Hospital No. 11", Odesa, Ukraine

Cranio-abdominal-skeletal trauma is one of the most frequently registered types of polytrauma. According to the literature, combined craniocerebral trauma occurs in 70–78% of cases, abdominal trauma in 21%, and skeletal trauma in 33% of cases. The purpose of our research was to analyze the sources of scientific and analytical information, as well as accumulated personal experience, which will make it possible to form further scientific research in this field and improve the results of treatment of victims with cranial-abdominal-skeletal trauma. The frequency of observation of a combination of damage to the musculoskeletal system, abdomen and brain injury (TBI) in polytrauma is the highest and is 88%, 35% and 71%, respectively. At the same time, the combination of TBI with abdominal injuries and limb fractures occurs in 22.5% of polytrauma cases. The presence of shock and blood loss in victims with cranio-abdominal-skeletal trauma is found in 75.6% of cases. In 70% of victims with polytrauma, skeletal injuries are multiple and belong to high-energy ones, obtained in traffic accidents and falling from a height. Fractures of limb bones in 39–58% of patients are complex, type B and C (according to AT/ASIF classification), in every third patient – open, with extensive soft tissue damage. Cranio-abdominal-skeletal trauma is a fairly common variant of polytrauma, which occurs in 10–12% of patients with combined trauma, and the mortality from it is 10–33%. Cranio-abdominal-skeletal injury is characterized by a severe course and high mortality, which is due to the high shock of the injury, the development of the syndrome of mutual aggravation of injuries, as well as the frequent occurrence of infectious complications. In the diagnosis and treatment of patients with cranio-abdominal-skeletal trauma, it is important to follow the "damage control" tactics, which significantly improves the results of treatment of patients in this category.

Key words: cranial-abdominal-skeletal injury, victims, polytrauma, treatment.

Вступ. Травматизм у XXI столітті у зв'язку з наростаючою урбанізацією та механізацією життя стала важливою соціально-економічною проблемою. Політравма, особливо при дорожньо-транспортних пригодах, за своєю частотою, соціальною вагою та результатами займає значне місце у зрізі нозологічних форм, що призводять до загибелі та інвалідизації постраждалих та зниження трудових ресурсів країни

[5]. Травматизм є однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності для більшості країн світу. Актуальність проблеми визначається високим рівнем травматизму в Україні, особливо в дитячому і підлітковому віці, темп приросту яких за останні п'ять років склав відповідно 13,2% і 5,6%. У той же час аналіз основних показників травматизму не дозволяє в найближчий часовий період прогнозувати зниження, як числа постраждалих, так і числа смертей [13].

© П. В. Танасієнко, А. У. Межиєв, 2022

За даними МОЗ України, смертність від травм в Україні коливається від 45 до 50 тис. осіб, серед яких до 30% припадає на поєднану травму. За останні 10 років смертність серед населення України від травм збільшилась на 38,7% та становила у 2003 році 135,5 на 100 тис., у 2010 – 184,1 на 100 тис., у 2013 – 199,5 на 100 тис. Щорічно внаслідок травматичних ушкоджень гине 48 тис. осіб. Загальний рівень травматизму має тенденцію до підвищення [11].

Одним з найбільш часто реєстрованих різновидів політравми є краніо-абдоміно-скелетна травма. За даними літератури, сполучена черепно-мозкова травма зустрічається у 70–78% випадків, абдомінальна травма – у 21% а скелетна – у 33% випадків. Постраждали з поєднаною краніо-абдоміно-скелетною травмою складають 10–12% хворих з політравмою, що лікуються у травматологічних стаціонарах. Летальність при краніо-абдоміно-скелетній травмою дуже висока і становить від 18 до 33%, а за кордоном – від 10 до 20%, тоді як при ізольованій черепно-мозковій травмі летальність складає 4,0% [7].

Обґрунтування дослідження. У сучасних дослідженнях та доступних для аналізу джерелах наукової інформації проблемі політравми присвячено велика кількість наукових робіт, однак, на нашу думку, до проблеми поєднаної травми черепа, живота та скелета прикуто недостатньо уваги. Так, залишаються невизначеними основні клініко-епідеміологічні та клініко-нозологічні характеристики, включно механізм травми, ризики виникнення летального результату перебігу травматичного процесу, відсутні науково обґрунтовані протокольні лікувально-діагностичні заходи лікування на етапах надання медичної допомоги (зокрема догоспітальному та ранньому госпітальному етапах). Саме це і спонукало нас до виконання нашої роботи.

Метою нашого дослідження був аналіз джерел наукової та аналітичної інформації, а також накопиченого власного досвіду, що дасть змогу сформулювати подальший науковий пошук у даній галузі та покращити результати лікування постраждалих з краніо-абдоміно-скелетною травмою.

Матеріали і методи. У процесі виконання нашої роботи нами було проаналізовано 207 джерел наукової інформації, що дозволило нам підсумувати та узагальнити досвід вчених, що займаються проблемою політравми як в Україні, так і у світі. Пошук було заглиблено на період 2002–2022 роки. Зібраний матеріал був оброблений за допомогою методів системного та порівняльного аналізу. Власний досвід лікування пацієнтів з краніо-абдоміно-скелетною травмою базувався на ретроспективному аналізі 137 випадків постраждалих, що проходили стаціонарне лікування у одній з міських лікарень м. Одеси. Період спостереження становив 2012–2022 роки. У масиві дослідження було 95 чоловіків (69,3%) та 42 жінок (30,7%). Середній вік постраждалих становив $45,2 \pm 3,3$ років.

Результати дослідження та їх обговорення. Політравма та її наслідки займають чільне місце в структурі захворюваності і смертності населення у світі. Незважаючи на підсилену увагу до проблеми політравми як практичних лікарів, так і науковців, летальність

у всьому світі досягає 45%, а інвалідність становить 30–40% [2]. При цьому якісно змінилася структура травматизму, відбулося зростання числа високоенергетичних механічних пошкоджень, частка їх у структурі травматизму значно зросла. За останнє десятиліття їх частота у структурі травматизму збільшилася вдвічі та коливається від 3,5 до 20% За нашими даними, серед постраждалих масиву дослідження лікування завершилось видужанням у 109 випадках, що становило 79,6%, а у 28 випадках (20,4%) – летальним випадком. Загальна летальність у масиві дослідження становила 20,4%, що є дещо нижчим показником у порівнянні з даними світової літератури [3; 14; 17].

Поєднана краніо-абдоміно-скелетна травма не є простою комбінацією травматичних ушкоджень черепа, живота та кінцівок. Adhikari K, et al. (2019) вказують на такі особливості протікання краніо-абдоміно-скелетної травми:

1. Спостерігається так званий синдром взаємного обтяження. Наприклад, значна внутрішня або зовнішня крововтрата при цій травмі сприяє розвитку шоку, що погіршує протікання черепно-мозкової травми та значно впливає на прогноз.

2. Нерідко поєднання ушкоджень створює ситуацію несумісності терапії. Наприклад, при травмі опорно-рухового апарату для надання допомоги та лікування показані наркотичні анальгетики, проте при поєднанні ушкодження кінцівки з черепно-мозковою травмою призначення їх протипоказано, що значно утруднює надання медичної допомоги постраждалим цієї категорії.

3. Спостерігається стертість проявів клінічних симптомів при краніо-абдоміно-скелетній травмі, коли більше уваги приділяються краніальним, та скелет абдомінальні прояви пропускаються. Це призводить до діагностичних помилок та перегляду пошкоджень внутрішніх органів при краніо-абдоміно-скелетній травмі [1].

Синдром взаємного обтяження – це патофізіологічна констатація кризи розладів життєво важливих функцій, які в клініці в разі ушкоджень двох і більше анатомо-функціональних ділянок проявляються шокним станом [8]. Більшість дослідників вважає, що ендотоксемія є ключовим механізмом, який замикає «хвибне коло», зумовлене травматичним шоком, порушеннями мікроциркуляції, гіпоксією та ліпопероксидацією. З одного боку, саме ендотоксикоз є причиною, яка поглиблює порушення функції більшості органів і систем із формуванням недостатності життєво важливих органів (печінки, нирок, шлунково-кишкового тракту, центральної нервової системи, серцево-судинної системи) [10]. На нашу думку, синдромом взаємного обтяження пояснює невідповідність тяжкості стану організму і тяжкості пошкоджень при краніо-абдоміно-скелетній травмі. Кожне з пошкоджень при ізольованій травмі черепа, живота або кінцівок може не становити загрози для життя, але в сукупності вони обтяжують стан потерпілого та здатні привести до його загибелі.

Частота спостереження поєднання пошкоджень опорно-рухового апарату, живота та черепно-мозковій

травмі (ЧМТ) при політравмі найбільша і становить 88%, 35% та 71% відповідно. При цьому поєднання ЧМТ з пошкодженнями живота та переломами кінцівок зустрічається у 22,5% випадків політравми [14]. Серед масиву нашого дослідження сполучення пошкоджень черепа, живота та переломи кінцівок зустрічались у 26,6%, що майже корелює з вищенаведеними даними/

Humphrey C, et al. (2017) вказують, що поєднання абдомінальної травми і травми кінцівок значно збільшують летальність при наявності ЧМТ середнього ступеню тяжкості, тоді ж як при наявності тяжкої ЧМТ суттєвого впливу на летальність вони не мають [12]. Отримані нами дані свідчать, що ЧМТ з тяжкістю за шкалою AIS ≥ 3 бали або 3–8 балів за шкалою GCS (Glasgow Coma Scale) є незалежним фактором ризику розвитку поліорганної недостатності та причиною смерті більш ніж у половині (52,1%) ($p \leq 0,05$) летальних випадків в осіб з краніо-абдоміно-скелетною травмою.

Множинні пошкодження тканин, шок, коагулопатія та гіпоксія при краніо-абдоміно-скелетній травмі індують вивільнення про- і протизапальних медіаторів, що визначають розвиток та дисбаланс імунних реакцій: системного запальної відповіді (SIRS) та компенсації (протизапальної відповіді (CARS). Неадекватна перфузія тканин та підвищення проникності гістогематичного бар'єрів на тлі імунної супресії призводять до апоптозу клітин та некрозу паренхіми внутрішніх органів, поліорганної дисфункції, розвитку інфекційних ускладнень. Ознаки метаболічного ацидозу ($pH < 7,2$), гіпотермії (менше $35^\circ C$) та коагулопатії (міжнародне нормалізоване відношення більше 1,5), що об'єднуються терміном «тріада смерті», свідчать про загрозу формування поліорганної недостатності та летального результату у постраждалих з тяжкою поєднаною ЧМТ [15].

У ранньому періоді політравми на летальність більшою мірою впливає тяжкість ушкоджень черепа, живота та кінцівок, а у пізньому періоді результат визначають потенціал адаптаційних механізмів та розвиток життєбезпечних ускладнень. Переважними причинами смерті при краніо-абдоміно-скелетній травмі у перші 3 доби були набряк і дислокація головного мозку га, шок і крововтрата, що було виявлено нами у 38,1%, 33,3% та 28,6% відповідно. У пізні терміни основною причиною смерті була поліорганна недостатність та інфекційні ускладнення, що було виявлено 25,0%. Нестабільні переломи кісток тазу і великих сегментів кінцівок, а особливо білатеральні переломи стегнових кісток розглядаються як один з основних шокогенних факторів та джерела крововтрати, значно збільшують вірогідність летального результату в осіб з краніо-абдоміно-скелетною травмою [5].

Наявність у постраждалих з краніо-абдоміно-скелетною травмою шоку і крововтрати виявляється у 75,6% випадків. Це призводить до ішемічного ураження головного мозку, що при ураженнях стоволових структур призводить до розладів кровообігу та дихання. Bundkirchen, K. et al. (2017) вказують, що відтворення в експерименті у мишей контрольованого по артеріальному тиску геморагічного шоку на тлі ЧМТ з контрольованим корковим ушкодженням головного

мозку призводило до збільшення обсягу пошкодження мозку на 33,3% та до виникнення поведінкових розладів до 14 день після травми [3].

Ntundu SH, et al. (2019) повідомляє, що за наявності краніального компоненту політравми фізикальна діагностика абдомінальних пошкоджень є малоінформативною і дає можливість виявити їх лише у 40% випадків. Автори наголошують, що при діагностиці пошкоджень живота при краніо-абдомінальній травмі пріоритетним є використання активних методів діагностики в першу чергу ультразвукового дослідження та відеолапароскопії. Використання лапароцентезу з допомогою пошукового катетера та перитоніального лаважа також є методами вибору у пацієнтів з краніо-абдоміно-скелетною травмою. Розвиток ознак шоку при відсутності явних ознак кровотечі у постраждалих з краніальною травмою частіше всього свідчить про наявність абдомінальних пошкоджень. Результат розвитку краніо-абдомінальної травми у ранньому періоді травми визначається в основному тяжкістю абдомінальних пошкоджень, а в пізньому періоді – тяжкими пошкодженнями головного мозку та їх ускладненнями [16].

Частота виявлення пошкоджень черепа та опорно-рухового апарату у постраждалих з політравмою становить 60,2% та 71,2% відповідно. Краніо-скелетна травма має широке розповсюдження і спостерігається у 63,8% випадків. У 70% постраждалих з політравмою скелетні пошкодження є множинними і відносяться до високоенергетичних, отриманих у дорожньо-транспортних пригодах та падінні висоти [15]. Деяко вищими виявились дані нашого дослідження, коли ДТП та падіння з висоти були причинами краніо-абдоміно-скелетної травми у 78,1% випадків.

Серед пацієнтів нашого дослідження переломи кісток кінцівок у 39–58% випадків були складні, типу В і С (за класифікацією AO/ASIF), у кожного третього хворого – відкриті, з великим пошкодженням м'яких тканин. Ушкодження тазу у 47,5% випадків нестабільні, з порушенням тазового кільця. За нашими даними, множинні скелетні ушкодження, переломи кісток тазу, стегнової кістки та хребта більшою мірою знижують мобільність хворого і служать факторами ризику жирової емболії, тромбоемболічних ускладнень, респіраторного дистрес-синдрому дорослих (РДСД), пневмонії, що було виявлено у 11,1% випадків.

Rabinovici R., et al. (2014) вказує, що наявність у пацієнтів ЧМТ з поєднанням з пошкодженнями грудної клітки (45%), живота (31%) та скелета (41%) з тяжкістю за шкалою AIS ≥ 3 балів значно підвищує ймовірність розвитку інфекційних ускладнень, час проведення інтенсивної терапії та виникнення інвалідизації. Наявність у постраждалих сполучення ЧМТ з нестабільними переломами тазу та стегна, особливо білатеральні пошкодження стегнових кісток, є одними з основних шокогенних факторів та джерел кровотечі, що значно збільшує вірогідність розвитку летального результату у пацієнтів з краніо-скелетною травмою. Наявність шоку та крововтрати, що визначається у 65% пацієнтів з краніо-скелетною травмою, викликає вторинні ішемічні ураження мозкових структур, що,

в свою чергу, викликає погіршення стану системи кровообігу та дихання. Причини значної кількості незадовільних результатів політравми з пошкодженням опорно-рухової системи пов'язано з тим, що найбільшу питому вагу в структурі уражень скелета складають переломи великих кісток нижніх кінцівок і тазу, які відзначаються у 55–82% постраждалих. При дуже важких поєднаних травмах опорно-рухового апарату, грудей, живота з пошкодженням паренхіматозних органів (серце, легені, печінка, селезінка), особливо з наступною потужною кровотечею, з черепно-мозковими ушкодженнями, летальність досягає 90–100% [18].

При нестабільних переломах кісток тазу у пацієнтів з краніо-скелетною травмою внутрішньотазова кровотеча та тромбоемболія на широкому протязі ушкодження судинного русла стимулюють розвиток коагулопатії споживання. Пошкодження тазу – незалежний фактор ризику виникнення тромбозу глибоких вен у пацієнтів з поєднаною ЧМТ. Ризик розвитку тромбоемболії легеневої артерії значно збільшується при множинних переломах кісток таза або нижніх кінцівок, незалежно від їхньої локалізації. За іншими даними, Carizzi A et al., ЧМТ при політравмі не збільшувала ризик появи венозної тромбоемболії, але травма голови з оцінкою за шкалою AIS ≥ 3 бали визначено як незалежний фактор ризику виникнення посттравматичного інсульту мозку [6].

Frink, M., et al. (2017) вказують, що для повноцінної діагностики пошкодження при краніо-абдоміно-скелетній травмі для початку потрібно визначити номінальне домінуюче пошкодження, яке спрямовувало діагностичний пошук пошкодження у планомірне русло. За їхніми даними, найчастіше домінуючим пошкодженням була черепно-мозкова травма, що виявлялось у 48,8% випадків. До цієї групи були віднесені і пацієнти з домінуючою краніо-фаціальною травмою, які були виявлені у 9,5% випадків. Таким чином, пошкодження мозку, у будь-якій тяжкості, виявлялось як домінуюче пошкодження більш ніж у половини постраждалих. Абдомінальна травма була домінуючою у 8,0% випадків, а скелетна – у 23,7% випадків [9].

При політравмі, у зв'язку з одночасним пошкодженням багатьох анатомічних областей, виникає потреба застосування методів діагностики, які дають максимальну інформацію про ушкодження потерпілого. Тому у процесі стабілізації життєвих функцій з урахуванням обставин травми та клінічних даних деякі автори рекомендують виконувати СКТ-дослідження голови, шийного та грудного відділу хребта, грудної та черевної порожнини, а також тазу і кісток кінцівок. Smith BG et al. повідомляють, що комплексне СКТ-дослідження, що включало обстеження головного мозку, лицьового скелета, шийного та грудного відділів хребта, органів грудної клітки і кісток таза, проводилось у 29% постраждалих, а у 7% випадків додатково була проведена томографія черевної порожнини. Автори відмічали високу чутливість і специфічність СКТ, яка дося-

гала 95% та 93% відповідно [19]. Наші дослідження також підтверджують високу чутливість метода СКТ у пацієнтів з краніо-абдоміно-скелетною травмою, що становила 90%, однак варто зауважити, що лише 82,0% пацієнтів, яким було показано СКТ воно було виконано, через технічні труднощі.

Лікування постраждалих з краніо-абдоміно-скелетною травмою є надважким завданням, тому важливим є поетапний розподіл засобів та можливостей у різні періоди протікання травматичної хвороби. На ранньому госпітальному етапі на перше місце виходять протишокові заходи, що включають в себе іммобілізацію, стабілізацію гемодинаміки, корекцію всіх вітальних функцій, що були порушені внаслідок травматичного пошкодження. Virgiov, O., et al. (2020) у своєму повідомленні вказують, що у шоківому періоді надважливим є профілаксувати розвиток тяжких ускладнень, як інфекційного, так і неінфекційного характеру [4].

Суттєве покращення результатів лікування постраждалих з краніо-абдоміно-скелетною травмою досягається за рахунок впровадження багатоетапних програмованих оперативних втручань, що у світовій літературі носить назву тактика «damage control». На першому етапі проводяться невідкладні оперативні втручання, які направлені на рятування життя постраждалого. Інші оперативні втручання переносяться на більш пізній етап лікування. Після виконання невідкладних оперативних втручань постраждалому відновлюють втрачені вітальні функції, а після того проводять відкладені з першого етапу відновні оперативні втручання [20].

Таким чином, у даній роботі ми узагальнили світовий досвід у клініці, діагностиці та лікуванні постраждалих з краніо-абдоміно-скелетною травмою та порівняли його з власним досвідом лікування постраждалих цієї категорії. Наше перше повідомлення, що спирається на світовий досвід, вказало нам на шляхи подальшого наукового дослідження, присвяченого проблемі клініки, діагностики та лікування постраждалих з політравмою, зокрема з одним із її різновидів – краніо-абдоміно-скелетною травмою.

Висновки:

1. Краніо-абдоміно-скелетна травма є досить розповсюдженим варіантом політравми, що зустрічається у 10–12% пацієнтів з поєднаною травмою, а летальність від неї становить 10–33%.
2. Краніо-абдоміно-скелетна травма характеризується тяжким протіканням та високою летальністю, що обумовлено високою шокогеністю травми, розвитком синдрому взаємного обтяження пошкоджень а також частим виникненням інфекційних ускладнень.
3. Дані відкритих джерел наукової інформації у багатьох випадках корелюють з даними, отриманими в результаті нашого дослідження, однак потребують наукового обґрунтування особливості діагностики та лікування постраждалих з краніо-абдоміно-скелетною травмою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Adhikari K, Gupta MK, Pant AR, Rauniyar RK. Clinical Patterns and Computed Tomography Findings in Patients with Cranio-Cerebral Trauma in Tertiary Hospital in Eastern Nepal. *J Nepal Health Res Counc.* 2019 Apr 28;17(1):56-60. doi: 10.33314/jnhrc.1269.
2. Berkeveld E, Popal Z, Schober P, Zuidema WP, Bloemers FW, Giannakopoulos GF. Prehospital time and mortality in polytrauma patients: a retrospective analysis *BMC Emerg Med.* 2021 Jul 6;21(1):78. doi: 10.1186/s12873-021-00476-6.
3. Bundkirchen, K., Macke, C., Reifenrath, J., Schäck, L. M., Noack, S., Relja, B., ... Neunaber, C. (2017). Severe Hemorrhagic Shock Leads to a Delayed Fracture Healing and Decreased Bone Callus Strength in a Mouse Model. *Clinical orthopaedics and related research*, 475(11), 2783–2794. doi:10.1007/s11999-017-5473-8.
4. Burianov, O., Dubrov, S., Omelchenko, T., Lianskorunskyi, V. (2020). The impact of certain factors on complications development in patients with multiple long bone fractures of lower extremities and severe associated trauma. *Journal Of Education, Health And Sport*, 10(4), 317–332. doi:http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.04.035.
5. Butcher NE, Enninghorst N, Sisak K, Balogh ZJ. The definition of polytrauma: variable interrater versus intrarater agreement—a prospective international study among trauma surgeons. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(3):884–889. doi: 10.1097/TA.0b013e31827e1bad.
6. Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management. *Med Clin North Am.* 2020 Mar; 104(2):213–238. doi: 10.1016/j.mcna.2019.11.001.
7. Chelly H, Bahloul M, Ammar R, et al. Clinical characteristics and prognosis of traumatic head injury following road traffic accidents admitted in ICU “analysis of 694 cases”. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019;45:245–253. doi: 10.1007/s00068-017-0885-4.
8. Frenzel S, Krenn P, Heinz T, Negrin LL. Does the applied polytrauma definition notably influence outcome and patient population? a retrospective analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2017 Aug 31;25(1):87. doi: 10.1186/s13049-017-0400-2.
9. Frink, M., Lechler, P., Debus, F., & Ruchholtz, S. (2017). Multiple Trauma and Emergency Room Management. *Deutsches Arzteblatt international*, 114(29-30), 497–503. doi:10.3238/arztebl.2017.0497.
10. Gustafson, M. L., Hollosi, S., Chumbe, J. T., Samanta, D., Modak, A., & Bethea, A. (2015). The effect of ethanol on lactate and base deficit as predictors of morbidity and mortality in trauma. *The American journal of emergency medicine*, 33(5), 607–613. doi:10.1016/j.ajem.2015.01.030.
11. Haiko H.V., Derkach R.V. (2014) Analiz prychny i faktoriv, shcho zmovliuiut smertnist postrazhdalykh iz travmamy oporno-rukhovoho aparatu, otrymanymy pid chas DTP. (Analysis of the causes and factors that determine the mortality of victims with injuries of the musculoskeletal system, received during road accidents.) *Nauka i praktyka: mizhvidomchy medychnyi zhurnal.* 2014. № 1. S. 82–86.
12. Humphrey C, Kumaratilake J, Henneberg M. Variability of characteristics of cranial projectile trauma in skeletal material. *Anthropol Anz* 2017 Dec 1;74(4):283-296. doi: 10.1127/anthranz/2017/0774. Epub 2017 Nov 14.
13. Huriev S.O., Tanasiienko P.V., Baliasevych S.Ia. (2019) Vybir likuvalnoi taktiky u postrazhdalykh z vertebro-abdominalnoiu travmoiu v rezultati DTP. (The choice of treatment tactics for victims with a vertebro-abdominal injury as a result of a road accident.) *Klinichna khirurhiia.* №6. S. 30-33. DOI: https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.06.30.
14. Kocuvan S, Brilej D, Stropnik D, Lefering R, Komadina R. (2016) Evaluation of major trauma in elderly patients – a single trauma center analysis. *Wien Klin Wochenschr.*; 128: 535–542. URL: https://doi.org/10.1007/s00508-016-1140-4.
15. Lee HY, Youk H, Kim OH, Kang CY, Kong JS, Share. A Predictive Model to Analyze the Factors Affecting the Presence of Traumatic Brain Injury in the Elderly Occupants of Motor Vehicle Crashes Based on Korean In-Depth Accident Study (KIDAS) Database. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Apr 9;18(8):3975. doi: 10.3390/ijerph18083975.
16. Ntundu SH, Herman AM, Kishe A, Babu H, Jahanpour OF, Msuya D, Patterns and outcomes of patients with abdominal trauma on operative management from northern Tanzania: a prospective single centre observational study. *BMC Surg.* 2019 Jun 26;19(1):69. doi: 10.1186/s12893-019-0530-8.
17. Pape HC, Lefering R, Butcher N, Peitzman A, Leenen L, Marzi I, et al. The definition of polytrauma revisited: an international consensus process and proposal of the new ‘Berlin definition’ *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;77(5):780–786. doi: 10.1097/TA.0000000000000453.
18. Rabinovici R., Gautschy S., Coimbra R. Trends in trauma surgery: Analysis of the American Association for the Surgery of Trauma program 1939–2012. *J. Trauma and Acute Care Surgery.* 2014. Vol. 76. P. 672–681.
19. Smith BG, Whiffin CJ, Esene IN, Karekezi C Neurotrauma clinicians’ perspectives on the contextual challenges associated with traumatic brain injury follow up in low-income and middle-income countries: A reflexive thematic analysis. *PLoS One.* 2022 Sep 19;17(9):e0274922. doi: 10.1371/journal.pone.0274922.
20. Van Deynse H, Cools W, Depreitere B, Hubloue I, Share. Traumatic brain injury hospitalizations in Belgium: A brief overview of incidence, population characteristics, and outcomes. *Front Public Health.* 2022 Aug 8;10:916133. doi: 10.3389/fpubh.2022.916133.

Надійшла до редакції 05.12.2022 р.

Прийнята до друку 15.12.2022 р.

Електронна адреса для листування radix.vn@ukr.net

Д. С. Чабаненко, О. М. Полівода

ВИБІР ДОЦІЛЬНОЇ ТОЧКИ ВВЕДЕННЯ ІНТРАМЕДУЛЯРНОГО СТРИЖНЯ ПРИ ОСТЕОСИНТЕЗІ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.718.45-001.5-089.84

Д. С. Чабаненко О. М. Полівода

ВИБІР ДОЦІЛЬНОЇ ТОЧКИ ВВЕДЕННЯ ІНТРАМЕДУЛЯРНОГО СТРИЖНЯ ПРИ ОСТЕОСИНТЕЗІ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Антеградний інтрамедулярний остеосинтез залишається «золотим стандартом» в лікуванні діафізарних переломів стегнової кістки вже декілька десятків років. Існує багато суперечок стосовно вибору точки введення стержня з наступними ускладненнями які можуть виникнути. Вважається, що оптимальною точкою введення є грушеподібна ямка вертлюгової ділянки стегнової кістки для центромедулярних стрижнів, та верхівка великого вертлюга для цефаломедулярних. Дослідження післяопераційних рентгенограм даної категорії хворих показало наявність кутових зміщень осі стегнової кістки пов'язаних із неврно обраною точкою введення інтрамедулярного стержня, та напрямком відкриття каналу проксимального уламка стегнової кістки. Недооцінка цих етапів призводить до варусного викривлення осі стегнової кістки з усіма наступними ускладненнями стосовно консолідації перелому.

Ключові слова: остеосинтез, перелом, стегно, інтрамедулярний, точка введення.

UDC 618.718.45-001.5-089.84

D. S. Chabanenko, O. M. Polivoda

NAIL ENTRY POINT SELECTION DURING INTRAMEDULLARY OSTEOSYNTHESIS OF FEMUR

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Antegrade intramedullary nailing remains the "gold standard" in the treatment of diaphyseal femoral fractures for several decades. There is much controversies regarding the choice of nail insertion point with subsequent complications that may arise. It is considered that the optimal insertion point is the fossa piriformis for centromedullary nails, and the apex of the greater trochanter for cephalomedullary nails. Postoperative radiographs his category of patients showed the presence of angular displacements of the axis of the femur associated with an incorrectly chosen point of insertion of the intramedullary nail and the direction of intramedullary cavity opening of the proximal fragment of the femur. Underestimation of these stages leads to varus angulation of the femoral axis with all subsequent complications related to fracture consolidation.

Key words: osteosynthesis, fracture, femur, intramedullary, entry point.

Вступ. Для досягнення успіху при застосуванні антеградної інтрамедулярної техніки в лікуванні діафізарних переломів стегнової кістки, окрім хорошого розуміння анатомії проксимального відділу стегна, потрібно знати, як правильно вибрати точку входу для введення цвяха. Основною метою визначення точки входу є отримання анатомічного вирівнювання кісткових уламків. У літературі існують різні думки щодо найкращого розташування точки входу в проксимальний кінець стегнової кістки. Деякі автори віддають перевагу верхівці великого вертлюга [1–2]. Інші віддають перевагу грушеподібній ямці, оскільки вважають, що це місце буде віссю між вертлюгом і діафізом стегнової кістки [3–4]. Також були описані області передньої третини та задніх двох третин кінчика великого вертлюга [5]. Антеградний інтрамедулярний цвях є стандартною процедурою для лікування як відкритих так і закритих діафізарних переломів стегнової кістки (6). Незважаючи на наявність анатомічних орієнтирів у проксимальному відділі стегнової кістки, хірург може зіткнутися з деякими труднощами у визначенні ідеальної точки входу, та напрямку відкриття кістковомозокової порожнини, вибираючи лікування

за допомогою інтрамедулярного остеосинтезу. Багато авторів відзначають велике значення правильної точки входу за допомогою антеградного інтрамедулярного штифта, неправильне розташування може спричинити кілька інтраопераційних ускладнень, таких як кутові деформації після операції, або навіть ятрогенні переломи [7–8]. Інформація про правильне розташування точки входу рідко зустрічається в літературі, є суперечливою та заплутаною [2; 4; 6].

Метою цієї роботи було дослідження післяопераційних результатів лікування хворих з переломами діафізу стегнової кістки методом антеградного інтрамедулярного блокуючого остеосинтезу на предмет вибору точки введення стрижня, напрямку розсвердлення кістковомозокової порожнини, та наявних кутових зміщень осі стегна.

Матеріали та методи. Дослідження було виконане в Одеському національному медичному університеті на базі травматолого-ортопедичного відділення КНП «ООКЛ»ООР». Оперативні втручання були виконані особисто авторами, та іншими хірургами, співробітниками лікарні. У проекті брали участь 51 хворий з діафізарними переломами стегнової кістки, яких було оперовано за допомогою антеградного інтрамедулярного остеосинтезу на протязі 2022-2023 років. Для аналізу результатів були обрані післяопераційні рентгенограми оперованого стегна у двох площинах, та данні

операційного журналу стосовно виконання етапів оперативного втручання. Вік хворих складав 27–58 років, жінок 19, чоловіків 33. Всіх пацієнтів було розділено на дві підгрупи, підгрупа А – де були встановлені прямі центромедулярні стержні 27 хворих, та підгрупа Б – 24 випадки де були встановлені вигнуті під кутом 7° в проксимальній частині цефаломедулярні стержні.

Результати дослідження та їх обговорення. За наявною інформацією ми спостерігали досить високу частоту утворення варусного зміщення уламків стегна у поєднанні із невірно обраною точкою введення стрижня, та тому напрямку, в якому відбулося відкриття кістковомозкової порожнини проксимального уламку стегнової кістки. (див. табл. 1 та 2).

Таблиця 1

Кутове зміщення осі стегна пов'язане із невірно обраною точкою та напрямком введення центромедулярного стержня

Центромедулярний стрижень (27 випадків)	Кількість випадків утворення варусного зміщення уламків		
	0°-добре	1–5°-задовільно	≥5° незадовільно
Точка входу –fossa piriformis	15 випадків – 53.57%	4 випадки – 14.29%	3 випадки – 10.71%
Точка входу – верхівка великого вертлюга або інша.	0 випадків – 0%	2 випадки – 7.14%	3 випадки – 10.71%

Таблиця 2

Кутове зміщення осі стегна пов'язане із невірно обраною точкою та напрямком введення цефаломедулярного стержня

Цефаломедулярний стрижень (24 випадки)	Кількість випадків утворення варусного зміщення уламків		
	0°-добре	1–5°-задовільно	≥5° незадовільно
Точка входу – верхівка великого вертлюга	16 випадків – 66.67%	2 випадки – 8.33%	2 випадки – 8.33%
Точка входу – fossa piriformis або інша.	0 випадків – 0%	2 випадки – 8.33%	2 випадки – 8.33%



Рис. 1. Цефаломедулярний стрижень встановлений з ділянки fossa piriformis, та утворенням варусного викривлення осі стегна

Збільшення частоти незадовільних результатів спостерігалося в групах, де було невірно обрану точку входу інтрамедулярного стержня та відкриття кістковомозкової порожнини не за вісью проксимального

уламка (малюнок 1). Аналізуючи записи в історії хвороби в переважній більшості ми не бачили інформації, яка б відображала саме цей етап оперативного втручання. Найбільша частота незадовільних результатів спостерігалася під час спроб встановлення прямого центромедулярного стрижня з ділянки верхівки великого вертлюга, в одному випадку спостерігалось утворення ятрогенного перелома медіального кортикального шару проксимального відділу стегнової кістки, пов'язане із невірно обраною точкою входу та напрямком проведення стержня.

Висновки. Обговорюючи результати аналізу рентгенограм після оперативного втручання з приводу інтрамедулярного остеосинтезу діяфізу стегнової кістки блокуючим стрижнем, ми прийшли до висновку, що fossa piriformis стегнової кістки є оптимальною точкою введення для центромедулярних стрижнів та верхівка великого вертлюга для цефаломедулярних. Також критичне значення має напрямок, в якому відбувається відкриття кістковомозкової порожнини стегнової кістки. Проте, кутове викривлення осі стегна на низці випадків свідчить, що ці принципи не завжди приймаються до уваги оперуючими хірургами. Ми не можемо проаналізувати причини, які призвели до невірного розташування стрижнів у проксимальному уламку стегнової кістки з подальшим варусним викривленням осі стегна, але вважаємо, що це відбулося завдяки недооцінці важливості вибору точки входу та напрямку відкриття інтрамедулярної порожнини стегнової кістки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kempf I, Grosse A, Beck G. Closed locked intramedullary nailing. J Bone Joint Surg Am. 1985;67(5):709-20.
2. Hussain N, Hussain FN, Sermer C, Kamdar H, Schemitsch EH, Sternheim A, Kuzyk P. Antegrade versus retrograde nailing techniques and trochanteric versus piriformis intramedullary nailing entry points for femoral shaft fractures: a systematic review and meta-analysis. Can J Surg. 2017 Feb;60(1):19-29. doi: 10.1503/cjs.000616. PMID: 28234586; PMCID: PMC5373739.
3. Kumar P, Neradi D, Kansal R, Aggarwal S, Kumar V, Dhillon MS. Greater trochanteric versus piriformis fossa entry nails for femur shaft fractures: Resolving the controversy. Injury. 2019 Oct;50(10):1715-1724. doi: 10.1016/j.injury.2019.07.011. Epub 2019 Jul 14. PMID: 31358301.
4. Sheth U, Gohal C, Chahal J, Nauth A, Dwyer T. Comparing Entry Points for Antegrade Nailing of Femoral Shaft Fractures. Orthopedics. 2016 Jan-Feb;39(1):e43-50. doi: 10.3928/01477447-20151218-09. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26709564.
5. Robles AS, Najdawi JJ, Wang J, Rockov ZA, Parikh HB, Little MTM, Marecek GS. Optimizing the Entry Point for Reconstruction Nailing of the Femur. J Am Acad Orthop Surg. 2023 May 18. doi: 10.5435/JAAOS-D-22-00778. Epub ahead of print. PMID: 37205875.
6. Erçakmak Güneş B, Ilgaz HB, Çiledağ N, Özsoy H, Hayran M, Demiryürek D. Estimating the optimal entry point of the antegrade femoral nailing: Previous and novel morphometric measurements. Acta Orthop Traumatol Turc. 2022 Mar;56(2):81-87. doi: 10.5152/j.aott.2022.21107. PMID: 35416157; PMCID: PMC9612660.
7. Wang JH, Chuang HC, Su WR, Chang WL, Kuan FC, Hong CK, Hsu KL. The characteristics and influence of iatrogenic fracture comminution following antegrade interlocking nailing for simple femoral shaft fractures, a retrospective cohort study. BMC Musculoskelet Disord. 2022 May 14;23(1):456. doi: 10.1186/s12891-022-05418-2. PMID: 35568932; PMCID: PMC9107635.
8. Shieh AK, Bravin DA, Shelton TJ, Garcia-Nolen TC, Lee MA, Eastman JG. A Biomechanical Comparison of Trochanteric Versus Piriformis Reconstruction Nails for Femoral Neck Fracture Prophylaxis. J Orthop Trauma. 2021 Aug 1;35(8):e293-e297. doi: 10.1097/BOT.0000000000002023. PMID: 33252444.

*Надійшла до редакції 10.12.2022 р.
Прийнята до друку 23.12.2022 р.*

УДК 616.36-002.2-08:612.017
DOI 10.32782/2226-2008-2022-3-9

K. M. Usychenko

FEATURES OF ALLELIC POLYMORPHISM OF CYTOKINE GENES IL-10, IL-4, TNFA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.36-002.2-08:612.017

K. M. Usychenko

FEATURES OF ALLELIC POLYMORPHISM OF CYTOKINE GENES IL-10, IL-4, TNFA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

In the world approximately 250 million people are recognized as chronic carriers of HBV surface antigen (HBsAg) with a large regional variation in the level of endemicity of HBsAg positive patients from 2 to 8%. All patients with chronic HBV infection have an increased risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, depending on the host's response to infection and viral factors. Studies of interrelationship between polymorphisms of cytokine genes and variants of chronic hepatitis B are not numerous, often, are estimated in one group with chronic hepatitis C.

The method of this study was the equalization of the frequency of polymorphisms of the genes *IL-10* (*rs1800896*), *IL-4* (*rs2243250*) and *TNF α* (*rs1800620*) in healthy individuals and patients with chronic hepatitis B, which are residents of the Odessa region.

Polymorphism of genes in cytokines investigated by PCR. The stage of liver fibrosis was determined by the results of the non-invasive FibroScan method. The frequencies of alleles and genotypes in the groups were compared according to Pearson's chi-squared test with Yates' correction for continuity with the number of freedom steps being 1.

There are different frequencies of the *IL-4*(*rs2243250*) and *IL-10* (*rs1800896*) gene alleles in groups of healthy persons and patients with chronic hepatitis B. According to the established stage of liver fibrosis, the presence of the CC *IL-4*(*rs2243250*) allele is more resistant to hepatitis B, lower heterozygous CT of the *IL-4*(*rs2243250*) gene ($p < 0.05$). Also, heterozygous carriers of the GA *IL-10*(*rs1800896*) allele are more susceptible to chronic hepatitis B compared with the mutant AA *IL-10*(*rs1800896*) allele.

Identification of frequencies of gene's polymorphism in groups of healthy persons and patients with chronic hepatitis B can serve as one of the genetic criteria for the progression of hepatitis B.

Key words: chronic hepatitis B, cytokine gene polymorphism, liver fibrosis.

УДК 616.36-002.2-08:612.017

К. М. Усиченко

ОСОБЛИВОСТІ АЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ЦИТОКІНІВ IL-10, IL-4, TNFα У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У світі приблизно 250 мільйонів осіб є хронічними носіями поверхневого антигену HBV (HBsAg) з великою регіональною варіацією мільйонів ендемічних рівнів HBsAg позитивних пацієнтів від 2 до 8%. Усі пацієнти з хронічною HBV-інфекцією мають підвищений ризик виникнення цирозу печені та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), залежно від відповіді організму господаря на інфекцію та вірусні фактори.

Метою даного дослідження було порівняння частоти поліморфізмів генів *IL-10* (*rs1800896*), *IL-4* (*rs2243250*) та *TNF α* (*rs1800620*) у здорових осіб і хворих на ХГВ. Поліморфізм генів цитокінів вивчався шляхом ПЛР. Ступінь фіброзу печінки встановлювався за результатами неінвазивного методу FibroScan. Було виявлено суттєві відмінності частот поліморфізму зазначених генів у групах здорових та хворих на ХГВ, що може надалі служити одним із генетичних критеріїв прогресування гепатиту В.

Ключові слова: хронічний гепатит В, поліморфізм генів цитокінів, фіброз печінки.

Introduction. Infection caused by the hepatitis B virus (HBV infection) is a global public problem with changing epidemiological data that occurs as a result of the influence of several factors, including measures that are carried out in connection with vaccinations, as well as population migration.

Approximately 250 million people are recognized as chronic carriers of HBV surface antigen (HBsAg) with a large regional variation in the level of endemicity of HBsAg positive patients from 2 to 8%. There is a tendency to decrease the level of HBV prevalence in several countries with high endemicity due to the improvement of socioeconomic status, vaccination programs and, possibly, effective antiviral treatment. Currently, in some European

countries, the prevalence of HBV infection has increased due to population migration. Even with the help of universal vaccination programs, it is impossible to significantly prevent cases of acute HBV infection, especially in high-risk groups. All patients with chronic HBV infection have an increased risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, depending on the host's response to infection and viral factors [1; 2].

Despite some progress in the study of the pathogenesis of chronic viral hepatitis, the causes of long-term persistence of viruses in the body have not been fully studied, and many details of the mechanism for the formation of chronic hepatitis and its further progression to cirrhosis are still not known. It is known that liver damage in CHB is immune-mediated, since the hepatitis B virus does not have a direct cytopathic effect. The persistence of HBV is associ-

ated with the inability of virus-specific cytotoxic lymphocytes to remove viruses from the body, which leads to a chronic necroinflammatory reaction in the liver, and later to the development of cirrhosis and hepatocarcinoma [3; 4].

In chronic hepatitis B, the mechanisms of the immunological response largely determine the course and outcome of the disease. Data have been obtained on the possible involvement of NK cells when activated by cytokines in the process of cell damage and exacerbation of chronic hepatitis B. It has now been proven that the development of hepatocarcinoma in CHB patients is possible even at the stage of chronic hepatitis, before the formation of liver cirrhosis [5; 6].

Recent studies have shown that an imbalance in the secretion of immunoregulatory cytokines and the regulation of cytokine-mediated cooperation, proliferation and differentiation of cells may be due to a complex of genes that determine the level of production of Th1 or Th2 type cytokines [7].

It has been established that the level of production of cytokines and their antagonists, the expression of receptors for various cytokines is determined by the set of allelic variants of cytokine genes inherited by the individual and their receptors.

However, studies on the relationship between polymorphisms of cytokine genes and the course of chronic hepatitis B are few and often evaluated in the same group with chronic hepatitis C [8].

In this regard, it seems relevant to evaluate the significance of the allelic polymorphism of the *IL-10 (rs1800896)*, *IL-4 (rs2243250)* and *TNF α (rs1800620)* genes in an ethnically homogeneous group of patients with chronic hepatitis B living in the Odessa region.

The aim of the study – determination of the frequency of occurrence of polymorphisms of the *IL-4(rs2243250)*, *IL-10(rs1800896)*, *TNF α (rs1800620)* genes in patients with chronic hepatitis B compared with healthy individuals living in the Odessa region, to improve the quality of hepatitis B diagnosis according to the obtained genetic criteria.

Materials and methods

We examined 82 patients with chronic hepatitis B aged 18 to 54 years. All examined patients were under dispensary observation in the hepatological center of the Odessa Municipal Infectious Hospital. The patients are residents of the Odessa region, the study group was dominated by men (70%). The duration of the disease was no more than 10 years.

The control group consisted of 30 practically healthy persons, the average age of which was 32±1.05 years. The number of women and men was the same (15 people each).

All patients included in the study were given free and informed consent. The methodology of this investigation is in accordance with the requirements of the Committee on

Bioethics of the Odesa National Medical University (protocol 179 of 19.11.2010).

The confirmation of diagnosis of chronic hepatitis B based on the following biochemical parameters (increased AST and ALT activity, bilirubin concentration and the predominance of its direct fraction), serological markers (determination of HBsAg, HBeAg, aHBe, as well as HBV DNA) were studied.

Molecular genetic studies included the determination of polymorphic variants of the *IL-4(rs2243250)*, *IL-10(rs1800896)*, *TNF α (rs1800620)* genes. Polymorphism was studied by amplification of the corresponding regions of the genome by PCR. The structure of the primers used and the parameters of temperature cycles described in the literature and the genomic database. The studies were carried out on the basis of the German Diagnostic Center. St. Paul (Odesa).

The severity of the fibrotic process in the liver was determined by the METAVIR scale using the non-invasive FibroScan test. FibroScan is a non-invasive method for assessing the degree of liver fibrosis, which is implemented using a special apparatus. The FibroScan liver examination is based on the measurement of liver elasticity. The ultrasonic sensor of the instrument generates medium amplitude and low frequency oscillations. These vibrations pass through the skin, subcutaneous tissues and create in the liver.

The distribution of genotypes for the studied polymorphic loci was checked using Pearson's χ^2 test. Allele and genotype frequencies in the groups were compared using Pearson's chi-squared test with Yates' correction for continuity with degrees of freedom equal to 1. Allele frequencies were calculated according to the Hardy-Weinberg law.

Research results and discussion

Considering that immune mechanisms play a significant role in the pathogenesis of chronic viral hepatitis, the regulation of which is determined by the balance of cytokines, it seems important to assess the frequency of occurrence of allelic variants of cytokine genes among healthy individuals and patients with chronic hepatitis B in an ethnically homogeneous group of the Odessa region.

Significant differences were found in the control and study groups of patients during studying the occurrence of allelic polymorphisms of *IL-10 (rs1800896)*, *IL-4 (rs2243250)* and *TNF α (rs1800620)*. (Table 2, 3, 4).

The study of the polymorphic region of *IL-4 (rs2243250)* revealed the predominance of the homozygotes *CC IL-4 (rs2243250)* in the group both of patients with hepatitis B and in the control group, which amounted to 60,98% and 86,6%, respectively. In addition, in the group of patients with chronic hepatitis B, there was a significant predominance of the heterozy-

Table 1

Characteristics of the studied polymorphisms

Gene	polymorphism	primer name	nucleotide sequence
IL-4	C589T	rs2243250	5'-TAAACTTGGGAGAACATGGT-3'
IL-10	G1082A	rs1800896	5'-CCT ATC CCT ACT TCC CCT-3'
TNF α	G308A	rs1800620	5'-AGG CAA TAG GTT TTG AGG GC-3'

Table 2

Polymorphism frequency of *IL-4* (rs2243250) in the control and study groups

genotype /allele	control group (n=30)	frequency (%)	patients with hepatitis B (n=82)	frequency (%)	χ^2	significance level
CC	26	86,6	50	60,98	5,65	p<0.05
CT	2	6,7	32	39,02	9,59	p<0.01
TT	2	6,7	-	-		

Table 3

Polymorphism frequency of *IL-10* (rs1800896) in the control and study groups

genotype/ allele	control group (n=30)	frequency (%)	patients with hepatitis B (n=82)	frequency (%)	χ^2	significance level
GG	14	46,66	26	31,7	1,645	p > 0,02
GA	8	26,67	50	60,0	8,197	p < 0,005
AA	8	26,67	6	7,3	4,954	p < 0,05

Table 4

Polymorphism frequency of *TNF- α* (rs1800620) in the control and study group

genotype /allele	control group (n=30)	frequency (%)	patients with hepatitis B (n=82)	frequency (%)	χ^2	significance level
GG	27	90,0	70	85,37	0,336	p > 0,05
GA	2	6,7	12	14,63	1,1	p > 0,05
AA	1	3,3	-	-		

gous allele *CT IL-4* (rs2243250) in comparison with the control group. In the study group of patients with chronic hepatitis B, homozygous *TT IL-4* (rs2243250) variant (mutation) was not detected, while in the control group this genotype variant was found in 6% of people. The frequency allele C was 0.9 in the control group, and 0.8 in the group of patients with chronic hepatitis B. The frequency T allele was 0.1 and 0.2, respectively.

Thus, we can assume a probable relationship between the homozygous allele and a certain resistance to the hepatitis B virus, as well as the heterozygous variant *CT IL-4* (rs2243250) and increased susceptibility to the hepatitis B virus (p<0,05).

In the study of *polymorphism IL-10* (rs1800896) in patients with chronic hepatitis B, there was a significantly greater variability of the genotype than in people of the control group. In particular, the homozygous genotype *GG IL-10* (rs1800896) in patients with chronic hepatitis B was much less common (31,7%) than in healthy individuals (46,66%). In the study group, the heterozygous variant *GA IL-10* (rs1800896) prevailed (60%), while in the control group its occurrence was low (26,67%). The frequency of occurrence of the mutant variant of the genotype *AA IL-10* (rs1800896) in the control and study groups had no significant difference (26,67% and 7,3% respectively). The difference in the frequency of occurrence of *GA IL-10* (rs1800896) and *AA GG IL-10* (rs1800896) genotypes in the study and control groups is significant (p>0.05). The frequency allele G was 0.53 in the control group, and 0.62 in the group of patients with chronic hepatitis B. The frequency allele A was 0.47 and 0.38, respectively.

The study of the polymorphic region *TNF- α* (rs1800620) revealed the predominance of the homozygous variant *GG*

TNF- α (rs1800620) in the both group of patients with hepatitis B and in the control group, which amounted to 90% and 85,37%, respectively. However, in the group of patients with chronic hepatitis B, there was some predominance of the heterozygous allele *GA TNF- α* (rs1800620) in comparison with the control group. In the study group of patients with chronic hepatitis B homozygous variant *TT TNF- α* (rs1800620) (mutation) was not detected; in the control group, this variant of the genotype was found only in one person (3,3%). There was no statistically significant difference between the indicators.

The frequency allele G was 0.93 in the control group, and 0.89 in the group of patients with chronic hepatitis B. Allele frequency A was 0.07 and 0.11, respectively.

During the study, all patients were divided into 3 groups: absent or minimal fibrosis (F0-F1), moderate fibrosis (F2) and severe fibrosis of the liver (F3).

In the group of patients with chronic hepatitis B, the distribution of patients by the degree of fibrosis was as follows: the minimum degree of liver fibrosis (F0-F1) was detected in (41%) patients, moderate degree (F2) – in (34%) patients, distinct fibrosis (F3) – in (25%).

In patients with homozygous *CC IL-4*(rs2243250) genotype, there is a predominance of a minimal degree of fibrosis or its absence compared with patients who have a heterozygous *CT IL-4*(rs2243250) genotype.

In patients with homozygous variants of *GG IL-10* (rs1800896) and *AA IL-10* (rs1800896), there is a predominance of the minimum degree of fibrosis in comparison with patients who have a heterozygous variant of *GA IL-10* (rs1800896).

Conclusions. In an ethnically homogeneous group of residents of the Odesa region, differences were found between patients with chronic hepatitis B and healthy

individuals in terms of the allele frequencies of the *IL-4(rs2243250)* and *IL-10(rs1800896)* genes.

On the basis of the differences of the frequency of definite genotypes in patients with chronic hepatitis B and healthy persons ($p < 0.05$), it is possible to assume a higher risk of developing the chronic form of hepatitis B in carriers of heterozygotes *CT IL-4(rs2243250)* than in carriers of homozygotes *CC IL-4(rs2243250)*.

On the basis of the differences of the frequency of definite genotypes in patients with chronic hepatitis B and healthy persons ($p < 0.05$), it is possible to assume a higher risk of developing the chronic form of hepatitis B in carriers

of heterozygotes *GA IL-10(rs1800896)* than in carriers of homozygotes *AA IL-10(rs1800896)*.

Thus, the obtained results indicate significant differences in *IL-4(rs2243250)* and *IL-10(rs1800896)* gene polymorphisms in patients with chronic hepatitis B and healthy individuals are marked. Determination of the genetic profile in such patients can be an important additional factor in the comprehensive assessment of the risk of developing chronic hepatitis B. The study of the relationship between genetic criterias and the speed of development of the chronic inflammatory process in the liver tissue will be the subject of further research.

REFERENCES

1. Tsentr hromadskoho zdorovia MOZ Ukrainy. Zvit za rezultatamy likuvannya virusnykh hepatytiv u 2020 rotsi. URL: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/A4_zvit_gepatit1021_online_zamina.pdf.
2. European association for study of the liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatology*. 2017. Vol. 67. P. 370–398.
3. Koumbi L, Karayiannis . The epigenetic control of hepatitis B virus modulates the outcome of infection. *Front Microbiol*. 2016; 6: 1491. doi: 10.3389/fmicb.2015.01491.
4. Jain S, Chang T, Chen S. [et al.] Comprehensive DNA methylation analysiURL:s of hepatitis B virus genome in infected liver tissues. *Sci Rep* 5. 2015; 10478. URL: <https://doi.org/10.1038/srep10478>.
5. Afify S, Hassan G, Osman A. [et al.] Metastasis of Cancer Stem Cells Developed in the Microenvironment of Hepatocellular Carcinoma. *Bioengineering (Basel)*. 2019; 6 (3): E73.
6. Calès P, Boursier J, Oberti F [et al.]. A 176 single blood test adjusted for different liver fibrosis targets improves fibrosis staging and especially cirrhosis diagnosis. *Hepatol Commun*. 2018; 2(4): 455–466.
7. Keating S, Heitman J D, Wu S. [et al.] Cytokine and Chemokine Responses in the Acute Phase of Hepatitis B Virus Replication in Naive and Previously Vaccinated Blood and Plasma Donors *J. Infect. Dis*. 2014; 209(6): 845–54. doi: 10.1093/infdis/jit563.
8. Karsdal M A Collagen biology and non-invasive biomarkers of liver fibrosis. *Liver Int*. 2020; 40: 736–750. URL: <https://doi.org/10.1111/liv.14390>.

Надійшла до редакції 03.12.2022 р.

Прийнята до друку 14.12.2022 р.

Електронна адреса для листування kateryna.usychenko@onmedu.edu.ua

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616.9-084:546.134

DOI 10.32782/2226-2008-2022-3-10

В. В. Бабієнко¹, А. В. Мокієнко¹, Є. Л. Михальчук¹, П. М. Матюшенко¹,
О. Б. Квасницька², В. О. Кирилюк¹

ЯКІСТЬ ПИТНОЇ ВОДИ ТА НОЗОКОМІАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ: СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ШЛЯХИ ЇЇ ВИРІШЕННЯ

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

УДК 616.9-084:546.134

В. В. Бабієнко¹, А. В. Мокієнко¹, Є. Л. Михальчук¹, П. М. Матюшенко¹, О. Б. Квасницька², В. О. Кирилюк¹

ЯКІСТЬ ПИТНОЇ ВОДИ ТА НОЗОКОМІАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ: СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ШЛЯХИ ЇЇ ВИРІШЕННЯ

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Мета роботи полягала в оцінці актуальності додаткового знезараження води в лікарнях як одного з шляхів профілактики нозокоміальних інфекцій.

Аналіз даних літератури дозволив підтвердити взаємозв'язок між контамінацією водними хвороботворними мікроорганізмами і нозокоміальними інфекціями і обґрунтувати важливий невикористаний потенціал щодо зменшення ризику виникнення небезпечних патологій шляхом профілактичних заходів. Всебічна мультибар'єрна стратегія протидії і контролю якості питної води дозволить забезпечити безпеку пацієнтів і позитивний економічний ефект.

Ключові слова: нозокоміальні інфекції, знезараження води, профілактика.

UDC 616.9-084:546.134

V. V. Babienko¹, A. V. Mokienko¹, E. L. Mikhalchuck¹, P. M. Matushenko¹, O. B. Kvasnitska², V. O. Kiriluk¹

THE QUALITY OF WATER AND NOSOCOMIAL INFECTION: THE STATE OF PROBLEM AND WAYS OF ITS DECISION

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine²Bukovynskiy State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Problem statement. Epidemiological value the risk factors for nosocomial infections has shown a close connection between microbial contamination of drinking water and the emergence of these infectious nosoforms. In this chain, it is necessary to further disinfect the water supply to the hospital.

Task statement. The goal has based by evaluating actuality extra disinfection the water in the Hospitals like one of the additional way in prevention nosocomial infection.

Materials and methods of research. Bibliometric, analytical.

Presenting main material. The analysis of the literature data shows that strategies for control and prevention of contamination with pathogens in hospital's water supply systems should be based on an integrated approach, which provides the following. It is necessary to create a new strategy in educational programs for all water supply specialists. Hospital water should be regarded as an important reservoir of infection. Prevention of formation and development of biofilms in water supply systems is the basis for preventing water contamination by pathogenic microorganisms. Strategies to combat the formation of biofilms should include careful implementation of all procedures. Chlorine dioxide is more effective than just chlorine in removing existing and counteracting the formation of new biofilms. Microbiological quality control the hospital's water and water supply system is a key procedure, as it provides information on the state of water pollution by various aquatic pathogens and to assess the effectiveness of control measures.

Conclusions. The presence of an association between waterborne pathogens and nosocomial infections suggests the need to additional water disinfection in hospitals.

Key words: nosocomial infections, water disinfection, prevention.

Постановка проблеми. Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги (ІПНМД) (внутрішньо-лікарняні, госпітальні, нозокоміальні), є однією з глобальних світових проблем. Захворюваність на ІПНМД значною мірою показує якість надання медичної допомоги населенню та є важливою соціально-економічною характеристикою розвитку сучасного суспільства. У специфічних умовах функціонування системи закладів охорони

здоров'я (ЗОЗ) рівень інфекційної захворюваності визначають своєчасні та адекватні профілактичні та протиепідемічні заходи [1, 2].

У загальному напрямку європейської освітньої програми профілактики та контролю інфекцій виділено три головні модулі – клінічна мікробіологія, інфекційні захворювання та лікарняна гігієна. Гігієна як наука про вплив на здоров'я людини різних факторів навколишнього середовища вже за своїм визначенням включає мікробіологічні фактори та методи обмеження

поширення інфекційних хвороб. Присутні у зовнішньому середовищі патогенні мікроорганізми створюють загрозу поширення інфекцій, оскільки можуть тривалий час зберігатися та розмножуватися у зовнішньому середовищі, протягом довгого часу зберігаючи властивості інфекційного патогену (вірулентність, інвазивність). З цього випливає, що охорона здоров'я людей – це насамперед запобігання виникненню та поширенню інфекційних хвороб шляхом впливу на епідемічний процес, характерний для кожної групи інфекцій [1, 3].

Нині госпітальні (нозокоміальні) інфекції (NIs) вважають від 5 до 15% госпіталізованих хворих і можуть бути причиною ускладнень у 25–33% пацієнтів, що знаходяться на підключенні до систем життєзабезпечення (ICUS). Найбільш загальні причини – пневмонія, пов'язана з примусовою вентиляцією, внутрішньочеревні інфекції після травми або операцій і бактеріємія, джерелом якої можуть бути внутрішньосудинні пристрої.

Згідно з даними Інституту медицини у Вашингтоні, в Сполучених Штатах внутрішньолікарняні інфекції є причиною 44 000–98 000 летальних випадків щорічно, що у вартісному вираженні складає 17–29 мільярдів доларів [4].

Епідеміологічна оцінка чинників ризику цих інфекційних нозоформ показала тісний взаємозв'язок мікробної контамінації питної води і нозокоміальними інфекціями [5, 6]. Встановлено, що тільки госпітальні пневмонії, викликані контамінацією води *Pseudomonas aeruginosa*, є причиною 1400 випадків смерті щорічно. Слід звернути увагу, що незважаючи на доступність ефективних заходів контролю, відсутні рекомендації для попередження цих інфекцій і стандарти якості води для лікарень. У зв'язку з цим визнано необхідним додаткове знезараження води, що подається в лікарні [7, 8].

Постановка завдання. Мета роботи полягала в оцінці актуальності додаткового знезараження питної води, що подається у водопровідну систему лікарень, як одного з шляхів профілактики нозокоміальних інфекцій.

Матеріали і методи дослідження. Бібліометричні, аналітичні.

Виклад основного матеріалу. Аналіз даних літератури свідчить, що стратегії контролю та профілактики контамінації водними хвороботворними організмами в системах водопостачання лікарень мають ґрунтуватися на комплексному підході, який представлено наступним чином [5, 7–11].

1. Оскільки асоціація між водними хвороботворними мікроорганізмами і NIs є відносно новою галуззю знань, слід створити нову стратегію освітніх програм для усіх фахівців з водопостачання та будівництва лікарняних закладів.

2. Клініцисти, госпітальні епідеміологи, фахівці з інфекційного контролю, менеджери оцінки ризику, інженери і інші професіонали установ охорони здоров'я повинні мати уяву про ризики, що пов'язані з використанням питної води у лікувальних закладах, яка може бути резервуаром збудників інфекційних хвороб.

3. Повну ефективність протидії можливої контамінації водними хвороботворними мікроорганізмами систем водопостачання лікарень слід розцінювати як недосяжну. Проте, цей ризик може бути мінімізований шляхом дезінфекції і фільтрації.

4. Відомо, що на поверхні нового трубопроводу в системі водорозподілу можуть наколюватись *Ps. Aeruginosa* та питна вода може стати фактором передачі цього збудника, тому, після їх монтажу *Ps. aeruginosa* не може бути виявлена у питній воді (0 КУО/100 мл води).

5. Необхідно отримати більш повну інформацію про контамінацію поверхневих джерел водопостачання такими мікроорганізмами як: гриби і грамнегативні бактерії.

6. У деяких країнах Європейського Союзу (ЄС) – Нідерланди, Німеччина – для дезінфекції води в системах водорозподілу не використовують хлорвмісні дезінфектанти. Тому, існує потреба дослідження ефективності різних методів обробки води, зокрема діоксидом хлору [12], відносно ризику контамінації водними хвороботворними мікроорганізмами питної води, що використовується в установах охорони здоров'я.

7. При плануванні і будівництві системи водопостачання для установ охорони здоров'я принципово важливою є профілактика утворення і розвитку біоплівки [13]. Це може бути досягнуто шляхом своєчасного осушення водних ліній, які не експлуатуються, і попередження застою води в системі водорозподілу.

8. Впровадження методів дезінфекції – мідної/срібної іонізації питної води, застосування діоксиду хлору, хлорування і УФО, може запобігти формуванню біоплівок, але повна відсутність їх формування можлива тільки у тому випадку, якщо дезінфекція води своєчасно проводиться з моменту введення системи водопостачання в експлуатацію.

9. При формуванні біоплівок в системі водопостачання лікарень процес їх контролю надзвичайно ускладнений.

10. УФО неефективне по відношенню до біоплівок, що вже сформувалися в системі водопостачання лікарень.

11. Експериментальні дані показують можливість усунення бактерій у біоплівках безперервним введенням хлору або діоксиду хлору тривалий час (60–170 днів). Проте, вірогідність повного усунення біоплівки з системи водопостачання надзвичайно низька.

12. Стратегії протидії формування біоплівок повинні передбачати ретельне виконання усіх процедур.

13. Діоксид хлору ефективніший за хлорування при видаленні існуючих і протидії формування нових біоплівок [12, 13].

14. Монохлорамін запропонований, як альтернативний засіб дезінфекції в США. Проте в деяких країнах ЄС (Німеччина) із міркувань щодо токсичності цього засобу його не використовують. Важливим стратегічним кроком є контроль наявності водних хвороботворних організмів в системі водопостачання, оскільки в цьому випадку буде неможливо деконтамінувати воду.

15. Слід приділити увагу можливому забрудненню води у вихідній системі питної води у палатах пацієн-

тив. Контактні пристрої в лікарнях слід ідентифікувати як можливі джерела *Ps. aeruginosa* і *Legionella spp.* Цією ситуацією необхідно управляти шляхом застосування технічних процедур для зменшення і/або усунення забруднення.

16. Використання стерильної води для пацієнтів з груп ризику має деякі обмеження, особливо для пацієнтів при митті в душі. Бутильована вода набагато дорожча, ніж фільтрована. Тому впровадження фільтрів на крани і душі слід розглядати як засіб вибору для таких пацієнтів.

17. Застосування фільтрів-насадок на крани і душі є частиною програми контролю і протидії інфекцій, викликаних *Legionella* і *Ps. aeruginosa*.

18. Мікробіологічний контроль якості води і системи водопостачання лікарні є ключовою процедурою, оскільки дозволяє отримати інформацію про стан забруднення води різними водними хвороботворними мікроорганізмами і оцінити ефективність застосованих заходів контролю.

19. У разі забруднення системи *Legionella* або *Ps. aeruginosa* клініцисти мають бути негайно інформовані про ризик інфікування. У Німеччині і Франції мікробіологічний контроль систем водопостачання лікарень є інтегрованою частиною програми контролю інфекції.

20. Спостереження за інфекціями, викликаними *Legionella*, *Ps. aeruginosa* та іншими водними хвороботворними мікроорганізмами, є надзвичайно важливим. При високому рівні контамінації або збільшенні кількості цих мікроорганізмів систему водопостачання слід розглядати як резервуар інфекції, що вимагає введення відповідних заходів контролю. Сучасні літературні джерела підкреслюють внесок питної води незадовільної якості у розвиток NIs, тому потрібні подальші дослідження забруднення води найпростішими, грибами, бактеріями.

Висновки:

1. Знання, накопичені останніми роками, підтверджують тісний зв'язок між контамінацією водними хвороботворними мікроорганізмами питної води, що подається до лікувальних установ і NIs. Це свідчить про невикористаний потенціал зменшення частоти NIs шляхом застосування заходів водопідготовки. Всебічна мультибар'ерна стратегія протидії і контролю дозволить забезпечити безпеку пацієнтів і позитивний економічний ефект.

2. Зважаючи на обмеженість вітчизняних даних літератури щодо проблеми якості питної води, що подається до лікувальних закладів: «вода лікарень – нозокоміальні інфекції» слід визнати необхідним проведення відповідних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Problematic issues of infection control in Ukraine. N.S. Morozova et al. *Actual problem of transport medicine*. 2022; №1: P. 19–23. (In Ukrainian).
2. Core components for infection prevention and control programmes. WHO; 2009. 42p.
3. The EUCIC Infection Prevention and Control Certificate 2022; 2024. European Training Programme (https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCIC/EUCIC-Training_programme_december_2021_NMHH_V15.pdf)
4. Prevention of nosocomial infections. Hygienic, epidemiological and microbiological aspects. Ed. S.I. Garcaviy, A.A. Shevchenko. Odessa. Press courier; 2015. 238 p. (In Ukrainian).
5. Anaissie EJ, Penzak SR, Dignani MC. The Hospital Water Supply as a Source of Nosocomial Infections. A Plea for Action. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1483–1492.
6. Mokienko AV, Pushkina VA, Gozhenko AI. Biofilms and infections: to assess the relationship. *Scientific Journal of the Ministry of Health of Ukraine*. 2014; 1(5): 129-136. (In Ukrainian)
7. Exner M. et al. Prevention and control of health care - associated waterborne infections in health care facilities. *Am. J. Infect. Control*. 2005; 33: 26–40.
8. Trautmann M. et al. *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into transmission pathways between hospital water and patients. *Filtration*. 2004; 1 Suppl.: 63–70.
9. Cline S. et al. An outbreak of bacteremias associated with *Mycobacterium mucogenicum* in a hospital water supply. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2004; 25:1042-1049.
10. Conger N. et al. *Mycobacterium simiae* outbreak associated with a hospital water supply. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2004;25:1050-1055.
11. Hall J, Hodgson G, Kerr K. Provision of safe water for immunocompromised patients in hospital. *J. Hosp. Infect.* 2004; 58: 155–158.
12. Mokienko AV Chlorine dioxide: application in water treatment technologies. 2nd ed. rework and additional Odessa: "Phoenix", 2021. 336 p.
13. Biofilms of hospital ecosystems: the state of the problem and modern approaches to its solution. Ed. A.V. Mokienko, V.A. Pushkina, A.I. Gozhenko. Odessa. Interservice. 2014. 578 p.

Надійшла до редакції 07.12.2022 р.

Прийнята до друку 16.12. 2022 р.

Електронна адреса для листування v_babienko@ukr.net

Т. В. Чабан, В. М. Бочаров, С. М. Солтик

ПОРУШЕННЯ СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА COVID-19 ІЗ СУПУТНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 578.834.11:612.24-005.6:616.379-008.64:616-005.1-08

Т. В. Чабан, В. М. Бочаров, С. М. Солтик

ПОРУШЕННЯ СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА COVID-19 ІЗ СУПУТНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Епідемія COVID-19, викликана новим коронавірусом, характеризується важким перебігом у пацієнтів, залучених в іншу, неінфекційну епідемію – цукровий діабет (ЦД), що вже багато років набирає темп. Сьогодні, за даними Міжнародної діабетичної федерації, у світі налічується 463 мільйони хворих на ЦД. Тяжкість епідемії COVID-19 значною мірою пояснюється частим поєднанням двох цих патологій. На підставі накопичених знань з попередніх епідемій грипу і вже наявних за поточною можна стверджувати, що ЦД та ожиріння є предикторами тяжкого перебігу COVID-19 та смерті. З іншого боку, SARS-CoV-2 може посилювати течію ЦД, викликаючи значний дисбаланс компонентів системи судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу з розвитком порушень, які характеризуються активацією системи згортання крові. У статті обговорено механізми взаємозв'язку між коронавірусною інфекцією та ЦД, позначено наслідки їх взаємного впливу. Тяжкість захворювання визначає тактику лікування та вибір цукрознижувальної терапії.

Ключові слова: коронавірусна інфекція COVID-19, цукровий діабет, система гемостазу, судинно-тромбоцитарний гемостаз.

UDC 578.834.11:612.24-005.6:616.379-008.64:616-005.1-08

T. V. Chaban, V. M. Bocharov, S. M. Solytk

DAMAGE TO THE VASCULAR PLATELET LANKA TO HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH COVID-19 WITH CONCOMITANT CIRCULATORY DIABETES

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The COVID-19 epidemic, caused by a new coronavirus, is characterized by a severe course in patients with, diabetes mellitus (DM), the non-infectious epidemic of which occurs last years. According to the International Diabetes Federation, there are 463 million people in the world with diabetes. The severity of the COVID-19 epidemic is increased due to the frequent combination of these two pathologies. Based on knowledge from previous influenza epidemics and recent COVID-19 pandemic data, it can be stated that diabetes and obesity are predictors of severe COVID-19 and death. On the other hand, SARS-CoV-2 may exacerbate the course of diabetes, causing a significant imbalance of the components of the vascular – platelet hemostasis system with the development of disorders characterized by activation of the blood coagulation system. The correlation between coronavirus infection and diabetes, the consequences of their interaction were provided in the article. The severity of the disease determines the tactics of treatment and the choice of antidiabetic therapy.

Key words: coronavirus infection COVID – 19, diabetes mellitus, hemostasis system, vascular – platelet hemostasis.

Епідемія COVID-19, викликана новим коронавірусом, характеризується важким перебігом у пацієнтів з різними хронічними захворюваннями, особливо у стадії декомпенсації. Тяжкість епідемії COVID-19 на фоні цукрового діабета (ЦД) значною мірою пояснюється частим поєднанням цих двох патологій. На підставі накопичених знань по попереднім епідеміям грипу і вже наявних за поточною можна стверджувати, що ЦД і ожиріння є предикторами тяжкого і критичного перебігу COVID-19 і смерті. З іншого боку, SARS-CoV-2 може посилювати тяжкість перебігу ЦД, впливаючи безпосередньо на бета-клітини підшлункової залози (ПЗ), пошкоджуючи їх, а також викликаючи пошкодження печінки, посилюючи інсулінорезистентність [1; 4].

В Україні кількість хворих особливо виросла під час літнього відпочинку, коли почалось масова міграція туристів, особливо в південних регіонах країни.

Коронавірусна інфекція COVID-19 – поліорганне, гостре інфекційне захворювання, що викликається

вірусом SARS-CoV-2, характеризується активацією системи гемостазу, що в найбільш важких випадках може призводити до розвитку гіперкоагуляції та коагулопатії споживання. В даний час залишається неясним, чи є COVID-19 безпосередньою причиною цих порушень або вони виникають у міру прогресування інфекційного процесу. При COVID-19 залишається невідомою і частота безсимптомних і клінічно виражених тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ), що багато в чому пов'язано з труднощами їх діагностики (проблеми інструментального обстеження хворих, що лежать на животі, прагнення обмежити залучення додаткового обладнання і персоналу) [2; 4; 6]. Разом з тим за деякими даними, частота венозних і артеріальних тромбозів у тяжко хворих COVID-19 досить висока. Так, у 184 хворих на пневмонію при COVID-19, що знаходилися в блоках інтенсивної терапії стаціонарів в Данії, 13% з яких померли, був діагностований тромбоз глибоких вен (ТГВ), тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), ішемічний інсульт, інфаркт міокарда або артеріальна тромбоемболія відзначені в 31% випадків. При цьому переважали об'єктивно

підтверджені венозні ТЕУ (27%, у більшості – ТЕЛА), в той час як частота артеріальних тромбозів становила лише 3,7%. За даними одноцентрового ретроспективного дослідження, в Китаї у хворих з тяжкою пневмонією при COVID-19, що знаходилися в блоці інтенсивної терапії, частота тромбозу вен нижніх кінцівок становила 25% [1]. При аналізі 107 хворих на пневмонію при COVID-19 послідовно надійшли в блок інтенсивної терапії м. Лілль (Франція), частота виявлення ТЕЛА склала 20,6% і виявилася набагато вище, ніж у хворих схожою тяжкості за аналогічний період 2019 (6,1%). При аутопсії описані також мікротромби в дрібних судинах легенів за відсутності ТЕУ [1; 2; 3].

Роль і причини виникнення цих порушень (специфічний вплив вірусної інфекції, запалення, прогресуюча коагулопатія) активно обговорюються.

Світові та вітчизняні дані свідчать про більш високу смертність пацієнтів з ЦД внаслідок COVID-19, що визначає високу актуальність аналізу факторів ризику несприятливих наслідків захворювання при ЦД для обґрунтування тактики ведення даної категорії пацієнтів.

Цукровий діабет, як супутнє захворювання при COVID-19, розглядається в якості одного із значущих чинників ризику розвитку несприятливих наслідків більш тяжкого перебігу інфекції в умовах гіперглікемії та інших обтяжливих факторів у даних пацієнтів, таких як літній вік, ожиріння, висока частота супутньої патології (артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання). Частка хворих на ЦД серед захворілих COVID-19 становить близько 30% від всіх хворих в Україні. При цьому, незважаючи на неухильне зростання числа публікацій, присвячених аналізу різних чинників ризику тяжкого перебігу COVID-19 при ЦД і його ускладнень, прогресивно зростає і кількість протиріч щодо тактики ведення даної категорії пацієнтів, чому сприяють невеликий обсяг і різномірність вибірок в дослідженнях, а також висока швидкість аналізу інформації. Так, верифіковані дані про вплив різних класів цукрознижувальних препаратів на результати COVID-19 при ЦД в даний час практично відсутні [4; 5; 6; 7].

Серед показників, що характеризують стан системи гемостазу та пов'язаних з тяжкістю захворювання і його прогнозом, при COVID-19 з ЦД вказують підвищення рівня D – дімеру, збільшення протромбінового часу, а також тромбінового і активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). Якщо спочатку може відзначатися підвищення концентрації фібриногену, а потім, у міру прогресування хвороби, рівні фібриногену і антитромбіну в крові знижуються. Тромбоцитопенія також пов'язується з тяжкістю і прогнозом захворювання, але досить рідко буває вираженою. Один з факторів, що сприяють активації системи згортання крові, – зростання концентрації прозапальних цитокінів, що укладається в концепцію взаємозв'язку між запаленням і тромбозом (так званий «імунотромбоз») [7; 8; 10–16].

При виникненні ЦД і COVID-19 відбувається значний дисбаланс компонентів системи гемостазу, і розвиваються порушення, які характеризуються активацією

системи згортання крові. Однак в дійсності виникають більш складні ситуації, а саме – виражене посилення адгезивної і агрегаційної потенціалу, підвищення антиагрегаційної функції тромбоцитів. З кровотоку починають швидко зникати активні тромбоцити, що призводить до розвитку патологічного внутрішньосудинного згортання крові, що завершується зазвичай тромбоутворенням, зупинкою кровообігу в обмінних мікросудинах і капіляротрофічною недостатністю. Це, в свою чергу, сприяє неефективного транскапілярного обміну з формуванням функціональної недостатності клітини, органу, тканини. В даний час визнано багатьма дослідниками, що з зазначеними порушеннями гемостазу протікає всякий патологічний процес в організмі незалежно від етіології і локалізації. При патологічній активації мікроциркуляторного гемостазу порушення агрегаційної функції тромбоцитів можуть проявлятися як у вигляді гіпер- так і гіпоагрегації, ступінь вираженості її відхилень визначається активністю патологічного процесу. Крім того, розлади тромбоцитарного гемостазу можуть бути пов'язані зі зміною кількості кров'яних пластинок, найчастіше це тромбозитоз, коли їх кількість більш ніж 450 тис. / мкл, а так само якісної структури самих тромбоцитів або їх поєднанням. У цьому випадку можливе подання про гіпофункції кров'яних пластинок як про тромбоцитарної агрегації споживання [6; 14; 16].

Діабетичні розлади, в свою чергу, запускають природні механізми активації тромбоцитів і знижують рівні ендogenous інгібіторів активності тромбоцитів. На порушення функції тромбоцитів впливає хронічна гіперглікемія. В нормі утворення тромбоцитарного згустку проходить 4 стадії: спазм пошкодженої артерії, адгезія і агрегація тромбоцитів, ретракція утворення тромбу [15]. Його морфологічний субстрат формують тромбін і серинова протеаза. Остання регулює агрегацію тромбоцитів через експресію G – протеїнів'язаної протеази – 1 PAR-I. В умовах підвищеного рівня глюкози в крові, в тому числі за рахунок осмотичного дії, відбувається глікірування поверхневих білків тромбоцитів з подальшим підвищенням концентрації медіаторів, стимулюючих їх активацію – протеїнази C і PAR – I, що призводить до надмірного утворення тромбіну, зміни структури кров'яних пластинок і підвищенню їх адгезивних властивостей. При цьому поступово підвищується рівень P – селектину, великої молекули, експресіруємих тромбоцитами, що призводить до розвитку тромбоцитарно-лейкоцитарної адгезії [16].

У пацієнтів з ЦД навіть за відсутності COVID-19 концентрація P-селектину перевищує нормальний рівень і залежить від тривалості захворювань [10; 12; 13].

При хронічній гіперглікемії змінюється не тільки морфологія тромбоцитів, але і прискорюється їх продукція. Відповідно, концентрація ретикулярних форм, менш стійких до зовнішніх впливів, також збільшена. Ці дані вказують, що чим вище відсоток циркулюючих ретикулярних тромбоцитів, тим нижче чутливість до основних складових, які супроводжують подвійний ефект антитромботичної терапії, як до аспірину, так і до клопідогрелю [14; 15; 16].

Дефіцит інсуліну та інсулінорезистентність також здатні впливати на функціональні можливості

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

тромбоцитів. Якщо при ЦД 1 типу відбувається аутоімунне руйнування В-клітин підшлункової залози і виникає абсолютний дефіцит секреції інсуліну, то для ЦД 2 типу характерні резистентність до дії інсуліну і компенсаторна реакція у вигляді його гіперсекреції. У підсумку формується інсулінорезистентний стан, яке впливає на зміну функції тромбоцитів за допомогою різних механізмів. Один з них пов'язаний з субстратом інсулінового рецептора (CIP), який являє собою великий цитоплазматичний білок [7–10; 16].

Слід зазначити, що зміни гемостазу при ЦД та COVID-19 залишаються до кінця не вивченими і потребують більш детального дослідження.

Висновки:

1. У хворих на коронавірусну інфекцію COVID-19 із супутнім ЦД спостерігається певний дисбаланс компонентів судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, що призводить до активації системи згортання крові.

2. Наявність ЦД, гіперглікемії в свою чергу, сприяє активації протеїнкінази C і PAR – I, що призводить до надмірного утворення тромбіну, підвищення адгезивних властивостей тромбоцитів, прискорення їх продукції.

3. При призначенні патогенетичного лікування хворим на COVID-19 із супутнім ЦД слід використовувати препарати з антикоагулянтним механізмом дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–95. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.
2. Yang L, Chan KP, Lee RS, Chan WM, Lai HK, Thach TQ et al. Obesity and influenza associated mortality: evidence from an elderly cohort in Hong Kong. *Prev Med.* 2013;56(2):118–123.
3. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH, Gargiullo P et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A (N1) disease. *PLoS One.* 2010;15;5(3):e9694. doi:10.1371/journal.pone.0009694.
4. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell LF, Chernyak Y et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *Br Med J.* 2020;369: m1966. doi: org/10.1136/bmj.m1966.
5. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020. [Ahead of print, published online 9 April 2020]. doi:10.1002/oby.22831.
6. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis.* 2020. [Ahead of print, published online 9 April 2020]. doi: 10.1093/cid/ciaa415.
7. Xue T, Li Q, Zhang Q, Lin W, Wen J, Li L et al. Blood glucose levels in elderly subjects with type 2 diabetes during COVID-19 outbreak: a retrospective study in a single center. *medRxiv.* 2020. [Published online 2 April 2020]. doi:10.1101/2020.03.31.20048579.
8. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9.
9. Turner AJ, Hooper NM. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* 2002;23(4):177–183.
10. Batlle D, Soler MJ, And Ye M. ACE2 and Diabetes: ACE of ACEs? *Diabetes.* 2010;59(12):2994–2996. doi: 10.2337/db10-1205.
11. Tikellis C, Wookey PJ, Candido R, Andrikopoulos S, Thomas MC, Cooper ME. Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat. *Diabetes.* 2004;53(4):989–997.
12. Ye M, Wysocki J, William J, Soler MJ, Cokic I, Batlle D. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):3067–3075.
13. Reich HN, Oudit GY, Penninger JM, Scholey JW, Herzenberg AM. Decreased glomerular and tubular expression of ACE2 in patients with type 2 diabetes and kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74(12):1610–1616.
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE 2 and TMPRSS 2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
15. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Singlecell RNA expression profiling of ACE 2, the putative receptor of Wuhan COVID-19. 2020. [Ahead of print, published online 9 April 2020]. doi.org/10.1101/2020.01.26.919985.
16. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virology.* 2020;94(7):127–120. doi:10.1128/JVI.00127-20.

Надійшла до редакції 16.12.2022 р.

Прийнята до друку 27.12.2022 р.

Електронна адреса для листування slavun.dessa@gmail.com

НОВІ МЕТОДИ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

УДК 616.248-008.7:612.014.4

DOI 10.32782/2226-2008-2022-3-12

О. М. Комлевой

ЗАСТОСУВАННЯ НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ПУЛЬМОНОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРИВАНЬ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.248-008.7:612.014.4

О. М. Комлевой

ЗАСТОСУВАННЯ НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ПУЛЬМОНОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРИВАНЬ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

В даній роботі побудована нейромережа для діагностування захворювання на ХОЗЛ шляхом класифікації стану дихальної системи. Для діагностування використана розширена система діагностичних показників, що крім результатів загальноклінічного аналізу, анкетного опитування за визначеними стандартами та біохімічних показників включає також біофізичні показники. Біофізичні показники є відсотковими внесками у складі конденсату вологи видихнутого повітря частинок різного походження та розміру. Аналіз характеристик побудованої моделі включав значення точності, повноти та F-міри, які виявились найкращими при 30000 епохах навчання нейромережі. Спроба використати ту ж саму нейромережу для вивчення стану дихальної системи після завершення лікування пацієнтів хворих на ХОЗЛ підтвердила, що у пацієнтів, які знаходяться на цій стадії, стан бронхо-легеневої системи не встигає повністю відновитися.

Ключові слова: пульмонологія, ХОЗЛ, діагностика, біофізичні показники.

UDC 616.248-008.7:612.014.4

O. M. Komlevoi

APPLICATION OF NEURON NETWORKS FOR DIAGNOSTIC OF PULMONARY DISEASES

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Introduction. Neural networks are used to study and diagnose pulmonary diseases based on different sets of input data. In this work, a neural network was built for diagnosing COPD by classifying the state of the respiratory system.

Material and methods. An extended system of diagnostic indicators is used for diagnosis, which, in addition to the results of a general clinical analysis, a questionnaire based on defined standards, and biochemical indicators, also includes biophysical indicators. Biophysical indicators are percentage contributions in the moisture condensate composition of exhaled air particles of different origins and sizes. The group of patients consisted of 186 people aged from 40 to 45 years, patients with COPD in the exacerbation stage during inpatient treatment, during (on the 5th day) and after treatment (on the 11-14th day) at the hospital stage, according to the existing protocol. During the examination, in addition to standard methods of examination, samples of moisture condensate of exhaled air were obtained from patients using a special device. The comparison group consisted of 373 practically healthy people aged 30 to 37 years. The values of all diagnostic indicators are checked for quality before their use, cases of data lag in time, desynchronization, appearance of non-normalized data, omissions, irrelevance, appearance of raw data and their duplication are monitored. When low-quality data is detected, appropriate technical and organizational practices are applied to them, which aim to correct the situation. The obtained qualitative input data are divided into 3 groups: for training, validation and testing of the neural network in a ratio of 3:1:1.

Conclusion. The neural network, which was built to diagnose COPD, showed high quality of the obtained solutions. Performance analysis of the built model included accuracy, completeness, and F-measure values, which were found to be the best at 30,000 epochs of neural network training. An attempt to use the same neural network to study the state of the respiratory system after the completion of treatment of patients with COPD confirmed that in patients who are at this stage, the state of the bronchopulmonary system does not have time to fully recover. This happens due to the complication of restoration of the homeostatic mechanisms of the functioning of respiratory tract tissues. Therefore, the bronchopulmonary system of patients immediately after treatment cannot be considered completely healthy.

Key words: pulmonology, COPD, diagnostics, biophysical indicators.

Вступ. Управління багатьма сучасними медичними дослідженнями немислимо без моделювання, прогнозування та аналізу даних. Широке застосування методів машинного навчання для медицини цілком мотивоване розвитком надзвичайного теоретично-наукового і практичного інтересу до можливостей, що відкриваються.

Як стверджуються автори [1], «насамперед, це пов'язано зі збільшенням доступності даних, значними

вдосконаленнями методів машинного навчання та вдосконаленням обчислювальних можливостей».

В [2] роблять висновок, що «зі збільшенням кількості медичних даних, що генеруються щодня, існує сильна потреба в надійних автоматизованих інструментах оцінки. З великими надіями та очікуваннями машинне навчання має потенціал революціонізувати багато галузей медицини, допомагаючи приймати швидші та правильніші рішення та покращуючи поточні стандарти лікування».

© О. М. Комлевой, 2022

Велику увагу дослідників привертають штучні нейронні мережі (ШНМ), тому що «моделі нейронних мереж, такі як штучні нейронні мережі з прямим зв'язком і зворотним зв'язком, працюють краще в застосуванні до проблем людини» [3].

В [4] проведений огляд поточних методів машинного навчання та їх використання в медичних дослідженнях. Автори особливо зосередились на окремих методах машинного навчання, найкращих практиках і глибокому навчанні.

Аналіз сучасних рішень. Гомеостаз дихальних шляхів і легеневої тканини визначає функціональний стан дихальної системи. В клітинах бронхоальвеолярної системи постійно перебігають метаболічні, проліферативні, деструктивні процеси тощо. Для діагностування та оцінки стану дихальної системи застосовуються різні методи та підходи, в тому числі методи машинного навчання.

В [5] описано клінічну систему підтримки прийняття рішень, що предназначена для діагностики респіраторних захворювань. Висновки робляться на основі дослідження показників спірометрії як одного з методів визначення тяжкості захворювання легенів з вимірюванням об'ємних і швидкісних показників дихання.

При пневмонії проводиться бактеріоскопія з забарвленням по Граму і посів мокротиння, отриманого при глибокому відкашлюванні; досліджується плевральна рібина (при наявності плеврального випоту – підрахунок лейкоцитів з лейкоцитарною формулою, визначення рН, активності лактатдегідрогенази, вмісту білка, мазок за Грамом, посів на аероби, анаероби, мікобактерії), робляться рентгенівські знімки та проводиться збір анамнезу. Ці дані використовуються ідентифікувати, діагностувати та прогнозувати захворювання з мінімальними витратами часу [6, 7].

При бронхіальній астмі досліджується мокрота (макроскопічно – в'язка, прозора; мікроскопічно – еозинофіли, кристали Шарко-Лейдена і спіралі Куршмана, нейтрофіли); проводять неінвазивний вимір маркерів запалення дихальних шляхів (дослідження мокротиння на наявність еозинофілів або метакроматичних клітин після інгаляції гіпертонічного розчину або виділених спонтанно). У роботі [8] зроблено акцент на крайньої важливості ранньої діагностики астми та відрізнення її від звичайних респіраторних захворювань, таких як бронхіт і пневмонія. Автори стверджують, що «якщо астму не діагностувати вчасно, хронічне запалення дихальних шляхів призводить до уражень, які не тільки перешкоджають спортивним здібностям дітей, але й є основною причиною хронічних захворювань дихальних шляхів у дорослих, таких як хронічна обструктивна хвороба легенів (ХОЗЛ)». Модель машинного навчання для ідентифікації астми базується на ретроспективних електронних медичних записях.

Для позначення хронічних запальних захворювань легенів внаслідок тривалого роздратування повітряно-носних шляхів леткими забруднюючими речовинами побутового або виробничого характеру введено узагальнювальний термін ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легенів.

В ХОЗЛ входять хронічні хвороби органів дихальної системи: гострий обструктивний бронхіт (88–90%), бронхіальна астма тяжкого перебігу (8–10%), емфізема легенів (1%). У США і Великобританії в групу ХОЗЛ включаються також муковісцидоз, облітеруючий бронхіт, бронхоектатична хвороба. При генералізованій обструкції проводиться диференціальна діагностика. Часто ХОЗЛ діагностуються на пізніх стадіях, коли прогресування стає неминучим, незважаючи на використання сучасних лікувальних програм.

У [9] зазначена висока важливість раннього виявлення ХОЗЛ, яке починається повільно та прогресує до раку легень. У роботі ХОЗЛ діагностується машинними методами на основі витягнутих ознак з комп'ютерних томографічних зображень пацієнтів. Автори [10] намагаються не тільки прогнозувати, але й пояснювати прогнози випадків з важкими загостреннями ХОЗЛ.

В роботі [11] побудована машинна модель виживання при захворюванні на ХОЗЛ. У моделі використано 15 параметрів, з основних – індекс маси тіла та результати аналізу крові, вік, респіраторні змінні (обструкція повітряного потоку, загострення, куріння) та супутні захворювання. Доказана ефективність побудованої моделі; автори вважають найважливішим те, що ідентифікація пацієнтів, яким може бути корисний паліативний догляд, ґрунтується на регулярних зборах інформації в рамках первинної медичної допомоги.

При цьому ж у [12] вказано, що «аналіз методів машинного навчання для виявлення ХОЗЛ показує обмежене використання методів і відсутність стандартів, що перешкоджає впровадженню машинного навчання в клінічних програмах.» Отже, пошук параметрів дихальної системи, вивчення яких дозволить будувати ефективні моделі машинного навчання, зокрема нейромережі, та побудова саме таких моделей є актуальним завданням.

Методи та моделі досліджень. Кожен з метаболічних, проліферативних та деструктивних процесів супроводжується виходом у міжклітинний простір і дихальні шляхи різних за розмірами біосубстратів. Повітря, проходячи по дихальним шляхам і легеням, захоплює біологічні частки і білкові молекули, які виявляються у складі конденсату вологи видихнутого повітря (КВВП).

Вивчення складу КВВП показало, що він є різним при різних пульмонологічних захворюваннях, отже, може допомагати диференціювати стан бронхо-легеневої системи [13, 14].

Залежно від процесів, які відбуваються в клітинах бронхоальвеолярної системи, можливе виявлення різних макромолекулярних фракцій, наявність і характеристика яких дозволяє визначити зміни біофізичних показників КВВП та оцінити стан гомеостазу дихальних шляхів і легеневої тканини за допомогою методу лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС).

Біофізичні показники є відсотковими внесками у КВВП частинок різного походження та розміру. Вони віддзеркалюють перерозподіл макромолекулярних фракцій, що відповідає різним станам пульмонологічної системи, у тому числі й наявності патологічних відхилень.

Попередні дослідження показали, що біофізичні параметри, які обчислюються на основі складу КВВП, можуть бути використані при виявленні особливостей у фізіологічному та патологічному станах пульсмонітологічної системи з використанням методів машинного навчання. В [15] застосовано методи наївного Байєса, логістичної регресії та випадкового лісу для діагностики захворювань на астму та бронхіт.

Метою даної роботи є вивчення можливостей діагностування захворювання на ХОЗЛз використанням штучної нейронної мережі на основі розширеної системи діагностичних показників, що включає також біофізичні показники.

Для досягнення цієї мети потрібно вирішити наступні завдання:

- вибір вхідних даних та дослідження їх якості;
- побудова нейронної мережі для діагностування захворювання на ХОЗЛ та тренування цієї нейронної мережі;
- проведення класифікації за допомогою нейронної мережі та оцінка її властивостей.

Крім того, цікавою є спроба використання цієї нейронної мережі при діагностуванні пацієнтів у ході лікування та одразу ж після закінчення лікування.

Експериментальні дослідження. Група пацієнтів складалася з 186 осіб у віці від 40 років до 45 років, хворих на ХОЗЛ у стадії загострення під час стаціонарного лікування, під час (на 5 день) та після лікування (на 11–14 день) на госпітальному етапі, згідно до існуючого протоколу. Під час обстеження на додаток до стандартних методів обстеження у пацієнтів отримували зразки КВВП з використанням спеціального пристрою. Група порівняння складалася з 373 практично здорових людей у віці від 30 років до 37 років.

В датасет даних пацієнтів були включені результати загальноклінічного аналізу (анамнез, результати

рентгенології), анкетного опитування за визначеними стандартами, біохімічні показники. Крім того, датасети були доповнені значеннями біофізичних показників пацієнтів та здорових осіб. Біофізичні властивості КВВП досліджені з застосуванням лазерного кореляційного спектрометра для біологічних рідин ЛКС-03.

Перевірка якості вхідних даних. Відповідно до поставлених задач, спочатку був проведений аналіз якості вхідних даних. Попередня перевірка придатності вхідних даних та виключення з датасету даних що не є та не можуть принципово стати придатними для вирішення задачі, є обов'язковим кроком для отримання якісного рішення задачі [16].

Розглянемо критерії, згідно з якими вхідні дані є непридатними для подальшого використання:

- запізнення – дані обстежень пацієнтів відсутні у системі в той момент часу, коли їх потрібно оброблювати;
- розсинхронізація – дві чи більше копії даних розрізняються між собою;
- ненормалізованість – одна і та ж сама характеристика оцінювалась у різних пацієнтів за різними шкалами;
- пропуск – в датасетах пацієнтів пропущені чи недоступні результати деяких обстежень;
- нерелевантність – надані дані не потрібні для вирішення поставленого завдання, наприклад, ніяк не пов'язані з можливими діагнозами пацієнта;
- неочищеність – дані містять помилки та невідповідності;
- дублікати – дані при одного і того ж самого пацієнта присутні декілька разів.

Для усунення указаних проблем доцільно застосувати технічні та організаційні практики [17]. Результати застосування таких практик до початкових

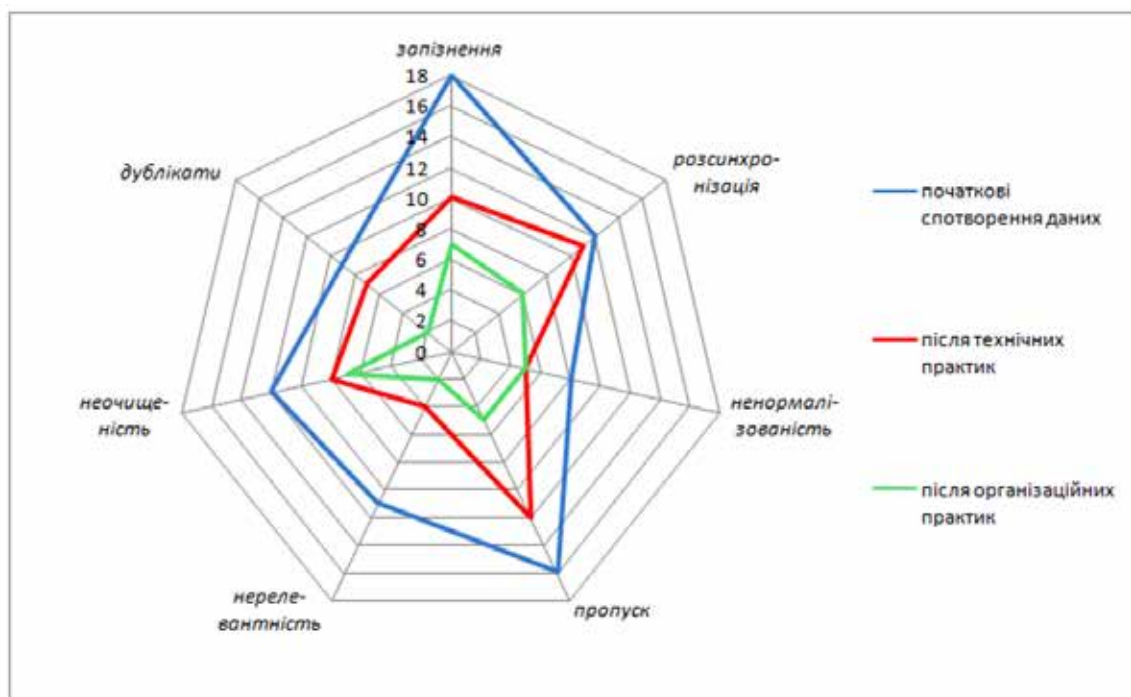


Рис. 1. Результати підвищення якості початкових даних

НОВІ МЕТОДИ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

датасетів пацієнтів хворих на ХОЗЛ та здорових осіб представлені на рис. 1.

Синім кольором позначені початкові дані; як можна побачити, найбільші проблеми були викликані несвоєчасним наданням повного набору даних пацієнта (18 випадків) та пропусками окремих даних (16 випадків).

Після застосування технічних практик помилки за усіма критеріями були зменшені, результат показаний червоним кольором. До отриманих результатів були застосовані організаційні практики, які в 1,5–2 рази зменшили помилки по деяким критеріям якості. Дані пацієнтів, які наприкінці цього процесу обробки все одно містили помилки, були виключені з подальшого розгляду. Зазначимо, що дані одного і того ж самого пацієнта можуть містити помилки за різними критеріями якості.

Діагностика ХОЗЛ з використанням нейронних мереж. Загальноживані способи визначення ХОЗЛ надають дані (загалом більше 30 показників), які від-

дзеркалюють зміни патогенезу, порушення механіки та функцій дихання, вентиляційно-перфузійних відносин та ін. Разом з тим лазерна кореляційна спектроскопія, яка є одним із найбільш чутливих методів дослідження складу полідисперсних рідин, теж демонструє відмінності у КВВП здорових осіб та пацієнтів хворих на ХОЗЛ. Це надає ще 31 діагностичний показник (рис. 2).

Для побудови, навчання та перехресної перевірки нейромережі вхідні дані з виключеними неякісними наборами даних розподілені на 3 групи: тренування, валідація та тестування у співвідношенні 3:1:1. Навчання нейромережі виконувалось у трьох режимах для 10000, 100000 та 300000 епох навчання.

Оцінка характеристик побудованої моделі наведена у табл. 1 ті включає: точність, повноту та F-measure.

Можна вважати, що при збільшенні кількості епох навчання властивості побудованої машинної моделі є придатними для проведення діагностування пацієнтів на ХОЗЛ.

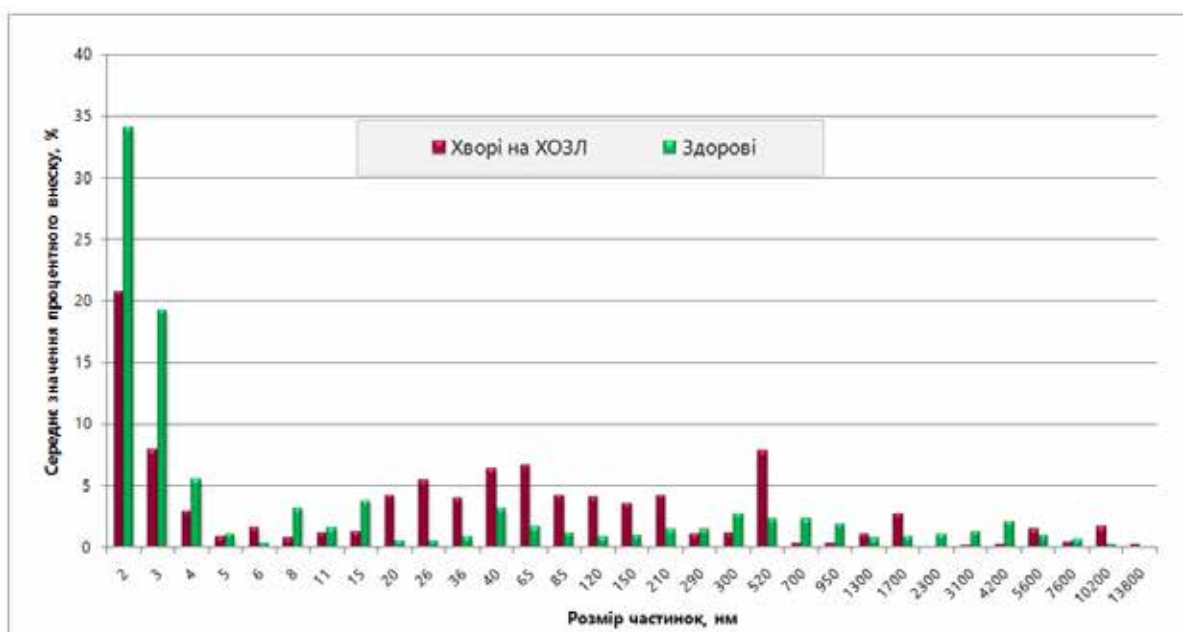


Рис. 2. Біофізичні показники здорових осіб та пацієнтів хворих на ХОЗЛ

Таблиця 1

Характеристики нейронної мережі при діагностуванні хворих на ХОЗЛ

	Кількість епох навчання		
	10000	100000	300000
Precision	0,759	0,831	0,917
Recall	0,704	0,785	0,843
F-measure	0,730	0,807	0,878

Таблиця 2

Характеристики нейронної мережі при діагностуванні пацієнтів протягом лікування та одразу після завершення лікування

	Обстеження	
	Протягом лікування	Після лікування
Precision	0,773	0,714
Recall	0,754	0,703
F1-measure	0,763	0,708

Обговорення можливостей нейронної мережі.

Визначимо як веде себе побудована модель для пацієнтів протягом лікування та одразу після завершення лікування. Розглянемо результати роботи нейронної мережі для 300000 епох навчання (табл. 2).

Якщо вважати пацієнтів, які обстежуються протягом лікування, як все же хворих на ХОЗЛ, то можна побачити зниження всіх характеристик нейромережі. Якщо прийняти дані з таблиці 1 за 100%, то значення Precision зменшились приблизно на 15%, Recall – близько 10%, F1-measure – на 13%.

Якщо розглядати пацієнтів після лікування як здорових осіб, то теж можна виявити погіршення характеристик нейромережі. Так, значення Precision знижено на 22%, інші характеристики – на 16–19%.

Результати є очікуваними, тому що при ХОЗЛ в легеневій тканині та просвіті альвеолів і бронхів збільшується кількість нейтрофілів. Велике скупчення нейтрофілів в капілярній сітці альвеол приводить до руйнації структурних компонентів альвеол, та в першу чергу – ділянок альвеолярних стінок, приєднаних до термінальних бронхіол. Процеси ушкодження та відновлення при ХОЗЛ, які складають основу хронічного запалення, регулюються великою кількістю екзогенних і ендогенних протизапальних медіаторів і проявляються на всіх рівнях респіраторної системи: захисного слизу, епітеліальних клітин, інтерстиціальної тканини. Ці суттєві зміни дихальної системи у хворих на ХОЗЛ пацієнтів повністю не відновлюються після проведеного лікування на тлі відсутності патологічної симптоматики.

Висновки. Як показав аналіз літературних джерел, застосування різноманітних нейронних мереж є розповсюдженою практикою при проведенні пульмонологічного діагностування. Отже, побудова нейромережі та вибір вхідних даних для ефектив-

ного вивчення захворювань дихальної системи має безумовну теоретичну та практичну цінність.

У статті вперше запропоновано проведення діагностування захворювання на ХОЗЛ з використанням нейронної мережі на базі розширеної системи діагностичних показників. У цю розширену систему додатково до стандартного датасету включені значення біофізичних показників дихальної системи, що являють собою відсоткові внески конденсату вологи видихнутого повітря.

Для ХОЗЛ характерно частково необоротне обмеження повітряного потоку в дихальних шляхах, яке, як правило, має неухильно прогресуючий характер і спровоковано аномальною запальною реакцією тканини легенів на подразнення різними патогенними частинками і газами.

Зміни у дихальній системі при захворюванні на ХОЗЛ є суттєвими: альвеолярні макрофаги виділяють підвищену кількість перекису водню, що приводить до руйнації клітинних елементів та білків. Нейтрофіли, проникаючи в міжклітинний простір, виділяють протизапальні медіатори, які мають хемотоксичну дію. Крім того, нейтрофіли виділяють нейтральні протеази і вільні радикали, які приводять до руйнації практично всіх молекулярних компонентів клітини: ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, а також утворюють катіонні білки, які порушують клітини.

Нейронна мережа, яка побудована для діагностування захворювання на ХОЗЛ, показала високу якість отриманих рішень. Додаткові дослідження показали, що через складне відновлення гомеостатичних механізмів функціонування тканин дихальних шляхів таку нейромережу недоцільно застосовувати для діагностування хворих протягом лікування, тому що процес лікування, який проводиться відповідно до стандартних протоколів, розмиває картину порушень

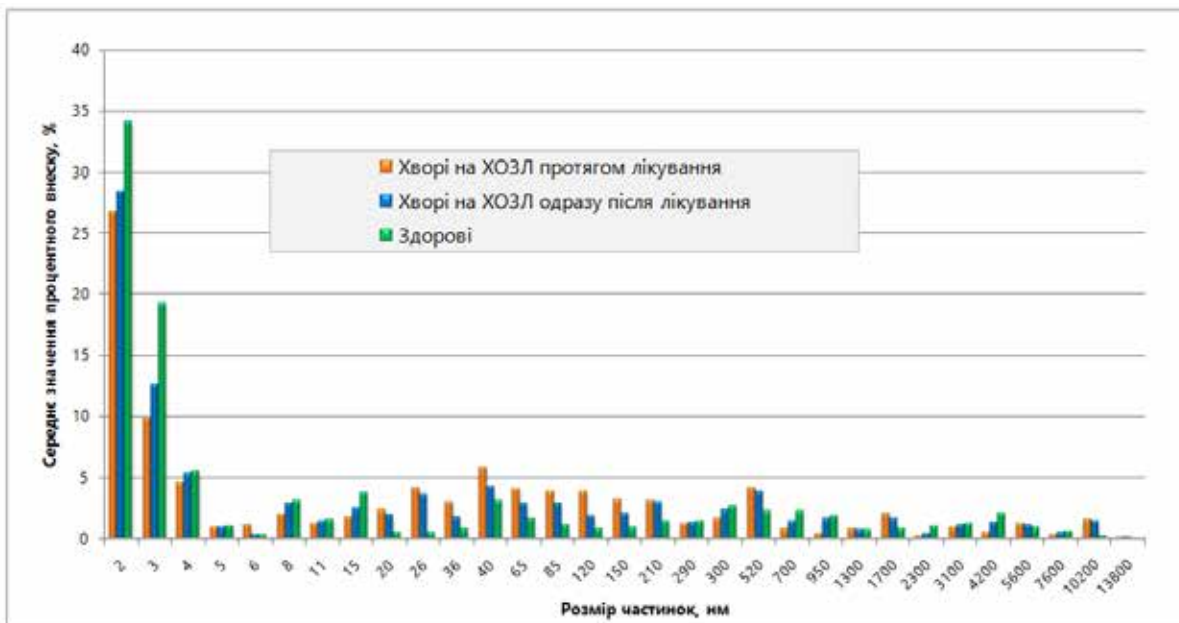


Рис. 3. Біофізичні показники здорових осіб та пацієнтів хворих на ХОЗЛ протягом лікування та одразу після лікування

фізіологічного та патологічного станів пульмонологічної системи. Крім того, через ускладнення відновлення гомеостатичних механізмів функціонування тканин дихальних шляхів бронхо-легенева система пацієнтів одразу після лікування не може вважа-

тись повністю здоровою. Це підтверджується розбіжністю у даних біофізичних показників дихальної системи вилікуваних пацієнтів у порівнянні зі здоровими особами та невисокими значеннями характеристик нейронної мережі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Boutaba R, Salahuddin MA, Limam N, et al. A comprehensive survey on machine learning for networking: evolution, applications and research opportunities, Journal of Internet Services and Applications, 2018, Volume 9, Article Number 16. DOI: 10.1186/s13174-018-0087-2.
2. Koteluk O, Wardecki A, Mazurek S, Kolodziejczak I, Mackiewicz A. How Do Machines Learn? Artificial Intelligence as a New Era in Medicine, Journal of Personalized Medicine, 2021, Volume 11, Issue 1, Article Number 32. DOI: 10.3390/jpm11010032.
3. Abiodun OI, Jantan A, Omolara AE, Dada KV, Mohamed NA, Arshad H. State-of-the-art in artificial neural network applications: A survey, Heliyon, Volume 4, Issue 11, Article Number e00938. DOI: 10.1016/j.heliyon.2018.e00938
4. Choi RY, Coyner AS, Kalpathy-Cramer J, Chiang MF, Campbell JP. Introduction to Machine Learning, Neural Networks, and Deep Learning, Translation Vision Science & Technology, 2020, Volume 9, Issue 2, Article Number 14. DOI: 10.1167/tvst.9.2.14.
5. Spathis D, Vlamos P. Diagnosing asthma and chronic obstructive pulmonary disease with machine learning, Health Informatics Journal, 2019, Volume 25, Issue 3, Pp. 811-827. DOI: 10.1177/1460458217723169.
6. Suresh KM, Perumal V, Yuvaraj G, Rajasekar SJS. Detection of Pneumonia from Chest X-Ray images using Machine Learning, Concurrent Engineering-Research and Applications, 2022, Article Number 1063293X221106501. DOI: 10.1177/1063293X221106501.
7. Wang DW, Willis DR, Yih Y. The pneumonia severity index: Assessment and comparison to popular machine learning classifiers, International Journal of Medical Informatics, 2022, Volume 163, Article Number 104778. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2022.104778.
8. Yu G, Li ZM, Li SX, et al. The role of artificial intelligence in identifying asthma in pediatric inpatient setting, Annals of Translational Medicine, 2020, Volume 8, Issue 21, Article Number 1367. DOI: 10.21037/atm-20-2501a.
9. Chopde NR, Miri R. A Novel Machine Learning Approach for Prediction of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Bioscience Biotechnology Research Communications, 2020, Volume 13, Issue 15, Pp. 285-291. DOI: 10.21786/bbrc/13.15/50.
10. Zeng SY, Arjomandi M, Luo G. Automatically Explaining Machine Learning Predictions on Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Retrospective Cohort Study, JMIR Medical Informatics, 2022, Volume 10, Issue 2, Article Number e33043. DOI: 10.2196/33043.
11. Bloom CI, Ricciardi F, Smeeth L, Stone P, Quint JK. Predicting XO3J 1-year mortality using prognostic predictors routinely measured in primary care, BMC Medicine, Volume 17, Article Number 73. DOI: 10.1186/s12916-019-1310-0.
12. Becirovic LS, Deumic A, Pokvic LG, Badnjevic A. Artificial Intelligence Challenges in COPD management: a review, 2021 IEEE 21st International Conference On Bioinformatics And Bioengineering (IEEE BIBE 2021). DOI: 10.1109/BIBE52308.2021.9635374.
13. Komleva NO, Cherniha KS, Tymchenko BI, Komlevoy OM. Intellectual Approach Application for Pulmonary Diagnosis, IEEE First International Conference «Data Stream Mining & Processing», Lviv Ukraine, 2016, pp. 48–52.
14. Komlevaya N, Komlevoy A, Chernega K. Designing of the specialized computer system for making pulmonology diagnosis, in: Proceedings of the 8th International Conference of Programming UkrPROG'2014, Kyiv Ukraine, 2014, pp. 253–263.
15. Komlevoi O., Komleva N., Liubchenko V., Zinovatna S. Biological Data Mining and Its Applications in Pulmonology. Proceedings of the 4th International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine. Valencia, Spain, November 19 - 21, 2021. Vol-3038. p. 44-53. <http://ceur-ws.org/Vol-3038/paper5.pdf>
16. Krisilov VA, Komleva NO. Analysis and Evaluation of Competence of Information Sources in Problems of Intellectual Data Processing. Problemele Energeticii Regionale. 2019. Issue: 1-1. Special Issue: SI. Pp. 91-104. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3239185>
17. Komleva N, Liubchenko V, Zinovatna S. Evaluation of the Quality of Survey Data and its Visualization Using Dashboards. 15th International Scientific and Technical Conference «Computer Science and Information Technologies» Lviv Polytechnic National University. Lviv, Ukraine, September 23-26, 2020. Vol. 2. – Lviv, 2020. – P. 234–237. DOI: 10.1109/CSIT49958.2020.9321970.

Надійшла до редакції 03.12.2022 р.

Прийнята до друку 14.12.2022 р.

Електронна адреса для листування shurik73.jan@gmail.com

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

УДК 617-053.2(091)(477.74)

DOI 10.32782/2226-2008-2022-3-13

О. О. Лосєв, М. Г. Мельниченко, В. М. Аплевич, Л. Б. Елій, А. А. Квашніна, К. В. Павленко

ВИБРАНІ СТОРІНКИ ІСТОРІЇ ДИТЯЧОЇ ХІРУРГІЇ ОДЕЩИНИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 617-053.2(091)(477.74)

О. О. Лосєв, М. Г. Мельниченко, В. М. Аплевич, Л. Б. Елій, А. А. Квашніна, К. В. Павленко

ВИБРАНІ СТОРІНКИ ІСТОРІЇ ДИТЯЧОЇ ХІРУРГІЇ ОДЕЩИНИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Статтю присвячено історії становлення та розвитку дитячої хірургії на Півдні України. Знання історії своєї спеціальності – один із найважливіших елементів культури та вихованості фахівця.

Особливості хірургії дитячого віку визначили необхідність відокремлення спеціальності, у рамках якої професіонали об'єднують у собі компетенцію педіатрів і хірургів. Так, організаційне становлення дитячої хірургії як самостійної спеціальності в Одесі та Одеській області відбулося в 1937 році, а у 1938 році при кафедрі факультетської хірургії Одеського медичного інституту курс дитячої хірургії було організовано у самостійну кафедру дитячої хірургії. Видатні вчені, які очолювали кафедру дитячої хірургії: Іван Корнман, В'ячеслав Снежков, Семен Баккал, Модест Дмитрієв, Людмила Прокопова, Костянтин Алексюк, Наталя Ніколаєва, Олександр Лосєв. Їхні імена назавжди вписані в історію Одеської школи дитячих хірургів. Це були великі наші попередники, для яких найголовнішим у житті була людяність та життя дитини. Багато їхніх учнів успішно захистили кандидатські і докторські дисертації, стали відомими вченими, керівниками наукових установ, працюють лікарями, а наукова спадщина розвивається і вдосконалюється в роботах наступних поколінь дитячих хірургів.

До 85-річного ювілею колектив кафедри прийшов із новими творчими планами, спрямованими на покращання педагогічної, лікувальної та наукової діяльності.

Ключові слова: історія, дитяча хірургія, Одещина.

UDC 617-053.2(091)(477.74)

O. O. Losyev, M. G. Melnychenko, V. M. Aplevykh, L. B. Eliy, A. A. Kvashnina, K. V. Pavlenko

SOME PAGES OF THE ODESA PEDIATRIC SURGERY HISTORY

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The article is devoted to the history of the formation and development of pediatric surgery in the South of Ukraine. Knowledge of the history of one's specialty is one of the most important elements of a specialist's culture and upbringing.

Peculiarities of pediatric surgery determined the need to separate this specialty, in order to combine the competence of pediatricians and surgeons. So, the organizational formation of pediatric surgery as an independent specialty in Odesa and Odesa region took place in 1937, and in 1938, at the Department of Faculty Surgery of the Odesa Medical Institute, the course of pediatric surgery was organized into an independent department. The outstanding scientists who headed this Department are Ivan Kornman, Viacheslav Snezhkov, Semen Bakkaal, Modest Dmitriyev, Liudmila Prokopova, Kostiantyn Aleksyuk, Natalia Nikolaieva, Oleksandr Losiev. Their names are forever inscribed into the history of the Odesa School of Pediatric Surgeons. They are our great predecessors, the most important thing in their life was humanity and the life of a child. Many of their students successfully defended their candidate and doctoral dissertations, became famous scientists, heads of scientific institutions. They work as doctors, and the scientific legacy is developing and improving in the work of the next generations of pediatric surgeons.

The staff of the Department came up to the 85th anniversary with new creative plans aimed at improving pedagogical, medical and scientific activities.

Key words: history, pediatric surgery, Odesa.

Особливості хірургії дитячого віку визначили необхідність відокремлення спеціальності, у рамках якої професіонали об'єднують у собі компетенцію педіатрів і хірургів. Спільні дослідження морфологів, фізіологів, хірургів і педіатрів довели, що дитячий організм дозріває, зростає та розвивається за умов морфофункціональної незрілості, особливості якої слід брати до уваги під час надання хірургічної допомоги дитині.

Великий внесок у цю справу зробив М.І. Пирогов, який на заморожених трупах вивчав топографо-анатомічні особливості не тільки дорослих, але й дітей різ-

ного віку. Тільки після цього він здійснив понад 200 хірургічних втручань у разі різних захворювань у дітей.

Розвивали дитячу хірургію і загальні хірурги та педіатри медичного факультету Новоросійського університету. В 1904 р. була відкрита перша кафедра педіатрії, яку очолив проф. В.Ф. Якубович. Він організував амбулаторний прийом хворих дітей, вивчав структуру дитячої смертності і захворюваності, серед яких переважали діти з природженими вадами розвитку та хірургічними захворюваннями.

Хірургічну допомогу дітям значний час надавали у відділеннях для дорослих. Хірургічні втручання відбувалися рідко і лише такі, що потребували небагато

© О. О. Лосєв, М. Г. Мельниченко та ін., 2022

часу, були технічно простими. Ця особливість була зумовлена насамперед відсутністю знеболювальних засобів, асептиків й антисептиків. Пізніше хірургічні втручання у дітей проводили тільки після шестирічного віку у зв'язку з численними ускладненнями від наркозу та карболової пов'язки.

Організаційне становлення дитячої хірургії як самостійної дисципліни в Одесі та Одеській області відбулося в 1937 р. на базі збудованої міської дитячої лікарні (Слобідка) з хірургічним відділенням на 30 ліжок, на яких здійснювалося лікування планових хірургічних хворих віком від 0 до 14 років.

У 1938 р. при кафедрі факультетської хірургії Одеського медичного інституту курс дитячої хірургії було організовано у самостійну кафедру дитячої хірургії. Кафедру очолив випускник Новоросійського університету 1906 р. Іван Євгенович Корнман (рис. 1).

Іван Євгенійович Корнман (1882–1944) закінчив медичний факультет Новоросійського університету в 1906 р. З 1907 по 1910 рр. – в.о. асистента хірургічної госпітальної клініки. У 1911–1915 рр. – помічник проректора при кафедрі патологічної анатомії.

У 1913 р. захистив дисертацію на ступінь доктора медицини на тему: «Гемангіоми». Автор 40 наукових робіт, у тому числі великої монографії «Гемангіоми». З 1915 по 1920 рр. – приват-доцент, старший асистент цієї ж кафедри. З 1920 по 1931 рр. завідував кафедрою загальної хірургії. У 1923–1925 рр. – декан факультету Одеського медичного інституту, а з 1926 по 1931 рр. – проректор по учбовій роботі ОМІ. Кафедру хірургії дитячого віку І.Є. Корнман очолив у 1938–1944 рр. В 30-і рр. був репресований, але потім звільнений і продовжив роботу в Одеському медінституті. З початком Великої Вітчизняної війни лікарню було зруйновано, кафедру закрито.

Після війни в 1946 р. кафедру знову було відкрито. У цей період до 1950 р. її очолював професор В.П. Снежков, отоларинголог за фахом (рис. 2). В'ячеслав Павлович Снежков (1882–1959) закінчив медичний факультет Новоросійського університету в 1908 р. З 1909 по 1911 рр. працював понадштатним лаборантом при університетській кафедрі хірургічної патології, а з 1911 по 1915 рр. – штатним лаборантом при цій же кафедрі. З 1915 по 1923 рр. – асистент у клініці, а з 1923 по 1932 рр. – доцент.

У 1932–1941 рр. працював асистентом хірургічної пропедевтичної клініки Одеського медичного інституту. У 1944 р. виконував обов'язки завідуючого кафедрою загальної хірургії. В 1945 р. захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня доктора медичних наук на тему: «Клініка слинноракової хвороби». У 1946 р. присвоєне вчене звання професора по кафедрі дитячої хірургії, якою він завідував в 1946–1950 рр. Автор 19 наукових публікацій, у т. ч. монографії «Клініка слинноракової хвороби», яка є опублікованою дисертаційною роботою, і підручника «Десмургія» (Київ, 1950), який кілька разів перевидавався.

Від 1951 до 1952 р. кафедрою керував проф. Семен Абрамович Баккал, переведений з кафедри загальної хірургії, відомий своїми працями з дезінфікуючих засо-



Рис. 1. Іван Євгенович Корнман (1882–1944)



Рис. 2. В'ячеслав Павлович Снежков (1882–1959)

бів на ґрунті анілінових барвників та дослідженнями з тканинної терапії (рис. 3).

Семен Абрамович Баккал (1888–1957) закінчив медичний факультет Новоросійського університету в Одесі в 1914 р. Учасник Першої світової війни, лікар військового госпіталю. З 1921 по 1941 рр. працював в Одеському медичному інституті ординатором, був аспірантом, асистентом хірургічної клініки. У роки Великої Вітчизняної війни працював хірургом у госпіталях (у Сталінграді, Ташкенті). У 1943 р. призначений професором факультетської хірургічної клініки Казахського медичного інституту (Алма-Ата). В 1937 р. захистив дисертацію на здобуття вченого



Рис. 3. Семен Абрамович Баккал (1888–1957)



Рис. 4. Модест Львович Дмитрієв (1909–1974)

ступеня доктора медичних наук на тему: «Застосування анілінових фарб діамантової і малахітової зелені як дезінфікуючих засобів у хірургії». В 1939 р. йому присуджено вчений ступінь доктора медичних наук, у 1946 р. затверджений професором кафедри загальної хірургії. Автор більше 20 опублікованих наукових робіт, присвячених двом питанням хірургії: використанню анілінових фарб як дезінфікуючих засобів і застосуванню тканинної терапії за методом академіка В.П. Філатова у разі спонтанної гангрени, післяопікових стриктур стравоходу та ін. Мав державні нагороди: орден Червоної Зірки, медалі «За перемогу над Німеччиною у Великій Вітчизняній війні 1941–1945 рр.» і «За доблесну працю у Великій Вітчизняній війні 1941–1945 рр.». С.А. Баккал завідував кафедрою загальної хірургії з 1948 по 1951 рр. і кафедрою хірургії дитячого віку з 1951 по 1953 рр.

Переломним моментом у розвитку дитячої хірургії Одещини став прихід на кафедру заслуженого діяча науки і техніки України проф. Модеста Львовича Дмитрієва – основоположника одеської школи дитячих хірургів. Очолювана ним кафедра (1953–1974) стала одним із провідних центрів в Україні.

Модест Львович Дмитрієв пройшов великий і складний життєвий шлях. Народився 15 лютого 1909 р. у Ташкенті у сім'ї робітника. Рано лишився матері, залишившись з батьком і двома братами. У 14 років він почав працювати рознощиком, а потім палітурником у друкарні. Допитливий розум, прекрасна пам'ять, здатність і бажання вчитися були помічені і М.Л. Дмитрієва направляють на робітфак, після закінчення якого в 1927 р. він вступає на медичний факультет Середньоазійського університету, поєднуючи навчання з роботою. Він влаштується препараторм на кафедру гістології, а через рік, відзначивши підвищений інтерес до предмета і схильність до наукових досліджень, Модеста Львовича зараховують лаборантом кафедри. До моменту закінчення ним університету

(1931 р.) у країні лютували епідемії інфекційних хвороб, і молодого лікаря направляють завідувачем райздороввідділу Кизил-Аякського району Туркменської РСР, а через рік лікарем беруть до армії.

З 1933 по 1935 гг. – аспірант, а в 1936–1937 рр. – асистент кафедри загальної хірургії Ташкентського медичного інституту. З 1937 р. – на Далекому Сході був партійним працівником, а потім завідувачим хірургічним і ортопедо-травматологічним відділенням у залізничній лікарні м. Ворошилова-Усурійського. В 1937 р. захистив кандидатську дисертацію на тему: «Дія лізатів на регенерацію кісткової тканини при переломах». У 1939–1943 гг. – директор Хабаровського медичного інституту і доцент кафедри шпитальної хірургії по курсу ортопедії і травматології. В 1945 р. направлений на роботу в Одесу завідувачим обласним відділом охорони здоров'я; за сумісництвом – доцент по кафедрі ортопедії і травматології в медичному інституті. З 1946 по 1950 рр. – заступник голови Одеської обласної Ради депутатів трудящих.

У 1952 р. успішно захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня доктора медичних наук на тему: «Роль м'язової тканини при кісткоутворювальному процесі». Після захисту М.Л. Дмитрієв обіймає посаду заступника директора по учбовій і науковій роботі, а в 1953 р. його вибирають на посаду завідувача кафедри хірургії і ортопедії дитячого віку і стверджують у званні професора (1953–1974 рр.). Кафедру, що тільки почала функціонувати після війни, потрібно було створювати практично наново. Не було навчальних посібників, інструментів, бракувало кадрів, ліжковий фонд становив 40 ліжок. Нагороджений орденами та медалями. Автор більше 80 наукових робіт, з них 2 монографій. Всі його організаційні, наукові та лікувальні можливості були спрямовані на розробку найактуальніших проблем дитячої хірургії. Професор М.Л. Дмитрієв був талановитим організатором. Порівнявши показники лікування гострого апендициту у стаціонарах

для дорослих з наданням допомоги в дитячій лікарні (дисертація Л.В. Прокопової, В.С. Топузова), тактику й методи лікування ушкоджень опорно-рухового апарату (дисертації А.І. Чанг, М.В. Сушкова), він науково обґрунтував необхідність зосередження всіх видів хірургічної допомоги в умовах дитячого закладу і в 1955 році одне з педіатричних відділень міської дитячої лікарні було перепрофільоване в хірургічне.

Завдяки наполегливості професора М.Л. Дмитрієва надалі хірургічна клініка була розширена до 160 ліжок, на яких було організовано 4 спеціалізованих відділення, де проводилася корекція природжених і придбаних вад розвитку, лікування ушкоджень і захворювань органів грудної і черевної порожнини, заочеревинного простору, опорно-рухового апарату. На початку 60-х років у дитячих поліклініках міста були створені кабінети дитячих хірургів, у 70-х – у містах області. Був відкритий обласний травматологічний пункт, а в районах області введено посади дитячих хірургів або відповідальних за надання невідкладної хірургічної допомоги дітям.

З великим ентузіазмом і властивим йому талантом Модест Львович взявся за організацію і оснащення кафедри, підбір і підготовку співробітників, навчально-методичну роботу. Будучи вимогливим до себе, з одного боку, а з іншого – прекрасно володіючи лекторською майстерністю, він незабаром завоював загальну увагу і любов студентів. На кафедрі появилися клінічні ординатори, аспіранти, було створено експериментальне відділення, де молоді вчені разом із завідувачем кафедри відточували хірургічні прийоми, а кожна дисертація обґрунтовувалася серйозними експериментальними дослідженнями.

Одночасно велася велика робота з розширення ліжкового фонду, будівництва нового корпусу, спеціалізованих відділень. Кипуча енергія, виняткова працьовитість, цілеспрямованість у поєднанні з високою вимогливістю до себе і оточуючих сприяли швидкому росту авторитету молодого завідувача кафедри.

Очолоючи кафедру хірургії та ортопедії дитячого віку у 1953–1974 рр., з. д. н. т. УРСР проф. М.Л. Дмитрієв визначив головні наукові напрями діяльності кафедри: розробку ощадливих підходів, вивчення регенерації тканин. Широке загальнобіологічне мислення поряд з опануванням теоретичних дисциплін дозволило Модесту Львовичу глибоко проникнути в теоретичні основи регенерації кісткової тканини і на цій основі розробити ощадливі методи лікування деяких ортопедичних і травматологічних патологій. Особливого значення набула експериментально і клінічно обґрунтована та запропонована ним методика біологічної підготовки аутоспонгіози, що дозволило значно покращити результати хірургічного лікування дітей із дефектами кісткової тканини. Одночасно проводилися експериментальні дослідження, вивчалися питання сумісності тканин, відроблялися технічні прийоми, підбір донора з пересадки кінцівки. Проте такій ідеї не судилося було здійснитися на цьому етапі розвитку медичної науки. Думки ці не покидали М.Л. Дмитрієва до кінця його життя. Ця проблема розвинута в докторській дисертації Л.В. Прокопової. Застосування

біологічно підготовленої аутоспонгіози в комбінації з кортикальними алотрансплантатами за ефективністю можна порівняти з аутопластикою, про що йдеться в монографії М.Л. Дмитрієва, Л.В. Прокопової (1974).

Методика кісткової пластики отримала широке поширення під час лікування псевдосуглобів і дефектів кісток як у Радянському Союзі, так і за кордоном. З матеріалами цих досліджень він виступав на конгресах у Нью-Йорку, Брюсселі (1960 р.), Варні (1970 р.), Сегеді (1972 р.), опублікував монографію «Кістково-пластичні операції у дітей» (1970 р.).

Успішно розроблялися на кафедрі методи ощадливого лікування гострого остеомієліту із застосуванням внутрішньо вогнищевої антибіотикотерапії (дисертація К.П. Алексюка), профілактика та лікування спайкової непрохідності (докторська дисертація В.С. Топузова). У 1973 р. вийшли монографії «Нариси гнійної хірургії у дітей» (М.Л. Дмитрієв, Л.В. Прокопова), «Травматологія дитячого віку» (Г.А. Баїров, М.Л. Дмитрієв).

Під керівництвом проф. М.Л. Дмитрієва було виконано 4 докторські дисертації (К.Г. Тагібеков, Л.В. Прокопова, В.С. Топузов, І.В. Кравченко) та 20 кандидатських дисертацій, написано 4 монографії («Дія лізатів на регенерацію кісткової тканини», «Травматологія дитячого віку», «Нариси гнійної хірургії у дітей», «Кістково-пластичні операції у дітей») та більш як 100 наукових статей.

Будучи талановитим організатором, М.Л. Дмитрієв був ініціатором і організатором проведення в Одесі Першої Української конференції (1960 р.), Всесоюзної студентської конференції (1964 р.), активним учасником всесоюзних з'їздів і конференцій, членом президії і правління Українського наукового товариства ортопедів-травматологів, заступником голови Обласного наукового товариства ортопедів-травматологів, членом редакційних рад республіканських хірургічних журналів, брав активну участь у роботі міжнародних конгресів у Чехословаччині, Угорщині, США, Австрії і т.п.

У 1971 р. професорові М.Л. Дмитрієву присвоїли звання заслуженого діяча науки УРСР. За заслуги в науковій, організаторській, педагогічній, лікарській і громадській діяльності М.Л. Дмитрієв був нагороджений орденами і багатьма медалями. Його по праву можна вважати основоположником одеської школи дитячих хірургів. Багато учнів М.Л. Дмитрієва стали відомими вченими, керівниками наукових закладів, а його наукова спадщина розвивається і удосконалюється в роботах його учнів.

У 1974 р. кафедру очолила професор Л.В. Прокопова (1928–2019) – учениця проф. М.Л. Дмитрієва, яка продовжила визначену спрямованість щодо діяльності кафедри і розробила новий напрям – використання фізичних факторів у лікуванні хірургічної, ортопедичної та травматологічної патології.

Людмила Василівна завідувала кафедрою хірургії дитячого віку в 1974–1991 рр. Закінчила педіатричний факультет Одеського медичного інституту в 1954 р. Спочатку працювала старшим лаборантом, а з 1956 р. – аспірант кафедри хірургії дитячого віку ОМІ. З 1959 по 1974 гг. – асистент, доцент і професор цієї ж кафедри. З 1983 р. – декан педіатричного факультету.



Рис. 5. Людмила Васи́лівна Прокопова (1928–2019)

У 1959 р. захистила кандидатську дисертацію на тему: «Гострий апендицит у дітей». У 1969 р. присвоєний вчений ступінь доктора медичних наук після захисту дисертації на тему: «Комбінована кісткова пластика при лікуванні псевдосуглобів і дефектів довгих трубчастих кісток у дітей», а в 1970 р. затверджена в ученому званні професора по кафедрі хірургії і ортопедії дитячого віку. Автор близько 150 наукових робіт, співавтор 3 монографій: «Нариси гнійної хірургії у дітей» (1973), «Кістковопластичні операції у дітей» (1974), «Лікування остеомієліту у дітей» (1979). Володар 12 свідчень про винахід. Нагороджена орденом «Знак Пошани», медаллю «За доблесну працю». Під керівництвом Л.В. Прокопової було виконано 2 докторські (Н.Г. Ніколаєва, О.О. Лосев) та 12 кандидатських дисертацій.

Широкого визнання набула запропонована нею методика комбінованої кісткової пластики, а також нові варіанти втручань на грудній клітці, при остеомієліті та пухлинах.

Наукова спрямованість досліджень полягала в подальшому удосконаленні лікування природжених вад розвитку опорно-рухового апарату, гострого та хронічного остеомієліту (дисертація Н.Г. Ніколаєвої, Т.Л. Бугайової, І.А. Зуя, М.К. Малярчука).

Запропоновано ощадливий підхід до закритого зрошування плевральної порожнини, застосування гелій-неонового опромінення, гнотобіологічної ізоляції у лікуванні деструктивних пневмоній (кандидатська й докторська дисертації О.О. Лосева). Розроблено ефективні та ощадливі методи лікування гнійно-септичних захворювань новонароджених (дисертації В.А. Мельниченко, П.Х. Кокенські). Запропоновано оригінальні методи шкірної автопластики у разі великих гемангіом (дисертації Л.Е. Головатюк, А.І. Чанг), множинних та ускладнених форм ехінокозу (В.А. Мельниченко).

У 1979 р. надрукована монографія «Лікування остеомієліту у дітей» (Л.В. Прокопова, К.П. Алексюк), запропоновані оригінальні фрези для ощад-

ливої трепанації кісток (К.П. Алексюк), хірургічні втручання у разі епі- та діафізарних дефектів кісток після остеомієліту (Л.В. Прокопова), внутрішньотканинний електрофорез і метод пластики остеомієлітичних порожнин аутоспонгіозою з кістковим мозком (Н.Г. Ніколаєва). Актуальність розроблених питань підтверджена 9 авторськими свідоцтвами на винахід.

З 1994 р. по 2004 р. кафедрою керувала професор Н.Г. Ніколаєва – учениця Л.В. Прокопової. Співробітники кафедри продовжують працювати в напрямках ощадливого підходу до лікування дітей. Організаційну, лікувальну й консультативну роботу Н.Г. Ніколаєва поєднує із науковою діяльністю. На найбільшу увагу заслуговують розробки Н.Г. Ніколаєвої щодо управління ростом та регенерацією тканин. Нового втілення набула дистракційна методика, яка застосовується у разі вад розвитку кінцівок і усіх патологій кісток, природжених і набутих дефектів покривних тканин (І.М. Кисилевич, О.В. Годлевська, О.В. Карабенюк, Е.О. Станко), у лікуванні гнійно-запальних захворювань із застосуванням локальної гіпербаричної оксигенації та лазерної терапії широкого спектра (М.Г. Мельниченко, О.В. Карабенюк, М.К. Малярчук).

Під її керівництвом розробляються можливості застосування фотомодифікованого кісткового мозку, вуглекислотного лазерного випромінювання. Методика ощадливого підходу і радикальності хірургічного втручання у разі лікування доброякісних пухлин була провідною у докторській дисертації Н.Г. Ніколаєвої (1991). Ця методика передбачає термічну СО₂-лазерну обробку кісткових стінок і заміщення дефектів алотрансплантами й фотомодифікованим кістковим мозком.

Прихильник ощадливої тактики в дитячій хірургії, професор Н.Г. Ніколаєва продовжила розроблення зберігальних методів і підходів, визначила новий напрям наукових досліджень – використання природних та преформованих фізичних чинників для лікування хірургічної, ортопедичної та травматологічної патології. Найбільш значущі й глибокі дослідження були присвячені актуальнішим проблемам педіатричної хірургії – хірургічним лікуванням пухлин та пухлиноподібних уражень кісток у дітей. Більшість цих досліджень випереджала свій час і багато в чому визначила напрями розвитку педіатричної науки та практики в Україні. На основі піонерських досліджень щодо кісткової пластики Наталя Григорівна сформулювала концепцію збереженого підходу до ураженого сегменту завдяки трансплантації УФ-опроміненого аутологічного кісткового мозку. Крім того, дослідження Н.Г. Ніколаєвої присвячені ефективним підходам у лікуванні гнійно-септичних захворювань у дітей і ортопедо-травматологічної патології на основі використання преформованих фізичних феноменів. Це дозволило у подальшому розробити під її керівництвом диференційовані підходи до лікувальної тактики, реабілітаційних заходів та профілактики ускладнень. За час роботи на кафедрі вона навчила не одне покоління студентів і молодих дитячих хірургів, лекції й заняття професора завжди високо конструктивні, відрізняються ясністю й докладністю.



Рис. 6. Ніколаєва Наталя Григорівна (1954)

Наталя Григорівна Ніколаєва народилася 28 лютого 1954 року у м. Одеса. Після закінчення середньої школи у 1971 році вступила в Одеський медичний інститут на педіатричний факультет, який закінчила з відмінністю у 1977 році. Студенткою була активним учасником наукового студентського гуртка на кафедрі хірургії та ортопедії дитячого віку і після закінчення інституту була зарахована у клінінординатуру на кафедрі. Після закінчення клінінординатури в 1979 році залишилася працювати асистентом кафедри хірургії та ортопедії дитячого віку, де пройшла творчий шлях до професора. В 1984 році захистила кандидатську дисертацію за темою «Аутопластика підготовленої спонгіозою з кістковим мозком у комплексному лікуванні хронічного остеомієліту у дітей». У період виконання наукових досліджень Н.Г. Ніколаєва отримала 2 авторських свідоцтва на винахід, бронзову медаль ВДНГ за «Спосіб лікування хронічного остеомієліту». Н.Г. Ніколаєва продовжила наукові дослідження своїх учителів і у 1991 році захистила докторську дисертацію за темою «Комплексне хірургічне лікування доброякісних пухлин та пухлиноподібних уражень кісток у дітей з використанням вуглекислотного лазерного та ультрафіолетового інтегрального випромінювання». З 1994 року Н.Г. Ніколаєва очолила кафедру хірургії, ортопедії та травматології дитячого віку. У 1995 році отримала почесне звання «Винахідник СРСР». З 1997 року увійшла до складу Правління республіканського наукового товариства ортопедів-травматологів. У 1998 році затверджена в ученому званні професора кафедри хірургії, ортопедії та травматології дитячого віку.

Серед більше 30 винаходів Н.Г. Ніколаєвої широку популярність одержали трансплантація фотомодифікованого кісткового мозку у разі доброякісних пухлин і пухлиноподібних уражень кісток, хронічного остеомієліту; розробка методів комбінованого distraкційного лікування вроджених і придбаних вад кінцівок; комбінованого етапного лікування остеохондропатій різної локалізації й наслідків травм великих суглобів.



Рис. 7. Лосєв Олександр Олександрович (1948)

Професор Н.Г. Ніколаєва вибрана “Business Women – 2000, 2002”, номінант на міжнародне звання “Great Women of the 21st century”. Вона опублікувала понад 300 робіт з різних розділів дитячої хірургії, 5 навчальних посібників. Під її керівництвом захищені 7 кандидатських та одна докторська дисертація. Учні Наталі Григорівни працюють у відділеннях і центрах дитячої хірургії не тільки в Україні, але й за її межами.

У наступний час кафедру дитячої хірургії очолює доктор медичних наук професор О.О. Лосєв.

Олександр Олександрович Лосєв народився 16 лютого 1948 р. у родині військовослужбовця. У 1966 р. вступив у Одеський медичний інститут ім. М.І. Пирогова, а у 1972 р. з відмінністю закінчив його за фахом «Педіатрія». З 1972 по 1974 рр. працював дитячим хірургом у міській дитячій лікарні № 1 м. Одеса. У 1974 р. вибраний на посаду асистента кафедри хірургії і ортопедії дитячого віку Одеського медичного інституту ім. М.І. Пирогова.

Працюючи асистентом кафедри, Олександр Олександрович багато часу приділяв питанням діагностики та лікування важких дітей із септичними хірургічними захворюваннями. Після проходження стажування у торакальному відділенні клінічної лікарні ім. Н.Ф. Філатова (м. Москва) О.О. Лосєв почав досліджувати складний напрям гнійно-септичної хірургії – деструктивні пневмонії у дітей. Під час цієї роботи провів багато експериментальних досліджень на тваринах, розробив цікаві новаторські методики місцевого лікування деструктивних пошкоджень легень у дітей. Результатом наукових досліджень асистента О.О. Лосєва у 1982 році був захист кандидатської дисертації за темою «Методи місцевого лікування бактеріальної пневмонії у дітей на стадіях інфільтрації і плевральних ускладнень» у м. Київ.

З 1987 по 1997 рр. О.О. Лосєв вибрав посаду доцента кафедри хірургії і ортопедії дитячого віку Одеського

медичного інституту ім. М.І. Пирогова, а в 1992 р. захистив докторську дисертацію «Використання лазерного випромінювання і керованого абактеріального середовища в комплексному лікуванні бактеріальної деструкції легенів у дітей».

У 1994 р. пройшов стажування протягом 1 міс. у м. Вашингтон (США).

У 1995 р. О.О. Лосев був призначений завідувачем кафедри хірургії, ортопедії та травматології дитячого віку факультету удосконалення лікарів. У 2000 р. вибраний на посаду завідувача кафедри госпітальної дитячої хірургії, а з 2004 р. є завідувачем кафедри дитячої хірургії.

З 2001 став Членом Асоціації дитячих хірургів Росії та Членом Європейської Асоціації Ендоскопічних Хірургів, а з 2002 р. є Лауреатом Муніципальної акції «Одесит Року» з врученням почесного знаку «Кришталева перлина». Молодий вчений продовжив роботу над проблемою ощадливого лікування гнійно-септичних ускладнень деструктивних пневмоній у дітей, розробив зручні та ефективні фігурні дренажі для дренирування різних форм плевральних ускладнень. Розробив та запропонував використання внутрішньовогнищевих методик преформованих фізичних чинників.

У 1992 р. О.О. Лосев успішно захистив докторську дисертацію у 2-му МОЛДМІ ім. М.І. Пирогова м. Москва «Використання лазерного випромінювання і керованого абактеріального середовища в комплексному лікуванні бактеріальної деструкції легенів у дітей». У 1994–95 рр. пройшов стажування в університетських клініках США, Італії, Словачії.

У 1995 р. О.О. Лосев був призначений завідувачем кафедри хірургії, ортопедії та травматології дитячого віку факультету удосконалення лікарів. У зв'язку із закриттям факультету удосконалення лікарів у 1997 р. переведений на посаду професора кафедри хірургії, ортопедії та травматології дитячого віку Одеського медичного інституту ім. М.І. Пирогова. Вчене звання професора Олександр Олександровичу присуджено у 1999 році.

У 2000 р. вибраний на посаду завідувача кафедри госпітальної дитячої хірургії, а з 2004 р. є завідувачем кафедри дитячої хірургії Одеського національного медичного університету. У 2001 року отримав Почесний приз «Золотий скальпель Одеси».

Під керівництвом О.О. Лосева захищено 5 кандидатських дисертацій, він є автором більше 150 наукових робіт, 7 монографій.

Багатопрофільність клінічної бази визначає широкий діапазон роботи, яку проводять співробітники клініки. Це хірургічні втручання у разі вроджених і придбаних вад розвитку, пухлиноподібних поразок і пухлин, ушкоджень різної локалізації і гнійно-запальних захворювань усіх органів і систем у дітей від першого дня життя до 18 років. Запроваджено ендоскопічні, сонографічні, експрес-діагностичні методики досліджень; розробляються нові підходи в ортопедії, онкології, урології, неонатології, торакальній, абдомінальній та гнійній хірургії.

Співробітники розробляють нові підходи в хірургії, в т.ч. новонароджених, з використанням сучасних методів досліджень і способів лікування. Пріоритет віддається ощадливій тактиці лікування.

Загалом, за 85 років діяльності співробітниками кафедри захищено 10 докторських і 45 кандидатських дисертацій, видано більше 1000 наукових статей, отримано 45 патентів на винаходи. Більше 10 000 педіатрів і 17 000 випускників лікувального факультету перейняли особливостями педіатричної хірургії як дисципліни і спеціальності, опанували необхідні навички під керівництвом таких прекрасних педагогів, як проф. М.Л. Дмитрієв, проф. Л.В. Прокопова, проф. В.С. Топузов, проф. О.О. Лосев, проф. Н.Г. Ніколаєва, доценти А.А. Циома, К.П. Алексюк та ін. Сотні тисяч маленьких пацієнтів отримали висококваліфіковану консультативну і лікувальну допомогу.

До 85-річного ювілею колектив кафедри прийшов із новими творчими планами, спрямованими на покращання педагогічної, лікувальної та наукової діяльності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Zaporozhan VN, Kresyun VI, Handrykova GI. Professor of Odessa National Medical University (1900–2015). Biographical dictionary. Odessa: ONMedU, 2016;320 (in Ukrainian).
2. Babii IL, Bazhora YI, Geshelin SO. et al. Odessa Medical University. 1900–2000. Odessa: Odessa. state honey. University, 2000;199 (in Ukrainian).
3. Zaporozhan VN, Chuev PN, Ratovsky II, Kurako YuL, Makulkin RF, Danylenko AI. Essays on the history of health care of Odessa for its 200th anniversary. Odessa: Chernomorje, 1994;192 (in Ukrainian).
4. Tolstanov OK, Voronenko YuV, Rybalchenko VF and others. History of pediatric surgery in Ukraine: study guide. Ternopil: TDMU, 2012;432 (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 10.12.2022 р.

Прийнята до друку 23.12.2022 р.

Світлій пам'яті ОЛЕКСІЙ АНТОНОВИЧ ШАНДРА

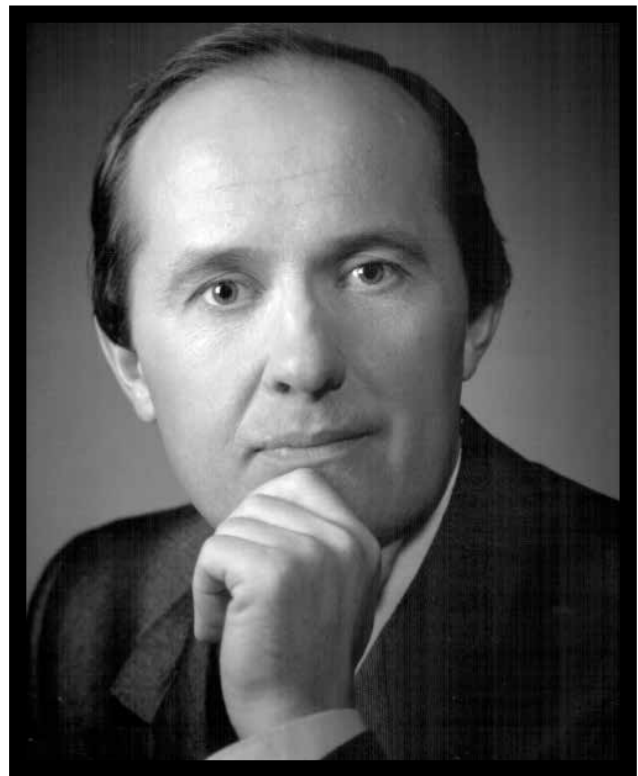
Відійшов у вічність наш колега, Вчитель, видатний науковець, невтомний працівник, патріот Університету та України, багаторічний завідувач кафедри фізіології професор **Шандра Олексій Антонович**.

О.А. Шандра народився в с. Піщане Черкаської області. У 1975 р. він закінчив з відзнакою Одеський медичний інститут ім. М.І. Пирогова, з яким пов'язана вся подальша наукова та педагогічна діяльність і де він пройшов шлях від лідера наукового студентського гуртка, старшого лаборанта, асистента, доцента до професора кафедри патологічної фізіології. В 1977 р. він захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук, в 1986 р. – доктора медичних наук. З 1989 р. Олексій Антонович очолював кафедру фізіології Одеського національного медичного університету.

О.А. Шандра у різні роки був вченим секретарем, деканом факультету, проректором з наукової роботи, головою спеціалізованої вченої ради Одеського медичного університету. У 1983 р. йому присуджено почесне звання «Заслужений винахідник УРСР», а в 1998 р. – почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України». На формування наукового та життєвого світогляду О.А. Шандри великий вплив справили його вчителі: голова та засновник міжнародного наукового товариства патофізіологів, академік Г.М. Крижанівський, та професор, Заслужений діяч науки і техніки України Р.Ф. Макулькін.

Висока кваліфікація дослідника й широка ерудиція науковця дозволили О.А. Шандрі виконати чимало актуальних досліджень, результати яких мають велике теоретичне та практичне значення. Він зробив вагомий внесок у вивчення механізмів функціонування нервової системи. В його роботах отримали розвиток вчення детермінанти, патологічної системи, епілептичної та антиепілептичної систем головного мозку. Ним вперше з'ясована роль низки нейропептидів в контролі діяльності мозку, розроблено нові та багатообіцяючі методи лікування нейропатологічних синдромів. Значним розділом роботи, з яким також пов'язані найбільш важливі досягнення творчого шляху професора Шандри О.А., є розвиток проблем біоетики, докорінна переробка лабораторних практикумів з курсу фізіології, що дозволило ефективно інтегрувати принципи викладання дисципліни в єдиний міжнародний медичний освітній простір.

Більше ніж 30 років професор Шандра О.А. очолював кафедру фізіології Одеського національного



медичного університету. О.А. Шандрою опубліковано 370 наукових праць, з них 18 книг (монографій, підручників, посібників) та 52 свідоцтв та патентів на винаходи. Такі монографії, як «Кіндлінг та епілептична активність», «Ноцицепція и антиноцицепція (теорія і практика)», «Дизрегуляція антиепілептичної системи», та підручники «Фізіологія» та «Physiology» (у співавторстві) дістали широке визнання в нашій країні та за її межами. Наукові досягнення О.А. Шандри відзначено премією Ленінського комсомолу, а також міжнародною премією Говерса, медаллю АН України ім. В. Підвисоцького. О.А. Шандра є професором фонду Сороса. Під його керівництвом виконано 6 докторських та 26 кандидатських дисертацій. Учні професора О.А. Шандри завідують кафедрами в нашій країні, а також багато з них зараз працюють у різних провідних наукових центрах Європи та Америки.

Друзі, колеги, учні та здобувачі вищої освіти глибоко сумують з приводу смерті О.А. Шандри.

Професор Шандра Олексій Антонович залишиться у пам'яті кожного доброю, світлою, чуйною Людиною. Це велика втрата для науки, для родини, близьких, колег та всіх людей, з якими він був поруч.

Керівництво, колеги Одеського національного університету, учні, професорсько-викладацький кафедр фізіології, загальної та клінічної патологічної фізіології, біофізики, інформатики та медичної апаратури та фізіології Одеського національного медичного університету висловлюють глибокі співчуття рідним та близьким, науковій та професійній спільноті.

*Вічна пам'ять видатній Людині,
Ученому і талановитому Вчителю!*

ДЛЯ АВТОРІВ

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» було засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чії імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновником і видавцем «Одеського медичного журналу» є Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

«Одеський медичний журнал» включено до Переліку наукових фахових видань категорії «Б» (галузь – медичні науки, спеціальності – 221 «стоматологія», 222 «медицина», 226 «фармація, промислова фармація», 228 «педіатрія»). Наказ Міністерства освіти і науки України № 894 від 10.10.2022, додаток 2; доступ за посиланням <https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/634/554/>

a9b/634554a9b478a810320066.pdf і Наказ Міністерства освіти і науки України №185 від 20.02.2023, додаток 4; доступ за посиланням <https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/640/5b3/0d1/6405b30d14b2a618655959.pdf>) Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни – він занесений до Ulrich's Periodicals Directory, BASE-Search, Google Академії, «Наукової періодики України».

У серпні 2022 року наукове видання «Одеський медичний журнал» отримало тримісячну стипендію від проєкту «Підтримка українським редколегіям» (SUES – Support to Ukrainian Editorial Staff). SUES є ініціативою європейських установ та організацій, мета яких полягає в підтримці наукової спільноти України

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс – 48717.

Журнал виходить шість разів на рік.

ISSN 2226-2008

DOI 10.54229/2226-2008

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, стоматології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні та оригінальні статті загальним обсягом 6–12 сторінок, огляди – до 12–20 сторінок, короткі повідомлення – до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. В журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, стоматологічних та фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних та прикладних проблем з таких спеціальностей: 221 – стоматологія, 222 – медицина, 226 – фармація, промислова фармація, 228 – педіатрія: – генетика та прикладні аспекти медичної генетики;

– біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патологій; – роботи з новітніх клітинних технологій;

– новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

– досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

– профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди, лекції, короткі повідомлення, клінічні випадки, матеріали конференцій з сучасних актуальних проблем стоматології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї, матеріали з історії науки та медицини, фармації, стоматології, рецензії.

5. Стаття надсилається до редакції в електронному варіанті зі сканом першої сторінки з підписами усіх авторів. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується сканом (1) направлення до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, (2) відомостями про авторів, (3) декларацією щодо оригінальності тексту наукової статті, а для вітчизняних авторів також (4) експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їхню публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого – 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей – українська та англійська.

10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

а) індекс УДК – зліва, відповідно до ключових слів;

б) ініціали та прізвище автора (авторів);

в) назва статті;

г) повна назва установи (установ), девіканон роботу, місто, країна. Якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, тоді необхідно арабськими цифрами позначити цифровий нарядковий знак, що відповідає установі, де працює кожний з авторів; а назва установи має бути вказана з відповідним цифровим позначенням, електронна адреса (адреси), номер телефону;

д) два резюме – українською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка). Резюме українською мовою має складатися за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти);

е) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;

ж) формулювання мети статті (постановка завдання);

з) матеріали і методи дослідження з описами методів дослідження, кількості та розподілу об'єктів дослідження. Має бути зазначено дотримання принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких долучають людей, або принципів Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах;

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;

л) літературні посилання у порядку їхнього цитування або за алфавітом.

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті – у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі – двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі – обводять червоним олівцем; підрядкові та нарядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід вказати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 10 років і лише в окремих випадках – більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 15 джерел, в оглядах – до 60. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список літератури оформлюється латиницею за нижченаведеними схемами англійською мовою або транслітеровані. Оформлювати їх необхідно згідно зі стандартом National Library of Medicine (NLM) або Vancouver style.

Для статей:

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12-16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensinger C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. doi: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

Прізвища авторів та назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті – у перекладі на англійську. Транслітерацію можливо зробити автоматично на сайті <http://ukrlit.org/transliteratsiia>. В бібліографічному посиланні кожного джерела слід вказати всіх авторів, відокремлюючи один від одного комою і пробілом. Ініціали вказують після прізвища, знаками пунктуації не відокремлюються. Повні імена авторів не наводяться. У випадку **7 і більше** авторів ставиться посилання “et al.” після перших трьох прізвищ. Якщо авторів **6 і менше**, “et al.” не використовується. Після переліку авторів ставлять крапку і пробіл. Назва публікації наводиться англійською мовою повністю, без скорочень. Після назви статті ставлять крапку і пробіл. Назва періодичного видання наводиться англійською мовою або транслітерується символами латинського алфавіту. Дозволяється наводити зареєстровані скорочення назви періодичного видання. Зазвичай ця форма написання самостійно приймається виданням, її можна дізнатися на сайті журналу, видавництва, в **Journal List**, на сайті **ISSN** або необхідно наводити його повну назву без скорочення. Назви вітчизняних журналів скорочувати не можна. Після назви видання ставлять крапку і пробіл. Інфор-

мація відносно видання: рік видання відокремлюється крапкою з комою, потім наводиться номер тому, якщо необхідно, в круглих дужках вказується номер журналу, після двокрапки наводиться діапазон сторінок. Для статті, що надрукована не англійською мовою, наприкінці сформованого посилання в круглих дужках вказується мова оригіналу. Додаткова інформація стосовно статті – номери DOI, PubMed ID, режим доступу до першоджерела тощо – наводиться наприкінці посилання.

Для матеріалів конференцій:

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22-25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultrastructure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11-15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці – у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій – назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) – англійською.

Для монографій та інших книжок:

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, authors; Panasyuk YN, editor. *Lektyny v gistokhimii [Lektins in histochemistry]*. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки – у транслітерації з перекладом на англійську в квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок – англійською, назва видавництва – у транслітерації.

Зауважуємо: у списку латиницею потрібно вказувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь. Також не слід у ньому застосовувати знаків розділення: // і –. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Наприкінці літературного джерела потрібно вказувати цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html.

19. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки в електронному вигляді.

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів – 5,5, 11,5 і 17,5 см.

20. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

21. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їхнього змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів.

22. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

23. Після отримання підтвердження від редколегії про прийняття статті до публікації надаються реквізити для сплати публікаційного внеску. Вартість публікації становить 1000 гривень (за 12 сторінок). Кожна додаткова сторінка сплачується окремо у розмірі 40 гривень. Публікаційний внесок покриває витрати, пов'язані з коректурою і редагуванням статей, макетуванням журналу та розміщенням його електронної версії. Електронна версія журналу своєчасно розміщується у відкритому доступі на сайті видання. За бажанням автор статті може замовити собі друкований примірник журналу. Вартість друкованого примірника – 800 гривень, які необхідно сплатити додатково до публікаційного внеску. Підтвердження проведеної оплати (відскановану квитанцію або її фотографію) автор надсилає в електронному вигляді на e-mail omj@onmedu.od.ua.

24. Контакти редакції «Одеського медичного журналу»: Валіховський пров., 2, ректорат Одеського національного медичного університету, м. Одеса, 65082, Україна

Контактна особа – Демченко Христина, тел.: +380 (68) 4870694; e-mail: omj@onmedu.od.ua

Науковий редактор – Антоненко Петро, тел.: +380 (97) 5875636;

e-mail: petro.antonenko@onmedu.edu.ua

Сторінка журналу: journal.odmu.edu.ua

25. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються. Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Середній час очікування публікації (від дня подачі до дня публікації) – 2–3 місяці (залежно від фактичної кількості поданих авторами публікацій у конкретний випуск).

ДЕКЛАРАЦІЯ щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), *(П.І.Б. автора або авторів – указуються всі автори наукової статті)*, декларує(ємо), що в статті *(назва наукової статті)* наявним є оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), *відсутні* некоректні цитування, запозичення іншого тексту, відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не міститься елементів плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

Дата

Підпис(и)

Примітки: 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної Установи.

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню. Завданням рецензування є максимально об'єктивна оцінка змісту наукової статті, її відповідності вимогам журналу, аналіз її переваг та недоліків, винесення конкретних рекомендацій щодо її удосконалення. Відповідальний секретар журналу проводить попередній аналіз статей, що надійшли до редакції, їхню відповідність тематиці та спеціалізації журналу. Рецензентів призначає головний редактор журналу. В окремих випадках за рішенням головного редактора призначення рецензента(ів) може бути доручене члену редакційної колегії або вирішене на засіданні редакційної колегії.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці – доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. У разі потреби редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Рецензенти мають відповідати кваліфікаційним вимогам згідно з Наказом МОН України від 15.01.2018 № 32. Наукові статті, що надійшли до журналу, спрямовуються на рецензію одному рецензенту, за необхідності – двом рецензентам. Для всіх статей, що надходять до журналу, визначається рівень їхньої унікальності за допомогою Системи програмно-обчислювального комплексу Strikeplagiarism.com.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, переваги й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензування проводиться конфіденційно за принципом подвійного «сліпого» рецензування (ані автор, ані рецензент не знають П.І.Б. один одного). Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

В окремих випадках на прохання рецензента та за узгодженням з редакційною колегією журналу взаємодія рецензента і автора може відбуватись у відкритому режимі. Така практика застосовується лише у тому випадку, якщо відкрита взаємодія забезпечить поліпшення викладення матеріалу роботи, що рецензується. Зазвичай рецензент робить висновок щодо можливості публікації статті протягом 14 діб.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через сім днів після одержання. Коректури авторам не висилаються, проте якщо це не порушує графік виходу журналу, можливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

У разі потреби за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.

INFORMATION ABOUT EDITION

“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odesa Medical Journal”)

Publication information

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odesa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founder and publisher of “The Odesa Medical Journal” is the Odesa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

“The Odesa Medical Journal” is included in the List of specialized scientific publications of category B (branch – medical sciences, specialties – 221 “dentistry”, 222 “medicine”, 226 «pharmacy, industrial pharmacy», 228 “pediatrics”). Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 894 dated 10.10.2022, appendix 2; available at <https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/634/554/a9b/634554a9b478a810320066.pdf> and

Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 185 dated 20.02.2023, appendix 4; available at <https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/640/5b3/0d1/6405b30d14b2a618655959.pdf>). About 100 articles and messages are published in the Journal annually.

It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country: the Journal is represented in Ulrich’s Periodicals Directory, BASE-Search, Google Academy, “Scientific Periodics of Ukraine”.

In August 2022, the scientific publication “The Odesa Medical Journal” received a three-month scholarship from the “Support to Ukrainian Editorial Staff” (SUES – Support to Ukrainian Editorial Staff) project. SUES is an initiative of European institutions and organizations, the purpose of which is to support the scientific community of Ukraine

The Journal is distributed by subscription. The Journal can be subscribed at any subscription point. Subscription index – 48717.

ISSN 2226-2008

Frequency of the Journal: The Journal appears bimonthly.

DOI 10.54229/2226-2008

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odesa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, dentistry and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem and original articles with total volume of 6–12 pages, reviews – up to 12–20 pages, short reports – up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, dental and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental and applied problems in 221 – dentistry, 222 – medicine, 226 – pharmacy, industrial pharmacy, 228 – pediatrics:

– genetics and applied aspects of medical genetics;

– biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

– works on modern cellular technologies;

– modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

– achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

– prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews, lectures, short reports, clinical cases, materials of conferences on the modern actual problems of dentistry, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries, materials on history of science and medicine, pharmacy, dentistry, reviews.

5. The author sends to the editorial office an on-line version of the article with a scan of the first page and signatures of all authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odesa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources.

6. An article is accompanied with a scan of (1) letter to the editorial staff, a vised signature of the chief and the seal

of the establishment where the work was done, (2) information about the authors, (3) the declaration of originality of the text of the scientific article and for the home authors also (4) by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right – 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

9. The language of the articles is Ukrainian and English.

10. The material of the article should be placed in the following order:

a) UDC index – on the left correspondingly to key words;

b) initials and the last name of the author (authors);

c) the title of the article;

d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country. If there are several authors and they work in different institutions, it is necessary to indicate in Arabic numerals a digital superscript corresponding to the institution where each of the authors works; and the name of the institution must be indicated with the appropriate numerical designation, e-mail, phone number;

e) two abstracts – in Ukrainian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page). Ukrainian abstracts after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five);

f) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;

g) formulation of the aim of the article (raising a task);

h) research materials and methods with descriptions of research methods, number and distribution of the research objects. Compliance with the principles of the World Medical Association Code of Ethics (Helsinki Declaration) for human research or the principles of the EU Directive 2010/10/63 EU on animal experiments should be noted;

i) presentation of the main material of the study with a full justification of the obtained scientific results;

j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;

k) references in the citation order or after the alphabet order.

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are inprinted or put down. The structural formulas are designed

as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones – by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones – with a red pencil; subscript and superscript letters – by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 10 years and only sometimes – more early publications. In the original works they quote no more than 15 sources, in the reviews – about 60. Every work in the references should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works which have not been published yet.

17. The references should be arranged in Latin alphabet according to rules below in English or transliterated according to the National Library of Medicine (NLM) standard or Vancouver style.

For articles:

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12-16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensinger C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. DOI: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

The authors' surnames and the title of the Journal are given in Latin in transliteration, the title of the article is translated into English. Transliteration can be done automatically at the site: <http://ukrlit.org/transliterationsii>. In the bibliographic reference of each source it is necessary to specify all authors, separating from each other a comma and a space. Initials are indicated after the surname, punctuation marks are not separated. The full names of the authors are not given. In the case of 7 or more authors, the reference "et al." after the first three surnames. If the authors are 6 or less, "et al." not used. After the list of authors a point and a space is put. The title of the publication is given in English in full, without abbreviations. After the title of the article a point and a space are put. The title of the periodical is given in English or transliterated with the symbols of the Latin alphabet. It is allowed to cite the registered abbreviations of the title of the periodical. Usually this form of writing is accepted by the publication itself, it can be found on the website of the Journal, publisher, in the Journal List,

on the ISSN website, or it is necessary to give its full name without abbreviation. The names of domestic Journals cannot be abbreviated. After the title of the publication a point and a space are put. Information about the publication: the year of publication is separated by a semicolon, then the volume's number is given, if necessary, in parentheses indicate the number of the Journal, after the colon follows the range of pages. For an article that is not published in English, the language of the original is indicated in parentheses at the end of the generated link. Additional information about the article – DOI number, PubMed ID, source access mode, etc. – is provided at the end of the link.

For materials of conferences:

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22-25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultrastructure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11-15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the work – in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English title), indicated by italic. Translation of the title into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) – in English.

For monographs and other books:

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, autors; Panasyuk YN, editor. *Lektyny v gistokhimii [Lektins in histochemistry]*. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the book – in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages – in English, name of publishing house – in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to. It should also not use punctuation: // and –. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

At the end of the literature source, the digital identifier DOI must be indicated (if it is present). The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of citation databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to State Standards of Ukraine 3582–97 and National State Standard 7.12–93.

Those who have no access to the full content of NSS can find it at the site of the Odesa Medical University, the bibliography examples style is presented. Available from http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html.

19. The printed materials executed with the use of computer technologies are added by computer type-setting materials and graphic in digital form.

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

The graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of line originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, halftone (pictures, etc.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals – 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

20. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision is taken whether to publish the work or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

21. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors.

22. The date of article's coming to the Journal is the day when the editorial office receives the final variant of the text.

23. After the editorial board confirms that the article has been submitted, requisite payment details are provided. The cost of publication is UAH 1,000 (up to 12 pages). Each additional page is paid separately UAH 40. The publication fee covers costs of proofreading and editing, page-planning and on-line version of the Journal. The on-line version of the Journal is timely placed in the publicly available Journal's website. At the request the author of the article can order a printed copy of the Journal. The cost of a printed copy is UAH 800, which must be paid in addition to the publication fee. The author sends confirmation of the payment (a scanned check or its photo) to e-mail omj@onmedu.od.ua.

24. **“Odesa Medical Journal” contacts:** Valikhovsky Lane, 2, Odesa National Medical University Rectorate, Odesa, 65082, Ukraine

Person of contact – Khrystyna Demchenko, phone: +380 (68) 4870694; e-mail: omj@onmedu.od.ua

Scientific editor – Petro Antonenko, phone: + 380 (97) 5875636;

e-mail: petro.antonenko@onmedu.edu.ua

Journal site: journal.odmu.edu.ua

25. The articles that fail to meet these requirements are not admitted. Reprinting of articles is possible only with the written consent of the editors and with reference to the Journal.

The average waiting time of publication (from the day of submission to the day of publication) is 2–3 months (depending on the actual number of publications submitted by authors to a definite issue).

DECLARATION on Originality of the Text of the Scientific Article

I(we) (*name, first name and patrymonic of the author or authors (all authors of the scientific article are indicated)*) declare that in (*the name of the scientific article*) the available text, obtained as a result of own researches (clinical investigations) is original, improper quotations, borrowings of other text, or information given in the section 32 and 69 of the Law of Ukraine “On Higher Education” *absent*.

I(we) declare that my scientific study is executed independently, and has no plagiarism elements.

All borrowings from the printing and electronic sources, as well as from defended before scientific studies, candidate’s and doctoral dissertations have the proper references.

I’m(we are) acquainted with the current regulation about detecting academic plagiarism, according to which the detecting of plagiarism is the reason for the refusal of scientific article publication in the scientific journals of the Odesa National Medical University.

Date

Signature(s)

Notes: 1. The signatures of all authors of scientific article, which are to be certified by establishment where they work, must be in Declaration.

2. If authors of the article are employees of different establishments, Declaration must be provided from every establishment.

MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER

Scientific articles submitted to “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odesa Medical Journal”) need reviewing. The task of reviewing is the most objective assessment of the content of the scientific article, its compliance with the requirements of the Journal, analysis of its advantages and disadvantages, making specific recommendations for its improvement. The executive secretary of the Journal conducts a preliminary analysis of the articles received by the editors, their relevance to the subject and specialization of the Journal. The reviewers are appointed by the editor-in-chief of the Journal. In some cases, by the decision of the editor-in-chief, the appointment of the reviewer (s) may be entrusted to a member of the editorial board or decided at the meeting of the editorial board.

The reviewers of the Journal are experienced specialists – doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors invite external experts for cooperation. The reviewers must meet the qualification requirements in accordance with the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 15.01.2018 No 32. The scientific articles submitted to the Journal are sent for review to one reviewer, if necessary – to two reviewers. For all articles submitted to the Journal, the level of their uniqueness is determined using the programming and computing suite Strikeplagiarism.com. The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondence of the article style to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn at the end.

Reviewing is conducted confidentially by the principle of double “blind” reviewing (neither the author nor the reviewer know each other’s names). The review is provided to the author of the article at his request without a signa-

ture, indication of the name, position and place of work of the reviewer. In some cases, at the request of the reviewer and in agreement with the editorial board of the Journal, the interaction of the reviewer and the author may take place in an open mode. This practice is used only if open interaction will improve the presentation of the peer-reviewed work. Usually the reviewer concludes that the article can be published within 14 days.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in. The articles submitted to authors for correction should be returned to the editors no later than seven days after receipt. Proofreaders are not sent to the authors, but if this does not disturb the schedule of the Journal, it is possible to provide a preprint in which it is permissible to correct only typing and factual errors.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent a reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer’s point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief’s or vice-editor-in-chief’s decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.

НОТАТКИ

Науково-практичний журнал

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (181) 2022

Коректура • *Наталія Славгородська*

Комп'ютерна верстка • *Світлана Калабухова*

Е-mail: omj@onmedu.od.ua
Сайт: <http://journal.odmu.edu.ua>

Підписано до друку: 27.06.2023.
Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.
Папір офсет. Цифровий друк. Обл.-вид. арк. 8,84. Ум. друк. арк. 7,44.
Замов. № 0623/369. Наклад 100 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
Е-mail: mailbox@helvetica.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.