



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

ISSN 2313-6693 (Print)
ISSN 2313-2396 (Online)



The Journal of V. N. Karazin
Kharkiv National University

Series **Medicine**



Вісник Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна

Серія
МЕДИЦИНА

№. 2(49)
T. 32 (2024)



КАРАЗІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КЛАСИКА, ЩО ВИПЕРЕДЖАЄ ЧАС

ТОМ XXXII
2(49) | 2024

ISSN 2313-6693 (Print)
ISSN 2313-2396 (Online)

Унікальний префікс DOI
видавництва журналу:
10.26565

Затверджено до друку
Вченою радою
Харківського національного
університету
імені В.Н. Каразіна Міністерства
освіти і науки України
(протокол №11 від 21.06.2024 р.)

Ідентифікатор медіа
у Реєстрі суб'єктів
у сфері медіа R30-04449
(Рішення № 1538 від 09.05.2024 р.
Національної ради України
з питань телебачення
і радіомовлення.
Протокол № 15)

Свідцтво про внесення
суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру
видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів
видавничої продукції
серія ДК № 3367 від 13.01.2009 р.

Адреса редакції:
майдан Свободи, буд. 4,
м. Харків, 61022, Україна
тел./факс: +38 (057) 702-04-55
e-mail: ukrmedsci@gmail.com,
journal.medicine@karazin.ua

Науково-практичне видання

ВІСНИК

**Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна.**
Серія МЕДИЦИНА

<https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk>

Засновник і видавець Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України
Засновано 1992 року
Періодичність виходу – 4 рази на рік



**МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ**

Входить до Переліку наукових друкованих
фахових видань України (категорія «Б»),
у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
в галузі знань «22 – Охорона здоров'я» (Додаток 4 до наказу
Міністерства освіти і науки України від 02.07.2020 р. № 886)
за спеціальностями: «222 – Медицина»



Робота редакційної колегії орієнтована на норми та принципи
International Committee of Medical Journal Editors

Контент доступний за ліцензією Creative Commons «Attribution» 4.0

Research and practice edition

**The Journal of V.N. Karazin
Kharkiv National University.
Series MEDICINE**

<https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk>

Founder and publisher V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine
Established in 1992
Published 4 times a year



Listed in the scientific printed
professional editions of Ukraine (category B)
which can publish these results in «22 – Healthcare» field
(Annex 4 to Order No 886
of Ministry of Education and Science of Ukraine, 02.07.2020)
on the specialties: «222 – Medicine»



With a focus of the editorial board on the standards and guidelines of
International Committee of Medical Journal Editors

The content is available under license from Creative Commons "Attribution" 4.0



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

VOLUME XXXII
2(49) | 2024

ISSN 2313-6693 (Print)
ISSN 2313-2396 (Online)

DOI unique prefix of the
Journal publishing house:
10.26565

Approved for publication
by the decision
of the Academic Council
of V.N. Karazin
Kharkiv National University
of the Ministry of Education
and Science of Ukraine
(record No 11 of 21/06/2024)

Media identifier
in the Register of the field
of Media Entities R30-04449
(Decision № 1538 dated 9/05/2024
of the National Council
of Television and
Radio Broadcasting of Ukraine,
Protocol № 15)

Certificate of registration
of publishing industry entity
in the State Register of Publishers,
Manufacturers and Distributors
of Printed Products
ΔK № 3367
Issued 13/01/2009

Editorial office address:
4 Svobody Sq.,
Kharkiv, 61022, Ukraine
ph/fax: +38 (057) 702-04-55
e-mail: ukrmedsci@gmail.com
journal.medicine@karazin.ua,

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ EDITORIAL BOARD

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Белозьоров Ігор Вікторович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

CHIEF EDITOR

Belozorov Igor Viktorovich – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, декан медичного факультету, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

DEPUTY EDITORS

Liadova Tetiana Ivanivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Dean of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Цівенко Олексій Іванович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Tsivenko Oleksij Ivanovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

ВИКОНАВЧИЙ РЕДАКТОР

Матвєєнко Марія Сергіївна – доктор філософії за спеціальністю «Медицина», доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

EXECUTIVE EDITOR

Matvieienko Mariia Serhiivna – Doctor of Philosophy, Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

НАУКОВІ РЕДАКТОРИ

Потейко Петро Іванович – кандидат медичних наук, доцент, виконуючий обов'язки завідувача кафедри внутрішніх хвороб і сімейної медицини Навчально-наукового медичного інституту Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

SCIENCE EDITORS

Poteiko Petro Ivanovych – Doctor of Medicine, Associate Professor, Acting Head of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Educational and Research Medical Institute of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute» of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Тихонова Тетяна Михайлівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Tykhonova Tetiana Mykhaylivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Internal Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Авдосьєв Юрій Володимирович – доктор медичних наук, професор, завідувач рентгенохірургічного відділення Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Альперт Джозеф – доктор медичних наук, професор медицини, професор клінічних трансляційних наук Аризонського університету (м. Темпе, Фенікс, Сполучені Штати Америки)

Вольфганг Арнольд – доктор медичних наук, професор, Університет Віттен Хердеке (м. Віттен, Німеччина)

Горшунська Мар'яна Юріївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Джафферані Мохаммад – доктор медичних наук, професор кафедри психіатрії та соціальних наук, Центральний Мічиганський університет (м. Мічиган, Сполучені Штати Америки)

Зупанець Ігор Альбертович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Кот Юрій Григорович – кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри біохімії біологічного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Ксав'єр Пастор Дюран – доктор медичних наук, професор, професор хірургії та медично-хірургічних спеціальностей. Медична інформатика. Клінічна лікарня Університету Барселони (м. Барселона, Іспанія)

Купновицька Ірина Григорівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Івано-Франківськ, Україна)

Лінський Ігор Володимирович – доктор медичних наук, професор, директор Інституту, завідувач відділу ургентної психіатрії та наркології Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Мартиненко Олександр Віталійович – доктор фізико-математичних наук, професор, професор кафедри гігієни та соціальної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Avdosyev Yuriy Volodymyrovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Interventional Radiology State Institution «V.T. Zaitsev Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine, (Kharkiv, Ukraine)

Alpert Joseph Stephen – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of Clinical Translational Sciences, University of Arizona College of Medicine (Tempe, Phoenix, United States of America)

Wolfgang Arnold – Doctor of Medicine, Full Professor, Witten/Herdecke University (Witten, Germany)

Gorshunska Maryana Yuryivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Internal Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Jafferany Mohammad – Doctor of Medicine, Professor of the Department of Psychiatry and Behavioral Sciences Central Michigan University College of Medicine (Michigan, United States of America)

Zupanets Igor Albertovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine)

Kot Yuriy Hrihorovych – Doctor of Philosophy, Associate Professor of the Department of Biochemistry of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Xavier Pastor Duran – Doctor of Medicine, Full Professor, Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-quirúrgicas Informática Médica. Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona, Spain)

Kupnovytska Iryna Hryhorivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Linskyi Igor Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Director of the Institute, Head of the Department of Urgent Psychiatry and Narcology of State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Martynenko Oleksandr Vitaliiiovych – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Hygiene and Social Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Мищенко Тамара Сергіївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Попов Микола Миколайович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Проценко Олена Сергіївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Раймонді Джанфранко – доктор медичних наук, професор, Римський університет Ла Сапієнца (м. Рим, Італія)

Ржепішевська Олена – доктор медичних наук, професор, науковий співробітник кафедри хімії, співробітник кафедри клінічної мікробіології Університету Умео, (м. Умео, Швеція)

Чиж Микола Олексійович – кандидат медичних наук, старший дослідник, завідувач відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (м. Харків, Україна)

Шалімова Анна Сергіївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини Медичного університету Гданська (м. Гданськ, Польща)

Mishchenko Tamara Serhiivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Popov Mykola Mykolaiovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Protsenko Olena Serhiivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of General and Clinical Pathology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Raimondi Gianfranco – Doctor of Medicine, Full Professor, Sapienza University of Rome (Rome, Italy)

Rzhepishevskaya Olena – Doctor of Medicine, Professor, staff scientist at the Department of Chemistry, affiliated research fellow at the Department of Clinical Microbiology, Umeå University, Sweden (Umea, Sweden)

Chyzh Mykola Oleksiiovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Experimental Cryomedicine Department of the Institute of Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Shalimova Anna Serhiivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Hypertension and Diabetology of Medical University of Gdansk, (Gdansk, Poland)

РЕДАКЦІЙНА РАДА EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина» (кандидат медичних наук), старший науковий співробітник групи променевої патології і паліативної медицини Відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Константиновська Ольга Сергіївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty «Medicine», Senior Researcher of the Group of Radiation pathology and palliative medicine at the Radiology Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Konstantynovska Olha Serhiivna – Doctor of Philosophy, Associate Professor Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Целуйко Віра Йосипівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Tseluyko Vira Yosypivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Яблучанський Андрій Миколайович – кандидат медичних наук, доцент, Науковий центр охорони здоров'я Університету Оклахоми (м. Норман, Оклахома, Сполучені Штати Америки)

Yabluchanskiy Andriy Mykolaiovych – Doctor of Philosophy, Associate Professor, University of Oklahoma Health Science Center (Norman, Oklahoma, United States of America)

ЗМІСТ

CONTENTS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Буряк О.Г.**
Особливості гемодинаміки та мікроциркуляції
у дітей з рецидивуючим бронхітом
Сотнікова-Мелешкіна Ж.В.,
Загороднієва О.В., Пономарьова Л.І.
Алгоритм вибору елементів профілактичної програми
в умовах освітнього середовища
Летяго Г.В., Чернуский В.Г., Водолажський М.Л.,
Толмачова С.Р., Носова О.М.,
Нікольська О.С., Білопольська М.І.
Характеристика ризикованих форм поведінки,
сформованих на тлі тривалої соціальної ізоляції
під час карантину, та їх вплив
на стан здоров'я студентської молоді
Раймонді Д., Мартиненко О.В., Барсі Л.,
Марчітто Н., Малярова Л.В.
Біологічний зворотний зв'язок
у пацієнтів похилого віку з хронічним болем:
новий нелінійний аналіз варіабельності серцевого ритму
Сопель О.В., Левчук О.О., Денефіль О.В.
Вплив інозиту на вміст окисно-модифікованих протеїнів
у печінці та серці щурів різної статі із метаболічно
асоційованою стеатотичною хворобою печінки
Чиж М.О., Белочкіна І.В., Глоба В.Ю., Слета І.В.,
Михайлова І.П., Гладких Ф.В.
Ультразвукове дослідження серця щурів
після експериментального ураження епінефрином
та застосування ксеноекстракту серця
Бурова Л.М., Негреба О.-О.О.
Профільна характеристика чутливості до протимікробних
хіміотерапевтичних препаратів *Corynebacterium jeikeium*,
ізолюваних при мінно-вибухових пораненнях кінцівок
Ткаченко Н.О., Проценко О.С.,
Ремньова Н.О., Чумак Л.І., Омельченко В.Ф.
Патоморфологічні та статеві-вікові аспекти
ехінококозу печінки
Зотова А.Б., Шерстюк С.О.,
Храмова Т.О., Наконечна С.А.
Морфологічні особливості стромально-паренхіматозного
компонента печінки плодів та новонароджених, що
розвивалися в умовах материнської гіпертонічної хвороби
Журавльов В.Б.
Результати ранньої реабілітації хворих
з нестабільними ушкодженнями тазового кільця
і поєднаним ушкодженням нижніх кінцівок
Отченаш Н.М.
Вивчення динаміки показників імунного статусу
у хворих на рак грудної залози
на фоні неoad'ювантної хіміотерапії

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

- Голубкіна Є.О., Тихонова Т.М.**
Патогенетичні особливості у хворих з різними
фенотипічними формами ожиріння та остеоартритом:
фокус на метазапалення

БЕЗПЕРЕРВНА МЕДИЧНА ОСВІТА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

- Гладких Ф.В.**
Інтегральні індикатори якості медичної допомоги – шлях
побудови високоякісної системи охорони здоров'я України
та імплементації кращих світових практик оцінки
ефективності здоров'язберігаючих технологій

ORIGINAL RESEARCH

- Buriak O.H.**
Peculiarities of hemodynamic and microcirculation
in children with recurrent bronchitis
Sotnikova-Meleshkina Zh.V.,
Zahorodnieva O.V., Ponomaryova L.I.
Algorithm for the selection of elements
of the preventive program in the educational environment
Letiaho G.V., Chernusky V.H., Vodolazhskyi M.L.,
Tolmachova S.R., Nosova O.M.,
Nikolska O.S., Bilopolska M.I.
Characteristics of risky forms of behavior that were formed
against the background of prolonged social isolation
during lockdown, and their influence
on the state of students' youth health
Raimondi D., Martynenko A.V., Barsi L.,
Marchitto N., Maliarova L.V.
Biofeedback of elderly patients with chronic pain:
new nonlinear HRV analysis
Sopel O.V., Levchuk O.O., Denefil O.V.
The effect of inositol on the content of oxidative modified
proteins in the liver and heart of different sexes rats
with metabolic associated steatotic liver disease
Chyzh M.O., Belochkina I.V., Globa V.Yu., Sleta I.V.,
Mikhailova I.P., Hladkykh F.V.
Ultrasound examination of rat hearts
after experimental epinephrine-induced damage
and the application of heart xenoextract
Burova L.M., Nahreba O.-O.O.
Profile characteristics of sensitivity to antimicrobial
chemotherapeutic drugs of *Corynebacterium Jeikeium*
isolated in explosive mine injuries of the limbs
Tkachenko N.O., Protchenko O.S.,
Remnyova N.O., Chumak L.I., Omelchenko V.F.
Pathomorphological and gender-age aspects
of echinococcosis of the liver
Zotova A.B., Sherstyuk S.O.,
Khramova T.O., Nakonechna S.A.
Morphological features of the stromal-parenchymal
component of the liver of fetuses and newborns
that developed under conditions of maternal hypertension
Zhuravlov V.B.
Results of early rehabilitation of patients
with unstable injuries of the pelvic ring
and combined injuries of the lower extremities
Otchenash N.M.
Study of the dynamics of indicators of immune status
in patients with breast cancer
against the background of neoadjuvant chemotherapy

LITERATURE REVIEW

- Holubkina Ye.O., Tykhonova T.M.**
Pathogenetic features in patients with various
phenotypic forms of obesity and osteoarthritis:
focus on meta-inflammation

CONTINUING MEDICAL EDUCATION AND HEALTH CARE ORGANIZATION

- Hladkykh F.V.**
Integral indicators of the quality of medical care – the way
to build a high-quality health care system of Ukraine
and the implementation of the best global practices for
evaluating the effectiveness of health care technologies

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-01>
УДК: 616.233-022.2-036.1-085-053.2



Особливості гемодинаміки та мікроциркуляції у дітей з рецидивуючим бронхітом

Буряк О.Г., <https://orcid.org/0000-0002-6621-7582>, e-mail: buriakoleksandr1983@gmail.com

Буковинський державний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Чернівці, Україна

Peculiarities of hemodynamic and microcirculation in children with recurrent bronchitis

Buriak O.H., <https://orcid.org/0000-0002-6621-7582>, e-mail: buriakoleksandr1983@gmail.com

Bukovinian State Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, Ukraine

Ключові слова:

рецидивуючий бронхіт, діти, мікроциркуляція, артеріальний тиск, частота дихання, амбулаторне моніторування артеріального тиску.

Для кореспонденції:

Буряк Олександр Григорович
Буковинський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра педіатрії, неонатології та перинатальної медицини;
Театральна пл., буд. 2, м. Чернівці, Україна, 58002;
e-mail: buriakoleksandr1983@gmail.com

© Буряк О.Г., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Рецидивуючий бронхіт у дітей асоціюється з респіраторними симптомами та зниженням функції легень, що може впливати на загальний стан здоров'я. Гемодинамічна нестабільність зазвичай спостерігається у дітей з рецидивуючим бронхітом. Серцевий викид, артеріальний тиск і частота серцевих скорочень є основними гемодинамічними параметрами, на які впливає хвороба. Епізоди бронхіту часто викликають прискорене серцебиття через спроби організму компенсувати знижене насичення киснем, що призводить до підвищеного навантаження на серце та, можливо, серцевої недостатності у тяжких випадках. Взаємозв'язок між рецидивуючим бронхітом і станом серцево-судинної системи вивчався у дорослих, але для педіатричної популяції існує лише обмежена кількість досліджень на цю тему.

Мета роботи – вивчення особливостей артеріального тиску та мікроциркуляції у дітей з рецидивуючим бронхітом.

Матеріали та методи. Всього в дослідження було включено 60 дітей віком від 7 до 12 років, які були розподілені на дві групи: основну групу 30 дітей з рецидивуючим бронхітом і контрольну групу з 30 здорових дітей. Критеріями включення в основну групу були підтверджений діагноз рецидивуючого бронхіту не менше трьох рецидивів впродовж двох років поспіль. У досліджуваних оцінювали кардіореспіраторні показники: артеріальний тиск, частоту пульсу, частоту дихання. Для вивчення мікроциркуляції оцінювали стан капілярів нігтьового ложа. Моніторинг артеріального тиску проводили за допомогою 24-годинного амбулаторного моніторування артеріального тиску (ДМАТ).

Результати та їх обговорення. У дітей з рецидивуючим бронхітом спостерігалися достовірно вищі показники артеріального тиску, частоти пульсу та частоти дихання, порівняно зі здоровими дітьми. Крім того, в основній групі спостерігався значно вищий денний і нічний артеріальний тиск, а також підвищена варіабельність артеріального тиску, порівняно з контрольною групою. Порушення мікроциркуляції спостерігалися у більшості дітей основної групи. Основними аномаліями мікроциркуляції були підвищена звивистість капілярів, зниження лінійної щільності і наявність явищ складжування еритроцитів.

Висновки. Отримані нами дані свідчать про те, що рецидивуючий бронхіт у дітей асоціюється з погіршенням стану серцево-судинної системи та порушеннями мікроциркуляції. Раннє виявлення та моніторинг цих параметрів може допомогти попередити розвиток довгострокових наслідків для серцево-судинної системи у дітей з рецидивуючим бронхітом.

Для цитування:

Буряк О.Г. Особливості гемодинаміки та мікроциркуляції у дітей з рецидивуючим бронхітом. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32. № 2(49). С. 131–139. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-01>

Key words:

recurrent bronchitis, children, microcirculation, blood pressure, respiratory rate, ambulatory blood pressure monitoring.

For correspondence:

Buriak Oleksandr Hryhorovych
Bukovinian State Medical University of the
Ministry of Health of Ukraine, Department
of Pediatrics, Neonatology and Perinatal
Medicine;
2 Teatralna Sq., Chernivtsi, Ukraine,
58002;
e-mail: buriakoleksandr1983@gmail.com

© Buriak O.H., 2024

ABSTRACT

Background. Recurrent bronchitis in children is associated with respiratory symptoms and reduced lung function, which may influence overall health. Hemodynamic instability commonly observed in children with recurrent bronchitis. Cardiac output, blood pressure and heart rate are the principal hemodynamic parameters which could be affected. Bronchitis episodes often cause increased heart rates due to the body's attempt to compensate for the reduced oxygenation, leading to an elevated cardiac workload and potentially heart failure in severe cases. Although the relationship between recurrent bronchitis and cardiovascular health has been studied in adults, but limited research exists on this topic in the pediatric population.

Purpose – to investigate the peculiarities of blood pressure and microcirculation in children with recurrent bronchitis.

Materials and Methods. A total of 60 children aged 7 to 12 years were enrolled in the study and divided into two groups: a main group of 30 children with recurrent bronchitis and control group of 30 healthy children. Inclusion criteria for the main group were a confirmed diagnosis of recurrent bronchitis for at least three times in two consecutive years. The cardiorespiratory parameters assessed included blood pressure, pulse rate, and respiratory rate. Nail bed capillary state was also evaluated to assess microcirculation. Monitoring of arterial pressure was performed using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring device (ABPM).

Results. Children with recurrent bronchitis exhibited significantly higher blood pressure, pulse rate and respiratory rate compared to healthy controls. Furthermore, the main group demonstrated significantly higher daytime and nighttime blood pressure and increased blood pressure variability compared to the control group. Microcirculation disorders were observed in the majority of children in the main group. The main abnormalities of microcirculation were increased capillary tortuosity, decreased linear density and the presence of a sludge phenomenon.

Conclusions. Our findings suggest that recurrent bronchitis in children is associated with cardiovascular health impairment and microcirculation disorders. Early detection and monitoring of these parameters may help mitigate the long-term consequences on cardiovascular health in children with recurrent bronchitis.

For citation:

Buriak OH. Peculiarities of hemodynamic and microcirculation in children with recurrent bronchitis. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2024;32(2(49)):131–139. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-01>

ВСТУП

Рецидивуючий бронхіт – поширена проблема в педіатричній практиці, яка характеризується повторними епізодами запалення бронхів, що призводять до багатьох ускладнень. Ключовим фактором, що впливає на прогресування та тяжкість перебігу цього захворювання, може бути порушення гемодинаміки та мікроциркуляції. Гемодинамічна нестабільність часто спостерігається у дітей з рецидивуючим бронхітом. Серцевий викид, артеріальний тиск (АТ) і частота серцевих скорочень є основними гемодинамічними параметрами, в яких можуть виникати порушення. Епізоди бронхіту часто спричиняють збільшення частоти серцевих скорочень внаслідок компенсації організмом зниженої оксигенації, що призводить до підвищеного навантаження на роботу серця та потенційно до серцевої недостатності у тяжких випадках [1, 2].

Значні зміни АТ, як гіпо-, так і артеріальної гіпертензії, також можуть виникати через складну взаємодію між системним запаленням, нейрогормональною активацією та судинною дисфункцією. Ці зміни, як показано в роботі Hopkins SR (2020), можуть посилити перебіг захворювання, погіршуючи газообмін та перфузію тканин [3]. Мікроциркуляція, під якою розуміється кровотік у найдрібніших кровоносних

INTRODUCTION

Recurrent bronchitis, a prevalent issue in pediatric healthcare, characterized by repeated episodes of bronchial inflammation leading to a multitude of complications. A key factor influencing the progression and severity of this disease could be disruption in hemodynamics and microcirculation. Hemodynamic instability is commonly observed in children with recurrent bronchitis. Cardiac output, blood pressure (BP) and heart rate (HR) are the principal hemodynamic parameters that can be affected. Bronchitis episodes often cause increased heart rates due to the body's attempt to compensate for the reduced oxygenation, leading to an elevated cardiac workload and potentially heart failure in severe cases [1, 2].

Significant alterations in blood pressure, both hypo- and hypertension, may also occur due to the complex interplay between systemic inflammation, neurohormonal activation, and vascular dysfunction. These alterations, as shown by Hopkins SR (2020), might aggravate the disease course by impairing gas exchange and tissue perfusion [3]. Microcirculation, referring to the blood flow in the smallest blood vessels, plays a critical role in oxygen and nutrient delivery to tissues [4]. In children with recurrent bronchitis, microcirculation can be dramatically disrupted.

судинах, відіграє вирішальну роль у доставці кисню та поживних речовин до тканин [4]. У дітей з рецидивуючим бронхітом стан мікроциркуляції може різко порушуватися.

Запальні реакції при бронхіті можуть призвести до підвищення проникності судин, що в свою чергу призводить до витоку рідини в інтерстиціальний простір і, таким чином, погіршує ефективну мікроциркуляцію. Це, у свою чергу, може викликати потовщення стінки бронхів та збільшення продукції слизу, що ще більш сприяє обструкції дихальних шляхів та посилює тяжкість перебігу захворювання [5]. Крім того, не можна ігнорувати роль ендотеліальної дисфункції в мікроциркуляторних порушеннях, пов'язаних з бронхітом. Ендотеліальна дисфункція при бронхіті, що характеризується порушенням вазодилатації, прозапального стану та протромботичних властивостей, може призвести до дисбалансу місцевого кровотоку та оксигенації тканин, сприяючи таким чином патогенетичним проявам захворювання [6].

Розуміння особливостей гемодинаміки та мікроциркуляції у дітей з рецидивуючим бронхітом має важливе клінічне значення та може спрямовувати клініцистів на оптимізацію стратегій лікування, включаючи заходи для стабілізації гемодинаміки та покращення мікроциркуляції.

Мета роботи – встановити у дітей шкільного віку з рецидивуючим бронхітом наявність та характер змін артеріального тиску та мікроциркуляції за показниками капілярного кровотоку нігтьового ложа.

Inflammatory responses in bronchitis can result in increased vascular permeability, leading to fluid leakages into the interstitial space and thus impairing effective microcirculation. This in turn may enhance bronchial wall thickening and mucus production, further obstructing the airway and exacerbating disease severity [5]. Moreover, the role of endothelial dysfunction in bronchitis-related microcirculatory disruption cannot be overlooked. As characterized by impaired vasodilation, pro-inflammatory state and pro-thrombotic properties, endothelial dysfunction in bronchitis can lead to imbalances in local blood flow and tissue oxygenation, thereby contributing to disease pathology [6].

Understanding the peculiarities of hemodynamics and microcirculation in children with recurrent bronchitis has profound clinical implications. It can guide clinicians to optimize management strategies, incorporating interventions to stabilize hemodynamics and improve microcirculation.

Objective – to determine in school-aged children with recurrent bronchitis the presence and nature of changes in blood pressure and microcirculation blood flow indicators based on the nailfold bed capillaroscopy.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні взяли участь шістдесят дітей віком від 7 до 12 років. Діти були розподілені на дві групи без віково-статевої різниці між ними: контрольну групу, що складалася з 30 здорових дітей, і основну, що складалася з 30 дітей з діагнозом рецидивуючого бронхіту. Критеріями включення до основної групи був підтверджений діагноз бронхіту на підставі наявності захворювання із запаленням бронхів і продуктивним кашлем щонайменше тричі впродовж двох років поспіль, а також документально підтверджений анамнез наявності запалення бронхів. Критерії виключення для обох груп передбачали наявність будь-яких вроджених вад серця або інших хронічних захворювань, які могли б впливати на серцево-судинні параметри або мікроциркуляцію.

Всі діти, включені в дослідження пройшли комплексне обстеження, в яке входили детальний збір анамнезу, фізикальне обстеження та оцінка параметрів серцево-судинної системи та мікроциркуляції. В основній групі всі вимірювання проводили в період раннього одужання на 5–7-й день за відсутності інтоксикаційного синдрому та при нормальній температурі тіла. Артеріальний тиск вимірювали за допомогою осцилометричного приладу (Omron HEM-7121, Omron, Японія) з манжетою відповідного розміру. Вимірювання проводили в тихій кімнаті після того, як дитина поспідила не менше 5 хвилин, тримаючи руку на рівні серця. Три вимірювання проводили з інтервалом у 2 хвилини і записували середнє значення. Частоту пульсу оцінювали шляхом пальпації

MATERIALS AND METHODS

Sixty children, aged 7 to 12 years, were enrolled in this study. The children were divided into two groups without age-sex difference between them: a control group consisting of 30 healthy children and a main group comprising 30 children diagnosed with recurrent bronchitis. Inclusion criteria for the main group were a confirmed diagnosis of recurrent bronchitis, based on the presence of disease with bronchial inflammation and productive cough for at least three times in two consecutive years, as well as a documented history of bronchial inflammation. Exclusion criteria for both groups included the presence of any congenital heart disease or other chronic illnesses that could influence cardiovascular parameters or microcirculation.

All participants underwent a comprehensive assessment that included a detailed medical history, physical examination, and evaluation of cardiovascular and microcirculatory parameters. In main group all measurements were done in period of early recovery on the 5–7-th day with absents of intoxication syndrome and normal body temperature. Blood pressure was measured using an oscillometric device (Omron HEM-7121, Omron, Japan) with an appropriately sized cuff. Measurements were taken in a quiet room after the child had been seated for at least 5 minutes, with the arm at heart level. Three measurements were taken with 2-minute intervals and the mean value was recorded. Pulse rate was assessed by palpating the radial artery for 30 seconds and then multiplying by 2 to obtain the beats per minute (bpm). This method has been shown to provide

променевої артерії впродовж 30 секунд, а потім множили на 2 для отримання ударів за хвилину (уд./хв.). Цей метод забезпечує надійне і точне вимірювання частоти пульсу у дітей. Частота дихання вимірювалася шляхом спостереження за рухами грудної клітки дитини протягом однієї хвилини. Реєструвалася кількість вдихів за хвилину. Цей метод широко використовується в клінічних умовах і показав себе як надійний спосіб оцінки частоти дихання у дітей [7]. Стан капілярів нігтьового ложа оцінювали за допомогою капіляроскопії – неінвазивного методу, що дозволяє візуалізувати стан мікроциркуляції. Для отримання зображення капілярів нігтьового ложа використовували цифровий капіляроскоп (Optilia Instruments AB, Sollentuna, Швеція) зі збільшенням $\times 200$. Реєстрували аномалії капілярів, такі як їх розширення або підвищена звивистість, і за встановленими критеріями визначали наявність порушень мікроциркуляції [8].

Для отримання більш детальних показників артеріального тиску в обох групах проводили 24-годинне амбулаторне моніторування артеріального тиску (ДМАТ) за допомогою осцилометричного приладу (Spacelabs 90217, Spacelabs Healthcare, США). ДМАТ надає цінну інформацію про денні та нічні показники артеріального тиску, а також про варіабельність артеріального тиску [9]. Статистичний аналіз проводили за допомогою програми The Statistical Lab (v.3, CeDiS, 2005, безкоштовне програмне забезпечення). Описову статистику, нормальність розподілу даних оцінювали за допомогою тесту Шапіро–Уїлка [10]. У випадках, коли дані не були розподілені нормально, використовували непараметричні тести, такі як U-критерій Манна–Уїтні. Всі р-значення були двобічними, а $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Дослідження проводилося з урахуванням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження». У всіх осіб, включених в дослідження, було отримано інформовану згоду на участь (батьків дітей або їх опікунів), яка акцентувала увагу на відсутності інвазійних утручань. Протокол дослідження обговорено та затверджено на засіданні комісії з біоетики Буковинського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, рішенням якої воно було схвалено.

reliable and accurate pulse rate measurements in children. Respiratory rate was measured by observing the child's chest movements for one minute. The number of breaths per minute was recorded. This method is widely used in clinical settings and has been shown to be a reliable way to assess respiratory rate in children [7]. The state of the capillaries of the nail bed was assessed with capillaroscopy, a non-invasive method that allows visualization of the microcirculation. A digital capillaroscope (Optilia Instruments AB, Sollentuna, Sweden) with a $\times 200$ magnification was used to capture images of the nailfold capillaries. Capillary abnormalities, such as dilated or tortuous capillaries, were recorded, and the presence of microcirculation disorders was determined based on established criteria [8].

To obtain a more comprehensive understanding of the blood pressure profiles in both groups, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed using a validated oscillometric device (Spacelabs 90217, Spacelabs Healthcare, USA). ABPM provides valuable information on daytime and nighttime blood pressure patterns, as well as blood pressure variability, which can offer additional insights into cardiovascular risk [9]. Statistical analysis was done using The Statistical Lab (v.3, CeDiS, 2005, freeware). Descriptive statistics, normality of the data distribution assessed using the Shapiro-Wilk test [10]. In cases where data were not normally distributed, non-parametric tests, such as the Mann-Whitney U test, were used. All p-values were two-tailed and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

The study was conducted in accordance with the principles of the World Medical Association's Declaration of Helsinki «Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects». Informed consent to participate was obtained from all those included in the study (parents of children or their guardians), which emphasizes the absence of invasive interventions. The study protocol was discussed and approved at a meeting of the Biomedical Ethics Committee of Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Діти з основної групи мали середній систолічний АТ $124,3 \pm 10,1$ мм рт.ст., що значно вище в порівнянні з контрольною групою, в якій діти мали середній систолічний АТ $110,8 \pm 9,6$ мм рт.ст. ($t(58) = 5,58$, $p < 0,001$, Cohen's $d = 1,44$). На відміну від цього, середній діастолічний АТ був на тому ж рівні, що і в основній групі ($69,5 \pm 6,8$ мм рт.ст.) у порівнянні з контрольною групою ($68,3 \pm 5,9$ мм рт.ст.). Візуально відмінності у АТ між двома групами представлені на рис. 1.

Основна група продемонструвала значно вищу середню частоту пульсу ($88,2 \pm 7,3$ уд./хв), ніж контрольна – ($76,4 \pm 6,5$ уд./хв; $t(58) = 6,67$, $p < 0,001$, Cohen's $d = 1,72$).

RESULTS AND DISCUSSION

Children in the main group had a mean systolic BP of 124.3 ± 10.1 mmHg, significantly higher than the control group, which had a mean systolic BP of 110.8 ± 9.6 mmHg ($t(58) = 5.58$, $p < 0.001$, Cohen's $d = 1.44$). In contrast to this, the mean diastolic BP was at the same level that in the main group (69.5 ± 6.8 mmHg) compared to the control group (68.3 ± 5.9 mmHg). Figure 1 presents a visual representation of the differences in BP between the two groups.

The main group exhibited a significantly higher mean pulse rate (88.2 ± 7.3 bpm) than the control group (76.4 ± 6.5 bpm; $t(58) = 6.67$, $p < 0.001$, Cohen's $d = 1.72$).

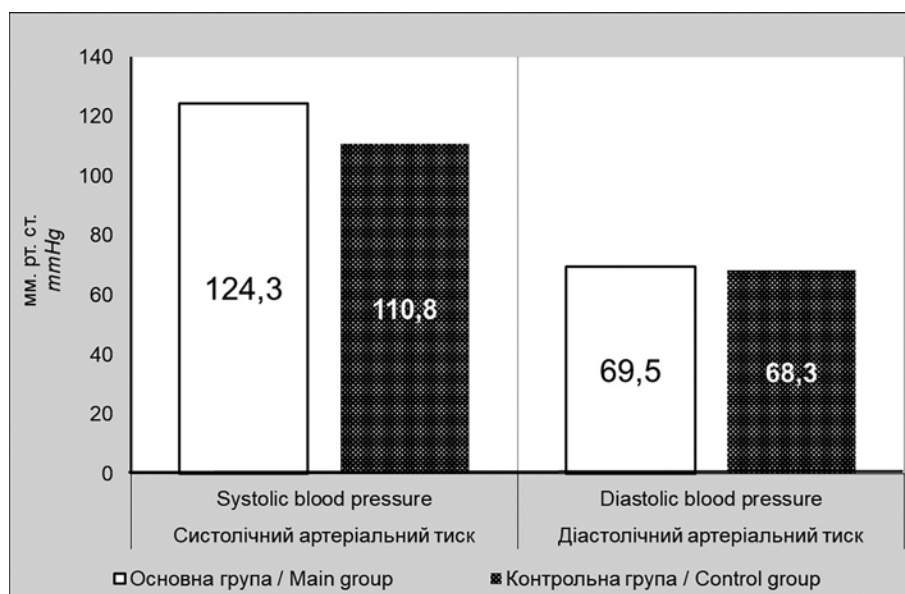


Рис. 1. Порівняння систолічного та діастолічного АТ між групами
Fig. 1. Comparison of systolic and diastolic BP between groups

Діти з рецидивуючим бронхітом мали середню частоту дихання $22,7 \pm 3,2$ дихальних рухів за хвилину, що значно перевищувало середню частоту дихальних рухів у контрольній групі – $18,5 \pm 2,4$ дихальних рухів за хвилину ($t(58) = 6,25$, $p < 0,001$, Cohen's $d = 1,61$).

Оцінка стану капілярів нігтьового ложа виявила порушення мікроциркуляції у 10 із 30 дітей (33,3%) основної групи, тоді як у дітей контрольної групи таких порушень не виявлено ($\chi^2(1, N = 60) = 19,5$, $p < 0,001$, Cramer's $V = 0,57$). Основними виявленими відхиленнями були підвищена звивистість капілярів (7 дітей), зниження їх лінійної щільності (7 дітей) і наявність складж-феномену (6 дітей).

Отримані нами результати узгоджуються з попередніми дослідженнями (Kartal Öztürk G. та ін.), які в своїй роботі повідомляють про зміну серцево-судинних параметрів у дітей із респіраторними розладами [11]. Відмінності в артеріальному тиску, частоті пульсу та частоті дихання між основною та контрольною групами, які нами наведені, узгоджуються також з результатами дослідження El-Setouhy M. та ін. (2023), які повідомляли про збільшення жорсткості артерій у дітей з бронхітом в анамнезі [12]. Крім того, результати наших досліджень щодо порушень мікроциркуляції узгоджуються з іншими дослідженнями у пацієнтів з автозапальними захворюваннями, які демонструють порушення мікроциркуляції [13].

За результатами ДМАТ основна група продемонструвала значно вищий середній денний систолічний АТ ($122,6 \pm 9,8$ мм рт. ст.) в порівнянні з контрольною групою ($109,3 \pm 8,6$ мм рт. ст.; $t(58) = 5,75$, $p < 0,001$, Cohen's $d = 1,48$). Середній денний діастолічний АТ в основній групі ($69,2 \pm 6,5$ мм рт. ст.) практично не відрізнявся в порівнянні з контрольною групою ($67,1 \pm 5,7$ мм рт. ст.). У дітей з рецидивуючим бронхітом спостерігалось значне підвищення середнього нічного систолічного АТ ($112,3 \pm 9,2$ мм рт. ст.) в порівнянні з контрольною групою ($99,1 \pm 7,7$ мм рт. ст.; $t(58) = 6,15$, $p < 0,001$, Cohen's $d = 1,58$). Але, як і в попередніх результатах, середній нічний діастолічний

Children with recurrent bronchitis had a mean respiratory rate of 22.7 ± 3.2 breaths per minute, which was significantly higher than the mean respiratory rate of 18.5 ± 2.4 breaths per minute observed in the control group ($t(58) = 6.25$, $p < 0.001$, Cohen's $d = 1.61$).

Evaluation of the nail bed capillaries revealed microcirculation disorders in 10 out of 30 children (33,3%) in the main group, while none of the children in the control group exhibited such abnormalities ($\chi^2(1, N = 60) = 19.5$, $p < 0.001$, Cramer's $V = 0.57$). The main abnormalities we found were increased capillary tortuosity (7 children), decreased linear density (7 children) and the presence of a sludge phenomenon (6 children).

Our results are in line with previous research (Kartal Öztürk G et al.) reporting altered cardiovascular parameters in children with respiratory disorders [11]. The observed differences in blood pressure, pulse rate, and respiratory rate between the main and control groups are consistent with the findings of a study by El-Setouhy M et al (2023), which reported increased arterial stiffness in children with a history of bronchitis [12]. Similarly, our findings on microcirculation disorders are in agreement with previous research in autoinflammatory disease patients demonstrating impaired microcirculation [13].

As a result of ABPM, the main group demonstrated a significantly higher mean daytime systolic BP (122.6 ± 9.8 mmHg) compared to the control group (109.3 ± 8.6 mmHg; $t(58) = 5.75$, $p < 0.001$, Cohen's $d = 1.48$). Otherwise, the mean daytime diastolic BP in the main group (69.2 ± 6.5 mmHg) was almost the same as in the control group (67.1 ± 5.7 mmHg). Children with recurrent bronchitis exhibited a significantly elevated mean nighttime systolic BP (112.3 ± 9.2 mmHg) compared to the control group (99.1 ± 7.7 mmHg; $t(58) = 6.15$, $p < 0.001$, Cohen's $d = 1.58$). But, as in the previous results the mean nighttime diastolic BP in the main group (60.9 ± 6.1 mmHg) was on the same level as in the control group (59.6 ± 5.4 mmHg).

Increased BP variability has been associated with higher cardiovascular risk [14, 15]. In our study, the main

АТ в основній групі ($60,9 \pm 6,1$ мм рт. ст.) був на тому ж рівні, як і в контрольній групі ($59,6 \pm 5,4$ мм рт. ст.).

Підвищена варіабельність АТ часто вказує на вищий ризик серцево-судинних розладів [14, 15]. У нашому дослідженні в основній групі було достовірно вище стандартне відхилення (СВ) 24-годинного систолічного АТ ($11,7 \pm 2,1$ мм рт. ст.) в порівнянні з контрольною ($8,3 \pm 1,8$ мм рт. ст.; $t(58) = 7,13$, $p < 0,001$, Cohen's $d = 1,83$). СВ 24-годинного діастолічного АТ також було вищим в основній групі ($7,4 \pm 1,6$ мм рт. ст.), ніж у контрольній ($5,2 \pm 1,3$ мм рт. ст.; $t(58) = 6,34$, $p < 0,001$, Cohen's $d = 1,63$) (рис. 2).

group showed a significantly higher standard deviation (SD) of 24-hour systolic BP (11.7 ± 2.1 mmHg) compared to the control group (8.3 ± 1.8 mmHg; $t(58) = 7.13$, $p < 0.001$, Cohen's $d = 1.83$). The SD of 24-hour diastolic BP was also higher in the main group (7.4 ± 1.6 mmHg) than in the control group (5.2 ± 1.3 mmHg; $t(58) = 6.34$, $p < 0.001$, Cohen's $d = 1.63$).

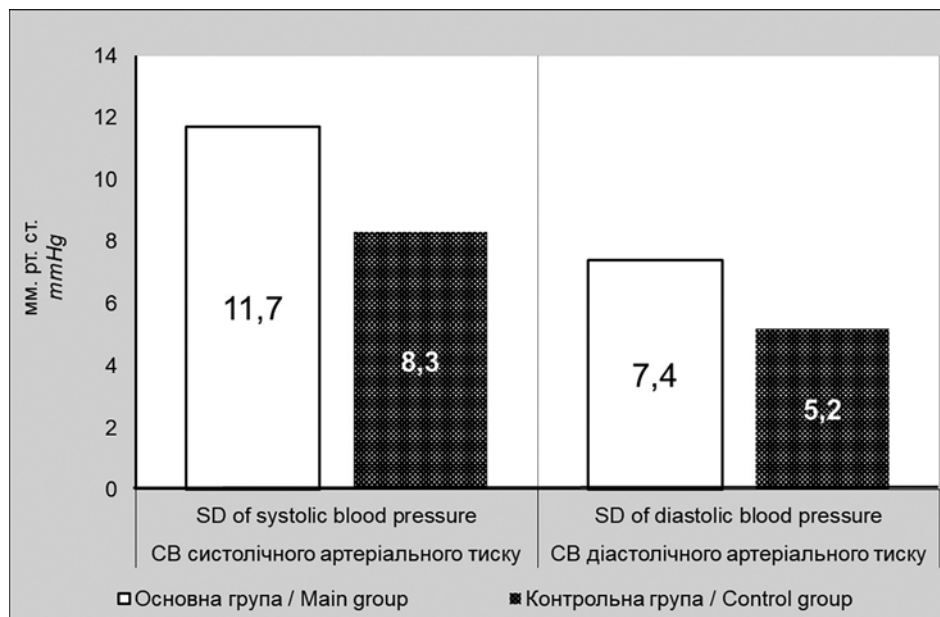


Рис. 2. Порівняння 24-годинної варіабельності АТ (стандартне відхилення) між групами
Fig. 2. Comparison of 24-hour BP variability (standard deviation) between groups

Результати нашого дослідження показують, що діти з рецидивуючим бронхітом мають значно вищий артеріальний тиск, частоту пульсу та частоту дихання порівняно зі здоровими дітьми контрольної групи. Ці відмінності свідчать про те, що рецидивуючий бронхіт може впливати на стан серцево-судинної системи у дітей. Крім того, наявність порушень мікроциркуляції у більшості дітей з рецидивуючим бронхітом підкреслює потенційні системні ефекти цього захворювання.

Виявлені зміни показників діяльності серцево-судинної системи у дітей з рецидивуючим бронхітом можуть бути пов'язані з кількома факторами. Наприклад, хронічне запалення, ознака рецидивуючого бронхіту, можливо пов'язане з ендотеліальною дисфункцією та збільшенням жорсткості артерій [16]. Крім того, гіпоксія, яка часто спостерігається в осіб з рецидивуючим і хронічним бронхітом, може призвести до легеневої гіпертензії та збільшення навантаження на роботу серця [17]. Ці фактори в поєднанні з порушенням мікроциркуляції, що спостерігається в дітей в нашому дослідженні, можуть сприяти підвищеному ризику виникнення змін з боку серцево-судинної системи у дітей з рецидивуючим бронхітом.

Ці результати підкреслюють необхідність ретельного моніторингу стану серцево-судинної системи

Our findings indicate that children with recurrent bronchitis have significantly higher blood pressure, pulse rate, and respiratory rate compared to healthy controls. These differences suggest that recurrent bronchitis may have an impact on cardiovascular health in children. Furthermore, the presence of microcirculation disorders in a majority of children with recurrent bronchitis underscores the potential systemic effects of this condition.

The observed alterations in cardiovascular parameters in children with recurrent bronchitis may be related to several factors. For instance, chronic inflammation, a hallmark of recurrent bronchitis, has been associated with endothelial dysfunction and increased arterial stiffness [16]. Additionally, hypoxia, which is often present in individuals with recurrent and chronic bronchitis, can lead to pulmonary hypertension and increased cardiac workload [17]. These factors, combined with the impaired microcirculation observed in our study, may contribute to the increased cardiovascular risk in children with recurrent bronchitis.

These findings highlight the need for close monitoring of cardiovascular health in children with recurrent bronchitis. Early detection and intervention may help mitigate the long-term consequences of recurrent bronchitis on cardiovascular and microcirculation systems. Interventions could include lifestyle modifications, such

у дітей з рецидивуючим бронхітом. Раннє виявлення та корекція можуть допомогти пом'якшити віддалені наслідки рецидивуючого бронхіту для серцево-судинної системи та мікроциркуляції. Корекція може включати модифікацію способу життя, наприклад, сприяння фізичній активності та здоровому харчуванню, а також фармакологічне лікування, спрямоване на зменшення запального процесу та корекцію ендотеліальної дисфункції [18, 19].

as promoting physical activity and a healthy diet, as well as pharmacological treatments targeting inflammation and endothelial dysfunction [18, 19].

ВИСНОВКИ

У дослідженні ми виявили, що діти з рецидивуючим бронхітом демонструють значно вищий артеріальний тиск, частоту пульсу та частоту дихання, порівняно зі здоровими дітьми контрольної групи. Крім того, результати нашого дослідження виявили порушення мікроциркуляції у більшості дітей з рецидивуючим бронхітом.

За результатами цілодобового моніторингу артеріального тиску виявлено підвищення денного та нічного АТ, а також його підвищену варіабельність у дітей із рецидивуючим бронхітом в порівнянні зі здоровими дітьми групи контролю.

Отримані результати свідчать, що рецидивуючий бронхіт може мати суттєвий вплив на стан серцево-судинної системи та мікроциркуляцію у дітей. Відмінності в показниках діяльності серцево-судинної системи та мікроциркуляції підкреслюють необхідність ретельного моніторингу та ранньої корекції у дітей з рецидивуючим бронхітом для зменшення потенційного впливу віддалених наслідків на стан серцево-судинної системи.

Важливим є раннє виявлення порушень та моніторинг стану серцево-судинної системи у дітей з рецидивуючим бронхітом. Розробка цілеспрямованих методик для покращення стану серцево-судинної системи в цій популяції може запобігти довгостроковим ускладненням і покращити загальні результати лікування.

CONCLUSIONS

In the study, we found that children with recurrent bronchitis exhibit significantly higher blood pressure, pulse rate and respiratory rate compared to healthy controls. Furthermore, our results revealed microcirculation disorders in a majority of children with recurrent bronchitis.

The round-the-clock monitoring of arterial pressure demonstrated elevated daytime and nighttime blood pressure, as well as increased blood pressure variability in children with recurrent bronchitis compared to healthy controls.

These findings suggest that recurrent bronchitis may have a substantial impact on cardiovascular health and microcirculation in children. The observed differences in cardiovascular parameters and microcirculation highlight the need for close monitoring and early intervention in children with recurrent bronchitis to mitigate the potential long-term consequences on cardiovascular health.

There is the importance of early detection and monitoring of cardiovascular health in children with recurrent bronchitis. Developing targeted interventions to improve cardiovascular health in this population may help prevent long-term complications and improve overall health outcomes.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ishak A., Everard M.L. Persistent and recurrent bacterial bronchitis – a paradigm shift in our understanding of chronic respiratory disease. *Frontiers in pediatrics*. 2017. Vol. 5. 19 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00019>
2. Ben Othmen M., Nechytailo Yu. Some indicators of cardiovascular system functions in children with acute obstructive bronchitis. *The European Journal of Biomedical and Life Sciences*. 2021. № 4. P. 8–11. DOI: <https://doi.org/10.29013/ELBLS-21-4-8-11>
3. Hopkins S.R. Ventilation/perfusion relationships and gas exchange: measurement approaches. *Comprehensive Physiology*. 2020. Vol. 10, № 3. P. 1155–1205. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c180042>
4. Станішевська Т.І., Горна О.І., Копилова Т.В. Реактивність системи мікроциркуляції крові у дітей молодшого шкільного віку на температурний фактор. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. № 6(34). С. 282–288. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs06.06.282>
5. Chan R., Duraikannu C., Thouseef M. J., Lipworth B. An asthma phenotype comprising bronchial wall thickening and mucus plugging confers worse clinical outcomes. *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2023. Vol. 131, № 4. P. 521–522. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.07.010>
6. Roy T.K., Secomb T.W. Effects of impaired microvascular flow regulation on metabolism-perfusion matching and organ function. *Microcirculation*. 2021. Vol. 28, № 3. e12673 p. DOI: <https://doi.org/10.1111/micc.12673>

REFERENCES

1. Ishak A., Everard M.L. Persistent and recurrent bacterial bronchitis – a paradigm shift in our understanding of chronic respiratory disease. *Frontiers in pediatrics*. 2017;5:19. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00019>
2. Ben Othmen M., Nechytailo Yu. Some indicators of cardiovascular system functions in children with acute obstructive bronchitis. *The European Journal of Biomedical and Life Sciences*. 2021;468–11. DOI: <https://doi.org/10.29013/ELBLS-21-4-8-11>
3. Hopkins SR. Ventilation/perfusion relationships and gas exchange: measurement approaches. *Comprehensive Physiology*. 2020;109(3):1155–205. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c180042>
4. Stanishkevskaya TI, Horna OI, Kopylova TV. Reactivity of the blood microcirculation system in primary school children to the temperature factor. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2021;6(34):282–8. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs06.06.282>
5. Chan R, Duraikannu C, Thouseef M. J, Lipworth B. An asthma phenotype comprising bronchial wall thickening and mucus plugging confers worse clinical outcomes. *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2023;131(4):521–2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.07.010>
6. Roy TK, Secomb TW. Effects of impaired microvascular flow regulation on metabolism-perfusion matching and organ function. *Microcirculation*. 2021;28(3):e12673. DOI: <https://doi.org/10.1111/micc.12673>

7. Fleming S., Thompson M., Stevens R., Heneghan C., Plüddemann A., Maconochie I. et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet*. 2011. Vol. 377, № 9770. P. 1011–1018. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)62226-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62226-x)
8. Mostmans Y., Dragan E., Richert B., Badot V., Corazza F., Geldof C. et al. Nailfold videocapillaroscopy: a diagnostic tool when clinical evaluation is misleading. *Journal of clinical rheumatology*. 2021. Vol. 27, № 8S. P. S812–S813. DOI: <https://doi.org/10.1097/rhu.0000000000001450>
9. Schutte A.E., Kollias A., Stergiou G.S. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. *Nature reviews. Cardiology*. 2022. Vol. 19, № 10. P. 643–654. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00690-0>
10. Katz M.H. Study design and statistical analysis: a practical guide for clinicians. Cambridge: Cambridge University Press. 2012. 188 p. DOI: <https://doi.org/10.1017/CBO9780511616761>
11. Öztürk G.K., Eşki A., Çelik F.C., Conkar S., Gülen F., Demir E. et al. Prospective evaluation of vascular changes in acute respiratory infections in children with cystic fibrosis. *Turkish journal of medical sciences*. 2020. Vol. 50, № 4. P. 1007–1014. DOI: <https://doi.org/10.3906/sag-2002-61>
12. El-Setouhy M., Safhi A.M., Dallak M.Y., Ayoub A.Y., Suwaid O.A.H., Moafa A.K. et al. Prevalence and associated factors of pediatric hypertension in Jazan region, south of the Kingdom of Saudi Arabia. A pilot cross-sectional study. *PLoS One*. 2023. Vol. 18, № 7. e0287698. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287698>
13. Leventoglu E., Büyükkaragöz B., Sunar Yayla E.N., Esmeray Şenol P., Bakkaloğlu S.A. Arterial stiffness and ambulatory blood pressure measurements in children with familial mediterranean fever. *Clinical pediatrics*. 2023. 99228231211705 p. DOI: <https://doi.org/10.1177/00099228231211705>
14. Jones L., Park J., Blair J., Hawcutt D.B., Lip G.Y.H., Shantsila A. 20 years on – the measurement of blood pressure and detection of hypertension in children and adolescents: a national descriptive survey. *Journal of human hypertension*. 2023. Vol. 37(12). P. 1086–1090. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41371-023-00846-6>
15. Yano Y., Reis J.P., Lewis C.E., Sidney S., Pletcher M.J., Bibbins-Domingo K. et al. Association of blood pressure patterns in young adulthood with cardiovascular disease and mortality in middle age. *JAMA cardiology*. 2020. Vol. 5, № 4. P. 382–389. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5682>
16. Ying J., Zhang C., Wang Y., Liu T., Yu Z., Wang K. et al. Sulodexide improves vascular permeability via glycocalyx remodelling in endothelial cells during sepsis. *Frontiers in immunology*. 2023. Vol. 14. 1172892 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1172892>
17. Al-Qazazi R., Lima P.D.A., Prisco S.Z., Potus F., Dasgupta A., Chen K.H. et al. Macrophage-NLRP3 activation promotes right ventricle failure in pulmonary arterial hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2022. Vol. 206, № 5. P. 608–624. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202110-2274oc>
18. Gao J., Pan X., Li G., Chatterjee E., Xiao J. Physical exercise protects against endothelial dysfunction in cardiovascular and metabolic diseases. *Journal of cardiovascular translational research*. 2022. Vol. 15, № 3. P. 604–620. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12265-021-10171-3>
19. Collard D., Vriend E.M.C., Galenkamp H., Moll van Charante E.P., Vogt L., Westerhof B.E. et al. Autonomic regulation in different hypertensive phenotypes – the HELIUS study. *Blood pressure*. 2023. Vol. 32, № 1. 2270070 p. DOI: <https://doi.org/10.1080/08037051.2023.2270070>
7. Fleming S., Thompson M., Stevens R., Heneghan C., Plüddemann A., Maconochie I. et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet*. 2011;377(9770):1011–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)62226-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62226-x)
8. Mostmans Y., Dragan E., Richert B., Badot V., Corazza F., Geldof C. et al. Nailfold videocapillaroscopy: a diagnostic tool when clinical evaluation is misleading. *Journal of clinical rheumatology*. 2021;27(8S):S812–3. DOI: <https://doi.org/10.1097/rhu.0000000000001450>
9. Schutte AE, Kollias A, Stergiou GS. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. *Cardiology*. 2022;19(10):643–54. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00690-0>
10. Katz MH. Study design and statistical analysis: a practical guide for clinicians. Cambridge: Cambridge University Press. 2012;188. DOI: <https://doi.org/10.1017/CBO9780511616761>
11. Öztürk GK, Eşki A, Çelik FC, Conkar S, Gülen F, Demir E et al. Prospective evaluation of vascular changes in acute respiratory infections in children with cystic fibrosis. *Turkish journal of medical sciences*. 2020;50(4):1007–14. DOI: <https://doi.org/10.3906/sag-2002-61>
12. El-Setouhy M, Safhi AM, Dallak MY, Ayoub AY, Suwaid OAH, Moafa AK et al. Prevalence and associated factors of pediatric hypertension in Jazan region, south of the Kingdom of Saudi Arabia. A pilot cross-sectional study. *PLoS One*. 2023;18(7):e0287698. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287698>
13. Leventoglu E, Büyükkaragöz B, Sunar Yayla EN, Esmeray Şenol P, Bakkaloğlu SA. Arterial stiffness and ambulatory blood pressure measurements in children with familial mediterranean fever. *Clinical pediatrics*. 2023;99228231211705. DOI: <https://doi.org/10.1177/00099228231211705>
14. Jones L, Park J, Blair J, Hawcutt DB, Lip GYH, Shantsila A. 20 years on – the measurement of blood pressure and detection of hypertension in children and adolescents: a national descriptive survey. *Journal of human hypertension*. 2023;37(12):1086–90. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41371-023-00846-6>
15. Yano Y, Reis JP, Lewis CE, Sidney S, Pletcher MJ, Bibbins-Domingo K et al. Association of blood pressure patterns in young adulthood with cardiovascular disease and mortality in middle age. *JAMA cardiology*. 2020;5(4):382–9. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5682>
16. Ying J, Zhang C, Wang Y, Liu T, Yu Z, Wang K et al. Sulodexide improves vascular permeability via glycocalyx remodelling in endothelial cells during sepsis. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1172892. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1172892>
17. Al-Qazazi R, Lima PDA, Prisco SZ, Potus F, Dasgupta A, Chen KH et al. Macrophage-NLRP3 activation promotes right ventricle failure in pulmonary arterial hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2022;206(5):608–24. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202110-2274oc>
18. Gao J, Pan X, Li G, Chatterjee E, Xiao J. Physical exercise protects against endothelial dysfunction in cardiovascular and metabolic diseases. *Journal of cardiovascular translational research*. 2022;15(3):604–20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12265-021-10171-3>
19. Collard D, Vriend EMC, Galenkamp H, Moll van Charante EP, Vogt L, Westerhof BE et al. Autonomic regulation in different hypertensive phenotypes – the HELIUS study. *Blood pressure*. 2023;32(1):2270070. DOI: <https://doi.org/10.1080/08037051.2023.2270070>

Перспективи подальших досліджень

Перспективним у подальших дослідженнях є повторна оцінка гемодинаміки та мікроциркуляції у дітей з рецидивуючим бронхітом у період ремісії, для встановлення характеру та тривалості виявлених у період загострення змін. Тривале збереження порушень може бути розцінене як фактор ризику формування коморбідної патології у майбутньому.

Prospects for further research

It will be promising in further studies to re-evaluate hemodynamics and microcirculation in children with recurrent bronchitis in the remission period, to establish the nature and duration of the detected changes during the exacerbation. Long-term preservation of changes can be considered as a risk factor for the formation in the future comorbid pathology.

Конфлікт інтересів

Автор рукопису засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The author of the manuscript certifies that there is no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.
Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп», номер державної реєстрації: 0122U002245, прикладна, термін виконання: 2022–2026 рр., керівник – завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, доктор медичних наук, професор Ю.М. Нечитайло.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.
The article is a fragment of the planned scientific research of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Chronobiological and adaptation aspects and peculiarities of autonomic regulation in pathological conditions in children of different age groups», state registration number: 0122U002245, applied, duration 2022–2026, supervisor – Head of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor Yu.M. Nechytailo.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Буряк Олександр Григорович – кандидат медичних наук, доцент, декан медичного факультету № 1, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; Театральна площа, буд. 2, м. Чернівці, Україна, 58002;
e-mail: buriakoleksandr1983@gmail.com
моб.: +38 (099) 278-02-99
Внесок автора: збір, обробка, аналіз інформації, написання тексту рекомендацій.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Buriak Oleksandr Hryhorovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Dean of the Faculty of Medicine № 1, Associate Professor of Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 2 Teatralna Sq., Chernivtsi, Ukraine, 58002;
e-mail: buriakoleksandr1983@gmail.com
tel.: +38 (099) 278-02-99
Author's contribution: collecting, processing and analyzing information, writing recommendations

Рукопис надійшов
Manuscript was received
25.04.2024

Отримано після рецензування
Received after review
29.05.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
31.05.2024

Опубліковано
Published
28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-02>
УДК: 613.955



Алгоритм вибору елементів профілактичної програми в умовах освітнього середовища

Сотнікова-Мелешкіна Ж.В., <https://orcid.org/0000-0001-5534-8264>, e-mail: zhanna.v.sotnikova@karazin.ua
Загороднєва О.В., <https://orcid.org/0000-0002-3403-4984>, e-mail: oksana.v.zagorodneva@karazin.ua
Пономарьова Л.І., <https://orcid.org/0000-0002-2300-0922>, e-mail: liponmaryova@karazin.ua

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Algorithm for the selection of elements of the preventive program in the educational environment

Sotnikova-Meleshkina Zh.V., <https://orcid.org/0000-0001-5534-8264>, e-mail: zhanna.v.sotnikova@karazin.ua
Zagorodnieva O.V., <https://orcid.org/0000-0002-3403-4984>, e-mail: oksana.v.zagorodneva@karazin.ua
Ponomaryova L.I., <https://orcid.org/0000-0002-2300-0922>, e-mail: liponmaryova@karazin.ua

V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

здоров'я школярів, профілактика неінфекційних захворювань, рухова активність, режим дня, візуальне навантаження.

Для кореспонденції:

Пономарьова Лілія Іванівна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра гігієни та соціальної медицини;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: liponmaryova@karazin.ua

© Сотнікова-Мелешкіна Ж.В.,
Загороднєва О.В.,
Пономарьова Л.І., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Реформування системи шкільної освіти, інтенсифікація навчального процесу, впровадження нових форм навчання, глобальна інформатизація, посилення негативними змінами способу життя призводить до формування шкільного стресу та зростанню захворюваності серед школярів, що вимагатиме впровадження профілактичних програм та втручань, спрямованих на ризиківану для здоров'я поведінку.

Мета роботи – визначити найбільш значущі елементи комплексної профілактичної програми захворювань, що пов'язані зі способом життя школярів в умовах диференційованого підходу до профілактики неінфекційних захворювань.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 216 школярів віком 12–14 років. Оцінка стану здоров'я проводилась за результатами профілактичних медичних оглядів, та даними діагностичної методики «Скринінг-опитування щодо стану здоров'я школярів».

Результати та їх обговорення. Наведені дані про рівень патологічної ураженості учнів базової школи, яка складала 1683,5% із високим поширенням ендокринної, дихальної, серцево-судинної патології, хвороб ока та придаткового апарату. За результатами вивчення організації режиму дня учнів встановлено високий відсоток недотримання нормативної тривалості сну, регулярного виконання процедури загартовування, ранкової гімнастики, зниження обсягу рухової активності, особливо у вихідні дні, високе візуальне навантаження. За допомогою таблиць спряженості та критерію Хі-квадрат за методом МакНемара було оцінено вплив прихильності до здорового способу життя на стан здоров'я школярів за певними нозологічними групами. На основі даних скринінг-діагностики патологічних станів визначали рівень неблагополуччя здоров'я та ризик формування патологічної ураженості, який обчислювали за нормалізованим коефіцієнтом детермінації. Відповідно до групи патологічних станів добирали оптимальний комплекс первинних профілактичних заходів щодо вдосконалення режиму дня.

Висновки. Скринінгові обстеження сприяють визначенню основних факторів ризику, формуванню причинно-наслідкових зв'язків між певними відмінностями у способі життя та порушеннями у здоров'ї і можуть розглядатися як дієвий компонент комплексу профілактичних заходів. Найбільш значущими заходами щодо профілактики неінфекційних захворювань постають тривалість нічного сну, загартовуючі процедури, тривалість прогулянок, а найбільш «чутливою» до їх впливу є патологія нервової, дихальної та серцево-судинної систем.

Для цитування:

Сотнікова-Мелешкіна Ж.В., Загороднєва О.В., Пономарьова Л.І. Алгоритм вибору елементів профілактичної програми в умовах освітнього середовища. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32. № 2(49). С. 140–150. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-02>

Key words:

health of schoolchildren, prevention of non-infectious diseases, physical activity, daily routine, visual load.

For correspondence:

Ponomaryova Liliya Ivanivna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Hygiene and
Social Medicine;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: liponomaryova@karazin.ua

© Sotnikova-Meleshkina Zh.V.,
Zahorodnieva O.V.,
Ponomaryova L.I., 2024

ABSTRACT

Background. Reforming of the school education system, intensification of the educational process, introduction of new forms of education, global informatization, intensified by negative lifestyle changes, leads to the formation of school stress and an increase in morbidity among schoolchildren, which will require the implementation of preventive programs and interventions aimed at health-risky behavior.

Purpose – to determine the most significant elements of a comprehensive preventive program of diseases related to the lifestyle of schoolchildren in the conditions of a differentiated approach to the prevention of non-infectious diseases.

Materials and Methods. There were 216 schoolchildren aged 12–14 who took part in the study. The assessment of the state of health was carried out based on the results of preventive medical examinations and the data of the diagnostic method «Screening survey on the state of health of schoolchildren».

Results. The article provides data on the level of pathological lesion among elementary school pupils, which has reached 1683.5‰ with a high prevalence of endocrine, respiratory, cardiovascular pathology, eye and accessory apparatus diseases. According to the results of the study of the organization of the schoolchildrens' daily routine, a high percentage of non-compliance with the standard duration of sleep, regular performance of the hardening procedures, morning gymnastics, a decrease in the volume of motor activity, especially on weekends, high visual load was established. Using conjugation tables and the Chi-square test according to McNemar's method, the impact of adherence to a healthy lifestyle on the health of schoolchildren according to certain nosological groups was evaluated. Based on the data of screening diagnosis of pathological conditions, the level of ill health and the risk of the formation of a pathological lesion were determined, which was calculated according to the normalized coefficient of determination. According to the group of pathological conditions, the optimal set of primary preventive measures to improve the daily regimen was selected.

Conclusions. Screening examinations contribute to the identification of the main risk factors, the formation of cause-and-effect relationships between certain differences in lifestyle and health disorders and can be considered as an effective component of a complex of preventive measures. The most significant measures for the prevention of non-infectious diseases are the duration of night sleep, hardening procedures, the duration of walks, and the most «sensitive» to their influence is the pathology of the nervous, respiratory and cardiovascular systems.

For citation:

Sotnikova-Meleshkina ZhV, Zahorodnieva OV, Ponomaryova LI. Algorithm for the selection of elements of the preventive program in the educational environment. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2024;32(2(49)):140–150. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-02>

ВСТУП

Реформування системи шкільної освіти у XXI ст. базується на інтенсифікації навчального процесу, яка пов'язана із впровадженням нових форм навчання та глобальною інформатизацією, що призводить до формування шкільного стресу, зростання поширеності морфофункціональних відхилень, гострої та хронічної соматичної захворюваності серед дітей середнього та старшого шкільного віку [1–3]. Ця проблема посилюється негативними змінами способу життя, що визначається зниженням активних видів організації дозвілля, надмірним захопленням інтерактивними розвагами, комп'ютерною ігровою діяльністю, неконтрольованим використанням інтернету на тлі підвищення рівня розумового навантаження, скорочення тривалості нічного сну та перебування на свіжому повітрі, невинним зниженням рухової активності [4–6].

Наслідки захворювань, що пов'язані зі способом життя, є великим тягарем як для окремої людини, так і для суспільства в цілому [1, 7]. Сучасні дані свідчать, що втручання, спрямовані на ризиковану

INTRODUCTION

The reform of the school education system in the XXI century is based on intensifying the learning process, which is associated with the introduction of new teaching methods and global informatization. This leads to the emergence of school-related stress and an increase in the prevalence of morphofunctional deviations, acute and chronic somatic diseases among children of middle and high school age [1–3]. This problem is exacerbated by negative lifestyle changes characterized by a decrease in active forms of leisure organization, excessive engagement in interactive entertainment, computer gaming activities, uncontrolled internet usage alongside increased mental workload, reduced duration of sleep, and outdoor activities, as well as continuous decrease in physical activity [4–6].

The consequences of lifestyle-related illnesses pose a significant burden both on individuals and society as a whole [1, 7]. Contemporary data indicate that interventions targeting health-risk behaviors (smoking, alcohol consumption, sedentary lifestyle, and unhealthy eating) can help individuals improve their lifestyle

для здоров'я поведінку (куріння, вживання алкоголю, малорухливий спосіб життя та нездорове харчування), можуть допомогти людям покращити спосіб життя та запобігти пов'язаним з ним захворюванням, включаючи цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні захворювання та хронічне обструктивне захворювання легень [8].

Ставлення до власного здоров'я, формування навичок раціонального харчування та режиму дня, відмова від шкідливих звичок постають значущими важелями впливу на стан здоров'я молодого покоління [4, 5, 9].

У наявній зарубіжній літературі є відомості щодо впровадження різних профілактичних програм щодо превенції низки неінфекційних захворювань [6, 10, 11]. Такі програми можуть допомогти пом'якшити розвиток захворювань, пов'язаних зі способом життя, але існує суттєва потреба в просуванні та впровадженні науково обґрунтованих стратегій охорони здоров'я та втручань, які полегшують ідентифікацію та лікування людей із високим ризиком [7, 8].

Саме тому постає актуальною проблема пошуку не тільки оптимального балансу між освітнім середовищем (умови навчання у школі, освітні програми, рівень розумового навантаження) та віковими психофізіологічними і фізичними особливостями, а й універсального та дієвого способу збереження здоров'я школярів.

Неадекватне харчування, низька фізична активність, сидячий режим та куріння – модифіковані фактори ризику хронічних захворювань, які часто розвиваються на початку життя у підлітковому віці [12]. Натомість, багатокомпонентні втручання щодо здорового харчування та фізичної активності сприяють покращенню пам'яті, когнітивних процесів та загальної академічної успішності [13, 14]. Це буде запорукою збереження і зміцнення здоров'я дітей та підлітків, що є одним з найважливіших завдань у галузі громадського здоров'я будь-якої країни.

Мета роботи – визначити найбільш значущі елементи комплексної профілактичної програми захворювань, що пов'язані зі способом життя школярів в умовах диференційованого підходу до профілактики неінфекційних захворювань.

and prevent associated diseases, including type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and chronic obstructive pulmonary disease [8].

Attitudes towards one's own health, the formation of skills in rational nutrition and daily routine, and the avoidance of harmful habits are significant levers influencing the health status of the younger generation [4, 5, 9].

Information on the implementation of various preventive programs for the prevention of non-communicable diseases can be found in the available foreign literature [6, 10, 11]. Such programs can help mitigate the development of lifestyle-related diseases, but there is a significant need for the promotion and implementation of scientifically grounded health protection strategies and interventions that facilitate the identification and treatment of high-risk individuals [7, 8].

Therefore, the problem of finding not only the optimal balance between the educational environment (conditions of schooling, educational programs, level of mental workload) and age-specific psychophysiological and physical characteristics, but also a universal and effective way to preserve the health of schoolchildren becomes relevant.

Inadequate nutrition, low physical activity, sedentary lifestyle, and smoking are modified risk factors for chronic diseases, which often develop in early life during adolescence [12]. Conversely, multi-component interventions for healthy eating and physical activity contribute to improved memory, cognitive processes, and overall academic performance [13, 14]. This will ensure the preservation and strengthening of children's and adolescents' health, which is one of the most important tasks in the field of public health in any country.

Objective – to determine the most significant elements of a comprehensive preventive program of diseases related to the lifestyle of schoolchildren in the conditions of a differentiated approach to the prevention of non-infectious diseases.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

У дослідженні взяли участь 216 учнів закладів загальної та середньої освіти віком 12–14 років. Для оцінки стану здоров'я школярів було використано результати профілактичних медичних оглядів, що проведені за наявності інформованої згоди батьків та згідно з біоетичними нормами Гельсінської декларації (у редакції 2013 р.) фахівцями Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України». Для виявлення патологічних станів використовували діагностичну методику «Скринінг-опитування щодо стану здоров'я школярів» [15, 16] із подальшим розрахуванням рівня неблагополуччя здоров'я та коефіцієнта детермінації.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою ліцензованого пакета SPSS Statistic v. 20 із використанням множинного кореляційного аналізу, критерію Хі-квадрат за методом МакНемара та Фрідмана.

The study involved 216 students from general and secondary education institutions aged 12–14 years. Health status assessment was based on the results of preventive medical examinations conducted with informed consent from parents and in accordance with the bioethical norms of the Helsinki Declaration (2013 edition) by specialists from the State Institution «Institute of Child and Adolescent Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». To identify pathological conditions, the diagnostic method «Screening Survey on Students' Health» [15, 16] was used, followed by calculation of the level of health adversity and the determination coefficient.

Statistical data processing was carried out using the licensed package SPSS Statistic v. 20, utilizing multiple correlation analysis, the Chi-square test according to McNemar's method, and Friedman's test.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Рівень патологічної ураженості постає одним із головних критеріїв здоров'я дитячої популяції. На початку навчання у базовій школі загальна патологічна ураженість складала 1683,5‰ з найвищим рівнем за хворобами ендокринної системи ($468,4 \pm 39,7\%$), органу зору та придаткового апарату ($322,8 \pm 37,2\%$), системи кровообігу ($310,1 \pm 36,8\%$) та його дихання ($303,8 \pm 36,6\%$). Аналіз структури захворюваності учнів середнього шкільного віку (рис. 1) встановив перше рангове місце в обох статевих групах для хвороб ендокринної системи. Друге та третє рангові місця посіли патологія дихальної системи ($361,4 \pm 51,9\%$) і хвороби ока та його придаткового апарату ($313,3 \pm 51,4\%$) серед хлопців, а офтальмологічна ($386,7 \pm 56,2\%$) та серцево-судинна патології ($306,7 \pm 53,2\%$) відповідно у дівчат. Серед хлопців частіше, у порівнянні з дівчатами, реєструвались вища поширеність розладів психіки та поведінки (відповідно $168,7 \pm 39,9\%$ і $40,0 \pm 22,6\%$; $p < 0,05$), а серед дівчат – ендокринної ($520,7 \pm 57,7\%$ проти $421,7 \pm 54,7\%$ у хлопців) та офтальмологічної патології (відповідно $386,7 \pm 56,2\%$ і $265,1 \pm 52,7\%$).

The level of pathological morbidity emerges as one of the main criteria for the health of the pediatric population. At the beginning of schooling in primary school, the overall pathological morbidity rate was 1683,5‰, with the highest level for diseases of the endocrine system ($468,4 \pm 39,7\%$), visual and musculoskeletal apparatus ($322,8 \pm 37,2\%$), circulatory system ($310,1 \pm 36,8\%$), and respiratory system ($303,8 \pm 36,6\%$). Analysis of the morbidity structure of middle school students (Fig. 1) established the first rank for diseases of the endocrine system in both gender groups. Respiratory system pathology ($361,4 \pm 51,9\%$) and diseases of the eye and appendage apparatus ($313,3 \pm 51,4\%$) ranked second and third among boys, while ophthalmological ($386,7 \pm 56,2\%$) and cardiovascular pathology ($306,7 \pm 53,2\%$) ranked accordingly among girls. Boys showed a higher prevalence of mental and behavioral disorders compared to girls ($168,7 \pm 39,9\%$ and $40,0 \pm 22,6\%$, respectively; $p < 0,05$), while girls showed higher prevalence of endocrine ($520,7 \pm 57,7\%$ vs. $421,7 \pm 54,7\%$ in boys) and ophthalmological pathology ($386,7 \pm 56,2\%$ vs. $265,1 \pm 52,7\%$).

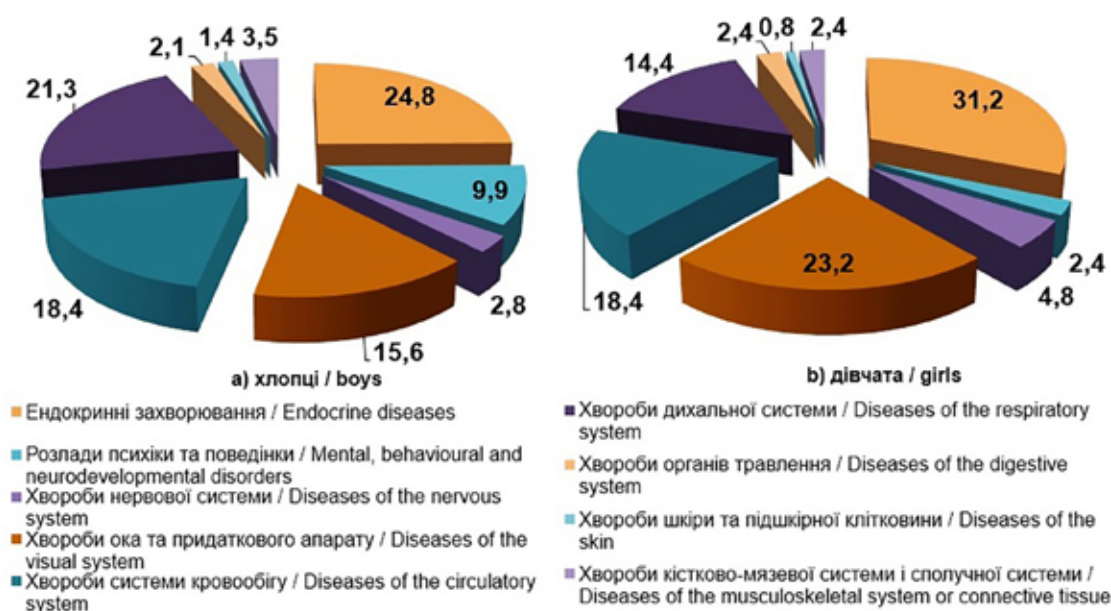


Рис. 1. Структура захворюваності учнів середнього шкільного віку
Fig. 1. The structure of morbidity among secondary school students

За результатами вивчення організації режиму дня учнів встановлено, що $52,6 \pm 5,7\%$ учнів дотримувались нормативної тривалості сну, $6,3 \pm 2,7\%$ регулярно виконували процедури загартування, $20,0 \pm 4,5\%$ – ранкову гімнастику, але 60% школярів їх зовсім не виконували. У $61,0 \pm 7,6\%$ хлопців та $47,5 \pm 7,9\%$ дівчат відмічався обсяг рухової активності понад 6 годин на добу. «Рухові» види занять переважали у навчальні дні, зокрема відвідування спортивних секцій $51,9 \pm 5,6\%$ та прогулянки на свіжому повітрі – $48,1 \pm 5,6\%$. Серед фізично малоактивних видів діяльності у навчальні дні переважали додаткові навчальні заняття ($33,3 \pm 5,2\%$),

According to the study of students' daily routines, it was found that $52,6 \pm 5,7\%$ of students adhered to the recommended duration of sleep, $6,3 \pm 2,7\%$ regularly engaged in tempering procedures, and $20,0 \pm 4,5\%$ performed morning exercises, but 60% of students did not engage in them at all. $61,0 \pm 7,6\%$ of boys and $47,5 \pm 7,9\%$ of girls had a daily physical activity level exceeding 6 hours. «Active» forms of activities predominated during school days, including participation in sports sections by $51,9 \pm 5,6\%$ and outdoor walks by $48,1 \pm 5,6\%$. Among the physically inactive activities during school days, additional educational activities predominated ($33,3 \pm 5,2\%$), while reading and drawing

а у вихідні – читання та малювання ($44,3 \pm 5,6\%$). При цьому серед дівчат були істотно вищими витрати часу на навчання, читання та допомогу батькам у порівнянні з хлопцями ($p < 0,05$). Привертає увагу високе візуальне навантаження: незалежно від дня тижня понад 30% учнів витрачають свій вільний час на перегляд фільмів та розважальних програм і така ж кількість – на гру за комп'ютером, що більш поширено серед хлопців (рис. 2). Подібні факти визначаються й іншими авторами під час дослідження організації дозвілля школярів [5, 17].

were predominant during weekends ($44,3 \pm 5,6\%$). Notably, girls spent significantly more time on studying, reading, and helping parents compared to boys ($p < 0,05$). High visual load was observed, with over 30% of students spending their free time watching movies and entertainment programs, and a similar percentage playing computer games, which was more common among boys (Fig. 2). Similar facts are noted by other researchers during the study of students' leisure activities [5, 17].

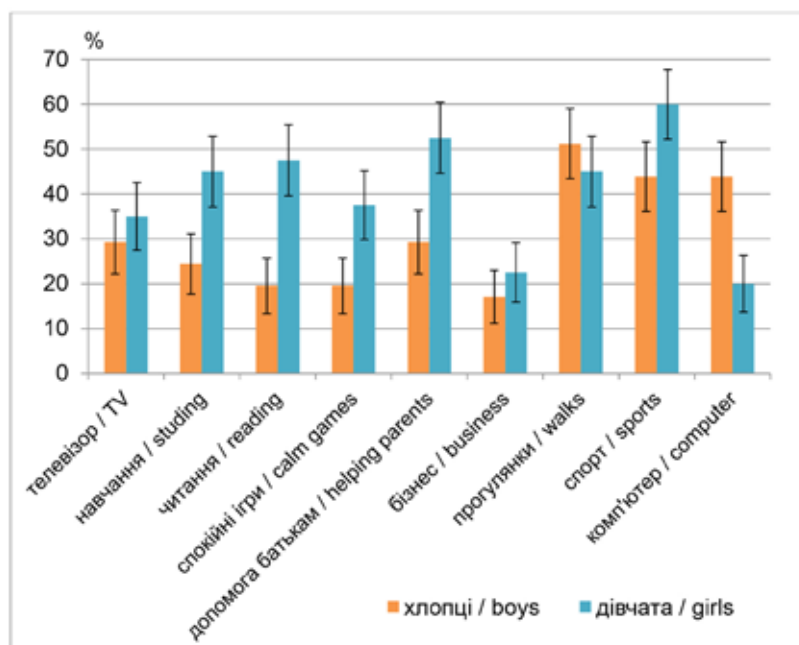


Рис. 2. Розподіл вільного часу учнів середнього шкільного віку
Fig. 2. Distribution of students' free time

За допомогою таблиць спряженості та критерію Хі-квадрат за методом МакНемара було оцінено вплив схильності до основ здорового способу життя на стан здоров'я школярів за певними нозологічними групами.

Останні оцінки стану здоров'я школярів показують, що менше 20% європейських дітей і підлітків відповідають рекомендаціям ВООЗ щодо фізичної активності [18–20]. На розвиток патологічної симптоматики з боку психіки та поведінки, травної, неврологічної, кардіореспіраторної системи та органа зору суттєво впливали якість та обсяг фізичної активності як протягом шкільного дня, так і у позашкільний час ($p < 0,05–0,01$). Активна форма поведінки під час перерви між уроками позитивно позначалася на стані зорового апарату та серцево-судинної системи. І навпаки, малорухливий відпочинок під час шкільної перерви негативно впливав на психіку та поведінку учнів (табл. 1). Превалювання саме динамічних пауз між заняттями над пасивним відпочинком достовірно покращує функціональний стан організму та оптимізує працездатність.

Ранкова гімнастика та систематичні загартовування істотно скорочували розповсюдженість хвороб нервової, травної, кардіореспіраторної, ендокринної систем та патології органа зору ($p < 0,01$). Ці дані

Using contingency tables and the Chi-square test according to McNemar's method, the influence of adherence to healthy lifestyle basics on the health status of students regarding certain nosological groups was assessed.

Recent estimates show that less than 20% of European children and adolescents meet WHO recommendations for physical activity [18–20]. The development of pathological symptoms from the side of mental and behavioral, digestive, neurological, cardiorespiratory systems, and visual organ significantly depended on the quality and volume of physical activity both during the school day and in leisure time ($p < 0,05–0,01$). Active behavior during breaks between classes positively affected the condition of the visual apparatus and the cardiovascular system. Conversely, sedentary rest during school breaks negatively affected the mental and behavioral state of students (Table 1). Predominance of dynamic breaks between classes over passive rest significantly improved the functional state of the body and optimized work capacity.

Morning exercises and systematic tempering procedures significantly reduced the prevalence of nervous, digestive, cardiorespiratory, endocrine system diseases, and visual pathology ($p < 0,01$). These data indicate the expediency of hygienic organization of the daily

свідчать про доцільність гігієнічної організації режиму дня і підкреслюють важливість впровадження гігієнічних профілактичних та оздоровчих заходів у житті кожної дитини шкільного віку. Особливо це стосується ранкових оздоровчих процедур, оскільки вони покращують переключення уваги до навчання та прискорюють зростання рівня працездатності. Як висновок, їхній вплив необхідно взяти до уваги і визнати як суттєвий елемент здоров'язберігаючої поведінки учнів.

routine and emphasize the importance of implementing hygienic preventive and health-improving measures in the life of each school-age child. This particularly applies to morning health procedures, as they improve the focus on learning and accelerate the increase in work capacity. Therefore, their impact should be taken into account and recognized as a significant element of students' health-preserving behavior.

Таблиця 1. Вплив рухової активності на формування хронічної патології, χ^2
Table 1. The influence of motor activity on the formation of chronic pathology, χ^2

Клас хвороби Class of diseases	Показник рухової активності / Indicators of physical activity							
	обсяг рухової активності Level of physical activity		заняття спортом у навчальні дні Engagement in sports during school days		заняття спортом у вихідні дні Engagement in sports during weekends		виконання ранкової гімнастики Morning exercise routine	
	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
Хвороби ендокринної системи Endocrine diseases	2,1	> 0,05	0,13	> 0,05	0,96	> 0,05	0,72*	0,011
Розлади психіки та поведінки Mental, behavioural and neurodevelopmental disorders	11,17	0,001	2,0*	< 0,001	0,5*	> 0,05	10,32	< 0,001
Хвороби нервової системи Diseases of the nervous system	4,97	0,026	3,4	> 0,05	0,5*	> 0,05	1,5*	0,023
Хвороби ока та його придаткового апарату Diseases of the visual system	11,12	0,001	–	–	4,03	0,045	10,45	<0,001
Хвороби системи кровообігу Diseases of the circulatory system	21,44	0,026	1,8	> 0,05	12,97	< 0,001	23,76	0,026
Хвороби дихальної системи Diseases of the respiratory system	4,97	0,026	4,32	0,038	1,3*	> 0,05	4,97	0,026
Хвороби органів травлення Diseases of the digestive system	25,04	< 0,001	–	–	–	–	24,04	< 0,001

Примітка: *відносний ризик
Note: *relative risk

Результати дослідження свідчили про суттєвий позитивний вплив на здоров'я школярів систематичного виконання ранкової гімнастики ($\chi^2 = 23,758$; $p < 0,001$) та процедур, що загартовують ($\chi^2 = 23,077$; $p < 0,001$), перебування на свіжому повітрі не менше 1 години на добу ($\chi^2 = 11,281$; $p = 0,001$), скорочення екранного часу та активні способи проведення вільного часу.

Аналіз ролі складових навчальної діяльності у виникненні та розвитку хронічної патології продемонстрував значення тривалості підготовки домашніх завдань. Якщо дитина на даний вид роботи витрачає більше часу, ніж це передбачено нормативами, збільшувалась ймовірність розвитку розладів психіки та поведінки ($\chi^2 = 12,89$; $p = 0,018$), а також захворювань з боку нервової ($\chi^2 = 5,63$; $p = 0,018$), серцево-судинної ($\chi^2 = 31,03$; $p = 0,007$) систем, зорового аналізатора ($\chi^2 = 17,93$; $p < 0,001$). Якщо до надмірних навчальних навантажень додавалися позашкільні заняття (наприклад, у секціях, гуртках, студіях тощо), це провокувало розвиток патології з боку серцево-судинної системи та психоемоційної сфери ($p < 0,001$).

Головним атрибутом існування та соціальної комунікації сучасного підлітка виступає візуальне оточення, тому темі екранного часу присвячено багато міжнародних досліджень, де науково обґрунтовано

The research results indicated a significant positive impact on students' health from the systematic practice of morning exercises ($\chi^2 = 23,758$; $p < 0,001$) and tempering procedures ($\chi^2 = 23,077$; $p < 0,001$), spending at least 1 hour outdoors per day ($\chi^2 = 11,281$; $p = 0,001$), reducing screen time, and engaging in active leisure activities.

Analysis of the role of components of educational activities in the occurrence and development of chronic pathology demonstrated the significance of the duration of homework preparation. If a child spent more time on this type of work than recommended norms, the likelihood of developing mental and behavioral disorders ($\chi^2 = 12,89$; $p = 0,018$), as well as disorders of the nervous ($\chi^2 = 5,63$; $p = 0,018$), cardiovascular ($\chi^2 = 31,03$; $p = 0,007$), and visual ($\chi^2 = 17,93$; $p < 0,001$) systems increased. If excessive academic loads were accompanied by extracurricular activities (e.g., in sections, clubs, studios, etc.), this provoked the development of cardiovascular system and psychoemotional disorders ($p < 0,001$).

The main attribute of modern teenagers' existence and social communication is the visual environment, so much international research has been dedicated to the topic of screen time, scientifically substantiating the

вплив гаджетів на здоров'я дорослих і дітей, а також розглянуто профілактичні заходи щодо збереження та зміцнення здоров'я в епоху цифровізації [21].

Аналіз формування та втілення у щоденне життя розпорядку дня у школярів виявив надмірний час перегляду телепередач і використання комп'ютеру й інших електронних пристроїв, що зумовлювало виникнення дисфункцій та хвороб психіки і поведінки, зорового аналізатора, серцево-судинної та дихальної систем.

Неправильно організований особистий час, вільний від навчання та розвиваючих занять, як у будні, так і у вихідні дні, негативно позначався на здоров'ї. Так, тривалий перегляд телевізійних передач провокував розвиток захворювань кардіосистеми (рівень відносного ризику – 7,75), ока та його додаткового апарату (відповідно 7,33), нервової системи (відповідно 4,0), довгі комп'ютерні ігри – нейроендокринної та серцево-судинної систем (відповідно 1,5–2,0).

Наші дослідження допомогли встановити логічний зв'язок між ризиками розвитку патологічних станів та захворювань різних органів і систем організму, що росте, і якістю часу, проведеного школярами як у навчальний, так і у вільний час. Так, якість змісту телевізійних передач та тривалість візуального навантаження є факторами ризику розвитку відхилень у функціонуванні нервової та зорової систем. Переважно статичний перегляд телевізійних передач характеризується малою динамічністю та спричиняє розлади серцево-судинної системи. Проведення тривалого часу за екраном – перегляд телевізора, гра у відеоігри або використання комп'ютера в інших цілях, таких як соціальні медіа чи серфінг в Інтернеті, сприяло загальному збільшенню часу сидячого режиму. Останні оцінки показують, що менше 20% європейських дітей і підлітків відповідають рекомендаціям ВООЗ щодо фізичної активності [18–21].

Більшість вітчизняних та зарубіжних досліджень у цій галузі виявило пряму залежність між стресогенністю подібних засобів комунікацій та розвитком дистресорних станів. На жаль, більшість сучасних телепередач, кінофільмів й інтернет-розваг містить контент, що несприятливо, а іноді й руйнівно, впливає на ще несформовану психіку школяра [5, 6, 21].

На підставі аналізу складових режиму дня з урахуванням його порушень був визначений коригуючий комплекс заходів з метою попередження розвитку порушень з боку здоров'я, який базується на 6 модулях: «Нічний сон», «Харчування», «Фізична активність», «Гартування», «Візуальне навантаження», «Вільний час» (рис. 3).

Профілактична програма має бути побудована за певними принципами та структурою, а саме: визначення мети програми, її актуальності, формування проекту з подальшою систематизацією заходів відповідно до їхньої пріоритетності залежно від провідної патології. На наступному етапі окреслюється коло виконавців проекту з залученням школярів, їхніх батьків та викладачів освітнього закладу. По завершенні з урахуванням даних зворотного зв'язку проводиться оцінювання ефективності впровадження профілактичної програми.

На підставі отриманих результатів було створено алгоритм формування профілактичної програми щодо попередження неінфекційних захворювань

impact of gadgets on the health of adults and children, and considering preventive measures to preserve and strengthen health in the era of digitization [21].

Analysis of the formation and implementation of the daily routine in schoolchildren revealed excessive television viewing and computer use, leading to the emergence of dysfunctions and diseases of mental and behavioral, visual, cardiovascular, and respiratory systems.

Improperly organized personal time, both during weekdays and weekends, had a negative impact on health. Thus, prolonged television viewing led to the development of cardiovascular diseases (relative risk level – 7,75), eye and appendage apparatus disorders (7,33), nervous system disorders (4,0), and long computer gaming to neuroendocrine and cardiovascular system disorders (1,5–2,0).

Our research helped establish a logical connection between the risks of developing pathological conditions and diseases of various organs and systems in growing children and the quality of time spent by students both during school and leisure time. For example, the quality of television content and the duration of visual load are risk factors for deviations in the functioning of the nervous and visual systems. Predominantly static television viewing is characterized by low dynamism and leads to cardiovascular disorders. Spending prolonged periods in front of screens – watching television, playing video games, or using computers for other purposes such as social media or internet surfing – contributed to an overall increase in sedentary behavior. Recent estimates show that less than 20% of European children and adolescents meet WHO recommendations for physical activity [18–21].

Most domestic and foreign studies in this field have found a direct correlation between the stressfulness of such communication means and the development of distressful conditions. Unfortunately, most modern TV shows, movies, and internet entertainment contain content that negatively, and sometimes destructively, affects the still-forming psyche of schoolchildren [5, 6, 21].

Based on the analysis of the components of the daily routine, taking into account its violations, a corrective complex of measures was developed to prevent health disorders. It is based on six modules: «Night sleep», «Nutrition», «Physical activity», «Tempering», «Visual load» and «Free time» (Fig. 3).

The preventive program should be structured according to certain principles, namely: defining the program's purpose and relevance, forming a project with subsequent prioritized systematization of measures depending on the leading pathology. The next stage involves delineating the circle of project performers, engaging students, their parents, and educational institution teachers. Upon completion, an evaluation of the effectiveness of implementing the preventive program is conducted, taking into account feedback data.

Based on the obtained results, an algorithm for forming a preventive program to prevent non-infectious diseases among schoolchildren was developed. This methodology was based on the application of supportive screening diagnostics of pathological conditions, determining the level of health distress and the risk of pathological involvement calculated by

серед школярів. Ця методика базувалась на застосуванні опорної скринінг-діагностики патологічних станів із визначенням рівня неблагополуччя здоров'я та ризику формування патологічної ураженості, який обчислювали за нормалізованим коефіцієнтом детермінації. Відповідно до групи патологічних станів, що переважають, добирали оптимальний комплекс первинних профілактичних заходів щодо вдосконалення режиму дня.

the normalized coefficient of determination. Depending on the predominant group of pathological conditions, an optimal complex of primary preventive measures to improve the daily routine was selected.

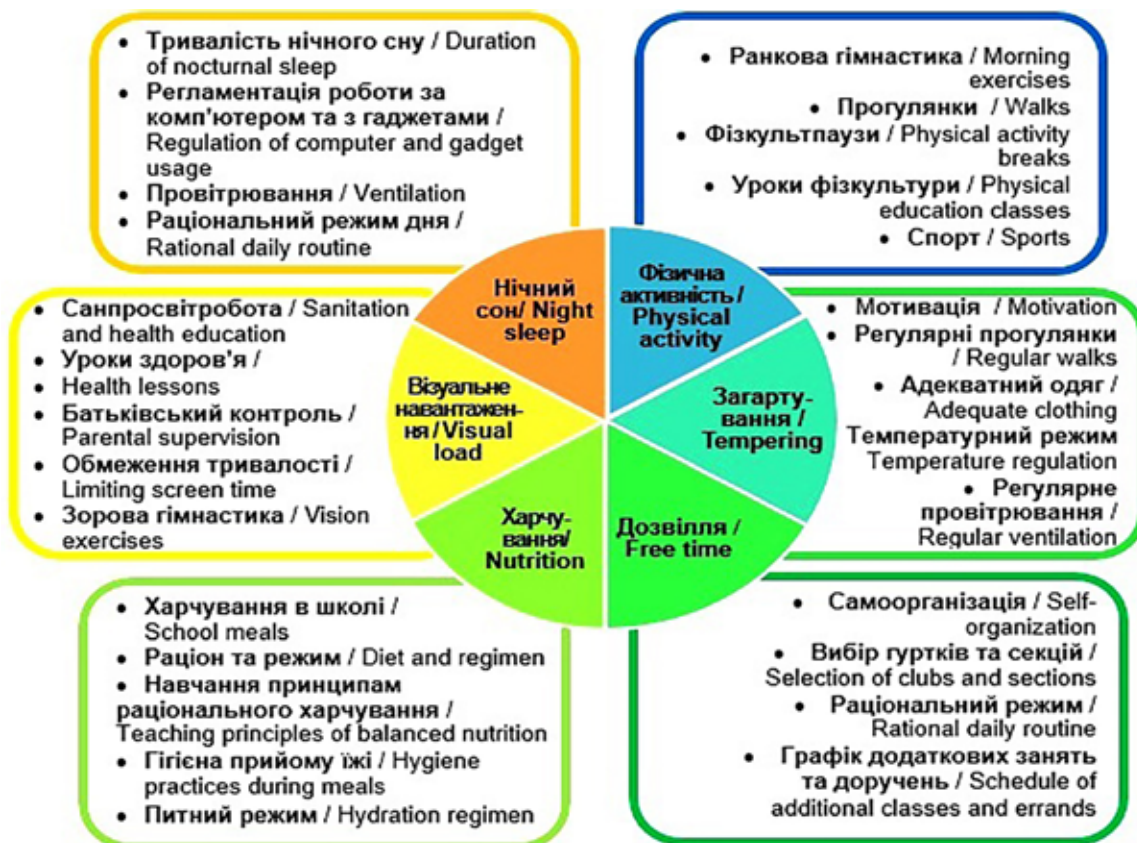


Рис. 3. Блок-схема груп профілактичних заходів
Fig. 3. Block diagram of groups of preventive measures

За допомогою тесту Фрідмана ANOVA було визначено, що найбільш значущими профілактичними заходами (ANOVA $\chi^2 = 150,09$; $p = 0,000001$; коефіцієнт конкордації = 0,66) поставали тривалість нічного сну, загартовувачі процедури та тривалість перебування на свіжому повітрі, а найбільш «чутливою» до впливу профілактичних заходів визначалась патологія нервової ($\chi^2 = 19,54$; $p < 0,0001$); дихальної ($\chi^2 = 13,47$; $p = 0,001$) та серцево-судинної системи ($\chi^2 = 9,88$; $p = 0,007$).

Using the Friedman ANOVA test, it was determined that the most significant preventive measures (ANOVA $\chi^2 = 150,09$; $p = 0,000001$; concordance coefficient = 0,66) included the duration of nighttime sleep, hardening procedures, and the duration of outdoor activities. The most «sensitive» to the influence of preventive measures were pathologies of the nervous ($\chi^2 = 19,54$; $p < 0,0001$), respiratory ($\chi^2 = 13,47$; $p = 0,001$), and cardiovascular systems ($\chi^2 = 9,88$; $p = 0,007$).

ВИСНОВКИ

Скринінгові обстеження допомагають визначити основні фактори ризику, сформувати причинно-наслідкові зв'язки між певними відмінностями у способі життя та порушеннями у здоров'ї. Визначення чинників ризику з боку нераціонального формування режиму дня та їх значимість для формування патологічних станів може розглядатися як дієвий компонент комплексу профілактичних заходів. Найбільш

CONCLUSIONS

Screening examinations help identify the main risk factors, establish causal relationships between specific lifestyle differences, and health disorders. Determining risk factors due to irrational daily routine formation and their significance in the development of pathological conditions can be considered an effective component of the complex of preventive measures. The most significant measures for preventing non-infectious diseases

значущими заходами щодо профілактики неінфекційних захворювань постають тривалість нічного сну, загартувуючі процедури, тривалість прогулянок, а найбільш «чутливою» до їх впливу є патологія нервової, дихальної та серцево-судинної систем.

Перевагами наведеного алгоритму вибору елементів профілактичної програми є його зрозумілість, зручність, наочність, економічна ефективність. Впровадження алгоритму у практичну діяльність допоможе фахівцям у сфері охорони здоров'я дітей шкільного віку розробити або вдосконалити профілактичні та оздоровчі заходи.

include the duration of nighttime sleep, hardening procedures, the duration of outdoor activities, with the most «sensitive» being pathologies of the nervous, respiratory, and cardiovascular systems.

The advantages of the presented algorithm for selecting elements of the preventive program are its clarity, convenience, visuality, and economic efficiency. Implementing the algorithm into practical activities will help healthcare professionals in the field of child health care to develop or improve preventive and health-promoting measures.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017. № 390. P. 2627–2642. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
2. Светлова О.Д. Прогнозування динаміки патологічної ураженості дітей: перші результати. *Довкілля та здоров'я*. 2015. № 3. С. 61–63.
3. Сотнікова-Мелешкіна Ж.В., Даниленко Г.М., Пономарьова Л.І. Порівняльний аналіз стану здоров'я учнів середнього шкільного віку при навчанні за різними освітніми програмами. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021. № 8. С. 136–144. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-8-15>
4. Marques A., Demetriou Y., Tesler R., Gouveia É.R., Peralta M., de Matos M.G. Healthy Lifestyle in Children and Adolescents and Its Association with Subjective Health Complaints: Findings from 37 Countries and Regions from the HBSC Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019. № 16(18). 3292 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph16183292>
5. Villares J.M.M., Segovia M.J.G. Screen-time: a new stakeholder in children and adolescent health. *Nutricion Hospitalaria*. 2019. № 36(6). P. 1235–1236. DOI: <https://doi.org/10.20960/nh.02932>
6. Yeung D.Ch-Sh., Yuan X., Hui S.S-Ch, Feresu Sh.A. Determinants of moderate to vigorous physical activity and obesity in children: a structural equation modeling analysis. *World Journal of Pediatrics*. 2016. № 12(2). P. 170–176. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-015-0057-8>
7. Larsen L.B., Sonderlund A.L., Sondergaard J., Thomsen J.L., Halling A., Hvidt N.Ch. Targeted prevention in primary care aimed at lifestyle-related diseases: a study protocol for a non-randomised pilot study. *BMC Family Practice*. 2018. № 19. 124 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12875-018-0820-8>
8. Leick Ch. Non-participation in a targeted prevention program aimed at lifestyle-related diseases: a questionnaire-based assessment of patient-reported reasons. *BMC Public Health*. 2022. № 22. 970 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13382-8>
9. Треумова С.І., Петров Є.С., Боржак В.П. Формування здорового образу життя. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. 2015. № 15.2(50). С. 49–53.
10. Jones M., Defever E., Letsinger A., Steele J., Mackintosh K.A. A mixed-studies systematic review and meta-analysis of school-based interventions to promote physical activity and/or reduce sedentary time in children. *Journal of Sport and Health Science*. 2020. № 9(1). P. 3–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.06.009>
11. Constant A., Boulic G., Lommez A., Chaillou R., Guy-Grand B., Raffin S. Locally implemented prevention programs may reverse weight trajectories in half of children with overweight/obesity amid low child-staff ratios: results from a quasi-experimental study in France. *BMC Public Health*. 2020. № 20(1). 941 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09080-y>
12. Mayne S.L., Virudachalam S., Fiks A.G. Clustering of unhealthy behaviors in a nationally representative sample of U.S. children and adolescents. *Preventive Medicine*. 2020. № 130. 105892 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.105892>
13. Drenowatz C., Greier K. Association of biological maturation with the development of motor competence in Austrian middle school students—a 3-year observational study. *Translational Pediatrics*. 2019. № 8(5). P. 402–411. DOI: <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.03>
14. Martin A., Saunders D.H., Shenkin S.D., Sproule J. Lifestyle intervention for improving school achievement in overweight or obese children and adolescents. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014. № 14(3). CD009728 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009728.pub2>
1. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390:2627–42. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
2. Svetlova OD. Developing healthy lifestyle skills and habits. *Environment & Health*. 2015;3:61–3. (In Ukrainian).
3. Sotnikova-Meleshkina Zh, Danylenko H, Ponomaryova L. Comparative analysis of the health status of middle-school age when studying in different educational programs. *Actual problems of modern medicine*. 2021;8:136–44. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-8-15>
4. Marques A, Demetriou Y, Tesler R, Gouveia ÉR, Peralta M, de Matos MG. Healthy Lifestyle in Children and Adolescents and Its Association with Subjective Health Complaints: Findings from 37 Countries and Regions from the HBSC Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(18):3292. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph16183292>
5. Villares JMM, Segovia MJG. Screen-time: a new stakeholder in children and adolescent health. *Nutricion Hospitalaria*. 2019;36(6):1235–6. DOI: <https://doi.org/10.20960/nh.02932>
6. Yeung DCh-Sh, Yuan X, Hui SS-Ch, Feresu ShA. Determinants of moderate to vigorous physical activity and obesity in children: a structural equation modeling analysis. *World Journal of Pediatrics*. 2016;12(2):170–6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-015-0057-8>
7. Larsen LB, Sonderlund AL, Sondergaard J, Thomsen JL, Halling A, Hvidt NCh. Targeted prevention in primary care aimed at lifestyle-related diseases: a study protocol for a non-randomised pilot study. *BMC Family Practice*. 2018;19:124. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12875-018-0820-8>
8. Leick Ch. Non-participation in a targeted prevention program aimed at lifestyle-related diseases: a questionnaire-based assessment of patient-reported reasons. *BMC Public Health*. 2022;22:970. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13382-8>
9. Treumova SI, Petrov Yele, Boriak VP. Developing healthy lifestyle skills and habits. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2015;15.2(50):49–53. (In Ukrainian).
10. Jones M, Defever E, Letsinger A, Steele J, Mackintosh KA. A mixed-studies systematic review and meta-analysis of school-based interventions to promote physical activity and/or reduce sedentary time in children. *Journal of Sport and Health Science*. 2020;9(1):3–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.06.009>
11. Constant A, Boulic G, Lommez A, Chaillou R, Guy-Grand B, Raffin S. Locally implemented prevention programs may reverse weight trajectories in half of children with overweight/obesity amid low child-staff ratios: results from a quasi-experimental study in France. *BMC Public Health*. 2020;20(1):941. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09080-y>
12. Mayne SL, Virudachalam S, Fiks AG. Clustering of unhealthy behaviors in a nationally representative sample of U.S. children and adolescents. *Preventive Medicine*. 2020;130:105892. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.105892>
13. Drenowatz C, Greier K. Association of biological maturation with the development of motor competence in Austrian middle school students—a 3-year observational study. *Translational Pediatrics*. 2019;8(5):402–11. DOI: <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.03>
14. Martin A, Saunders DH, Shenkin SD, Sproule J. Lifestyle intervention for improving school achievement in overweight or obese children and adolescents. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;14(3):CD009728. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009728.pub2>

15. Спосіб оцінки стану здоров'я дітей шкільного віку за «скринінг-тестами»: пат. UA 35451 U MPK (2006) A61B 5/00; заяв. 18.02.2008, опубл. 25.09.2008, Бюл. № 18. 6 с.
16. Сотнікова-Мелешкіна Ж.В. Скринінг-діагностика школярів як інструмент для визначення ризику виникнення неінфекційних захворювань у навчальному колективі. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2020. № 4. С. 55–60. DOI: <https://doi.org/10.31071/promedosity2020.04.055>
17. Полька Н.С., Яцковська Н. Я., Платонова А.Г., Джуриńska С.М., Шкуро В.В., Шкарбан К.С. та ін. Особливості режиму дня учнів старшого шкільного віку. *Довкілля та здоров'я*. 2013. № 2. С. 30–35.
18. Stival Ch. Prevalence and Correlates of Overweight, Obesity and Physical Activity in Italian Children and Adolescents from Lombardy, Italy. *Nutrients*. 2022;14(11):2258 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14112258>
19. Guthold R., Stevens G.A., Riley L.M., Bull F.C. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: A pooled analysis of 298 population-based surveys with 1.6 million participants. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2019. № 4. P. 23–35. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30323-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30323-2)
20. Marzi I., Tymbal A., Gelius P., Abu-Omar K., Reimers A.K., Whiting S. et al. Monitoring of physical activity promotion in children and adolescents in the EU: Current status and future perspectives. *European Journal of Public Health*. 2021. № 32. P. 95–104. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckab193>
21. Faridzad R., Ahadi Z., Heshmat R., Motlagh M.E., Sheidaei A., Ziaodini H. et al. Association of screen time with subjective health complaints in Iranian school-aged children and adolescents: the CASPIAN-V study. *Journal Of Public Health-Heidelberg*. 2020. № 28(1). P. 31–40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10389-019-01014-2>
15. The method of assessing the state of health of school-aged children using «screening tests»: pat. UA 35451 U MPK (2006) A61B 5/00; zaiv. 18.02.2008, opubl. 25.09.2008, Biul. № 18:6. (In Ukrainian).
16. Sotnikova-Meleshkina ZhV. Screening diagnostics of schoolchildren as a tool for determining the risk of non-communicable diseases in the educational group. *Problemy bezpererвної medychnoi osvity ta nauky*. 2020;4:55–60. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.31071/promedosity2020.04.055>
17. Polka NS, Yatskovska Nla, Platonova AH, Dzhurynska SM, Shkuro VV, Shkarban KS. Peculiarities of day routine among senior aged schoolchildren. *Environment & Health*. 2013; 2: 30-35. (In Ukrainian).
18. Stival Ch. Prevalence and Correlates of Overweight, Obesity and Physical Activity in Italian Children and Adolescents from Lombardy, Italy. *Nutrients*. 2022;14(11):2258. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14112258>
19. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: A pooled analysis of 298 population-based surveys with 1.6 million participants. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2019;4:3–35. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30323-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30323-2)
20. Marzi I, Tymbal A, Gelius P, Abu-Omar K, Reimers AK, Whiting S et al. Monitoring of physical activity promotion in children and adolescents in the EU: Current status and future perspectives. *European Journal of Public Health*. 2021;32:95–104. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckab193>
21. Faridzad R, Ahadi Z, Heshmat R, Motlagh ME, Sheidaei A, Ziaodini H et al. Association of screen time with subjective health complaints in Iranian school-aged children and adolescents: the CASPIAN-V study. *Journal Of Public Health-Heidelberg*. 2020;28(1):31–40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10389-019-01014-2>

Перспективи подальших досліджень

Питання профілактики захворювань серед школярів є актуальними, тому планується продовження роботи в цьому напрямку.

Prospects for further research

Questions about preventing illnesses among schoolchildren are relevant, so continuation of work in this direction is planned.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів.

Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously declare the absence of any actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, and other organizations whose products or services may be related to the subject matter of the materials provided.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом міжкафедральної науково-дослідної роботи Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Розробка системи визначення психосоціального функціонування та якості життя, що пов'язана зі здоров'ям, у дітей шкільного віку в умовах навчального процесу», номер державної реєстрації 0121UA110309, прикладна, термін виконання 2021–2023 рр., керівник – доктор медичних наук, професор кафедри гігієни та соціальної медицини Н.Г. Міхановська.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine. The article is a fragment of the interdepartmental research work of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine «Development of a system for determining psychosocial functioning and health-related quality of life in school-age children in the educational process», registration number 0121UA110309, applied, period of execution 2021–2023, supervisor – Doctor of Medicine, Professor of the Department of Hygiene and Social Medicine, N.G. Mikhanovska.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Сотнікова-Мелешкіна Жанна Владиславівна – доктор медичних наук, професор кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: zhanna.v.sotnikova@karazin.ua моб.: +38 (050) 709-43-93

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження; збір даних; аналіз та інтерпретація даних; написання статті; остаточне затвердження статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sotnikova-Meleshkina Zhanna Vladyslavivna – MD, PhD, Full Prof., Professor of Department of Hygiene and Social Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: zhanna.v.sotnikova@karazin.ua tel.: +38 (050) 709-43-93

Author's contribution: research concept and design; collection and assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; final approval of the article.

Загороднєва Оксана Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: oksana.v.zagorodneva@karazin.ua
моб.: +38 (067) 475-48-14

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних; написання статті; редагування статті, остаточне затвердження статті.

Пономарьова Лілія Іванівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, доцент кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: liponomaryova@karazin.ua
моб.: +38 (097) 923-02-41

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних; редагування статті, остаточне затвердження статті.

Zahorodnieva Oksana Volodymyrivna – PhD, Associate Professor of Department of Hygiene and Social Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: oksana.v.zagorodneva@karazin.ua
tel.: +38 (067) 475-48-14

Author's contribution: data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article.

Ponomaryova Liliya Ivanivna – PhD, Senior Researcher, Associate Professor of Department of Hygiene and Social Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: liponomaryova@karazin.ua
tel.: +38 (097) 923-02-41

Author's contribution: data analysis and interpretation; critical revision of the article; final approval of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
04.03.2024

Отримано після рецензування
Received after review
10.04.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
20.04.2024

Опубліковано
Published
28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-03>
УДК: 613.86-057.87:[316.624-042.3:364.624.4]



Характеристика ризикованих форм поведінки, сформованих на тлі тривалої соціальної ізоляції під час карантину, та їх вплив на стан здоров'я студентської молоді

Летяго Г.В.¹, <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>, e-mail: letyago@karazin.ua
Чернуський В.Г.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>, e-mail: chernusky@karazin.ua
Водолажський М.Л.², <https://orcid.org/0000-0003-3806-6024>, e-mail: maxim@iozdp.org.ua
Толмачова С.Р.², <https://orcid.org/0000-0001-6074-4114>, e-mail: tolmachova@karazin.ua
Носова О.М.², <http://orcid.org/0009-0001-1762-1255>, e-mail: lenok.iozdp@gmail.com
Нікольська О.С.¹, <https://orcid.org/0009-0007-4113-2201>, e-mail: olanikolska2005@gmail.com
Білопольська М.І.¹, <https://orcid.org/0009-0006-0132-9571>, e-mail: belmasa7706@gmail.com

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків

Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Characteristics of risky forms of behavior that were formed against the background of prolonged social isolation during lockdown, and their influence on the state of students' youth health

Letiaho H.V.¹, <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>, e-mail: letyago@karazin.ua
Chernusky V.H.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>, e-mail: chernusky@karazin.ua
Vodolazhskiy M.L.², <https://orcid.org/0000-0003-3806-6024>, e-mail: maxim@iozdp.org.ua
Tolmachova S.R.², <https://orcid.org/0000-0001-6074-4114>, e-mail: tolmachova@karazin.ua
Nosova O.M.², <http://orcid.org/0009-0001-1762-1255>, e-mail: lenok.iozdp@gmail.com
Nikolska O.S.¹, <https://orcid.org/0009-0007-4113-2201>, e-mail: olanikolska2005@gmail.com
Bilopolska M.I.¹, <https://orcid.org/0009-0006-0132-9571>, e-mail: belmasa7706@gmail.com

¹V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²State Institution «Institute for children and adolescences health care
of the National Academy of Medical Science», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

ризиковані форми поведінки, студенти,
карантин, здоров'я.

Для кореспонденції:

Летяго Ганна Володимирівна
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти
і науки України, кафедра педіатрії;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків,
Україна, 61022;
e-mail: zotova@karazin.ua

© Летяго Г.В., Чернуський В.Г.,
Водолажський М.Л., Толмачова С.Р.,
Носова О.М., Нікольська О.С.,
Білопольська М.І., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Питання ризикованих форм поведінки (РФП) мають актуальне значення. За час тривалої соціальної самоізоляції створилися нові умови для їх вивчення. Тому, як ті чи інші прояви адиктивної поведінки проявляють себе у разі тривалого обмеження на стан здоров'я, є новим напрямком дослідження, особливо серед студентської молоді. Невирішеність питань щодо появи та розповсюдженості ризикованих форм поведінки серед студентської молоді в зовсім нових соціальних умовах зумовлює актуальність даної роботи.

Мета роботи – визначення ризикованих форм поведінки студентської молоді, що сформувалися під час тривалої соціальної ізоляції, та встановити їх вплив на стан здоров'я студентської молоді.

Матеріали та методи. Наявність ризикованих форм поведінки оцінювали шляхом анонімного анкетування 799 здобувачів вищої освіти за допомогою Google-forms. Анкета, що використовувалася, розроблялася співробітниками установи, де проводилося дослідження. Визначено 287 студентів, які відмітили появу низки ризикованих форм поведінки (нераціональне харчування, тютюнопаління, вживання алкоголю, байдужість до навчання та зовнішнього вигляду) під час тривалої соціальної самоізоляції. Отримані дані статистично оброблялися шляхом отримання відносної величини та її похибки ($P \pm m, \%$).

Результати та їх обговорення. Показано, що ризиковані форми поведінки в результаті тривалої самоізоляції, визначаються як одноосібно, так і в численних поєднаннях. 50,53% опитаних відмітили, що під час карантину у них з'явився один з різновидів ризикованих форм поведінки, а 49,47% – декілька. Найбільш

частими були байдужість до зовнішнього вигляду (44,03%) та до навчання (36,57%). Кожен десятий студент відмітив, що за час карантину почав палити або вживати алкогольні напої. Близько 10% опитаних зазначили, що в їх раціоні харчування додався фаст-фуд. Визначено, що за наявності ризикованих форм поведінки такі скарги, як головний біль ($p < 0,01$), кардіалгія ($p < 0,01$), тривожність ($p < 0,01$), порушення зору ($p < 0,01$), гіподинамія ($p < 0,01$), збільшення маси тіла ($p < 0,01$) достовірно визначалися частіше, ніж в групі контролю без ризикованих форм поведінки. Також показано, що при більшій комбінації ризикованих форм поведінки – частота скарг, що визначалися, достовірно зростала.

Висновки. Тривала самоізоляція призводила до розвитку ризикованих форм поведінки, які мали місце у третини опитаних. Під час карантину зросла частота шкідливих звичок (паління, алкоголь) та визначалися ознаки соціальної дезадаптації (байдужість до навчання та зовнішнього вигляду). У половини опитаних із ризикованими формами поведінки визначалися їх численні комбінації, серед яких кожен п'ятий випадок приходився на РФП із поєднанням порушеного харчування, тютюнопаління, вживання алкоголю, байдужості до навчання та зовнішнього вигляду. Визначені ризиковані форми поведінки впливали на частоту низки скарг (гіподинамія, збільшення маси тіла, нервозність, роздратованість, біль у серці, головний біль, порушення зору, тривожність), частота яких зростала із комбінаціями ризикованих форм поведінки.

Для цитування:

Летяго Г.В., Чернуський В.Г., Водолажський М.Л., Толмачова С.Р., Носова О.М., Нікольська О.С., Білопольська М.І. Характеристика ризикованих форм поведінки, сформованих на тлі тривалої соціальної ізоляції під час карантину, та їх вплив на стан здоров'я студентської молоді. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32. № 2(49). С. 151–160. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-03>

Key words:

risky forms of behaviour, students, lockdown, health.

For correspondence:

Letiaho Hanna Volodymyrivna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Pediatrics;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: zotova@karazin.ua

© Letiaho H.V., Chernusky V.H.,
Vodolazhskiy M.L., Tolmachova S.R.,
Nosova O.M., Nikolska O.S.,
Bilopolska M.I., 2024

ABSTRACT

Background. The issues of risky forms of behaviour have actual importance. During the long period of self-isolation, new conditions were created to study the risky forms of behaviour. Therefore, how different manifestations of addictive behaviour showing themselves in the case of long-term restriction on the state of health, it is a new direction of research, especially among student youth. Unresolved issues regarding the emergence and spread of risky forms of behaviour among student youth in completely new social conditions determine the relevance of this work.

Purpose – to determine the RFB of student youth, that were formed during long-term social self-isolation, and to establish their impact on the state of health of student youth.

Materials and Methods. The presence of the risky forms of behaviour was evaluated by an anonymous survey of 799 higher education applicants using Google Forms. The questionnaire used was developed by the staff of the institution where the research was conducted. 287 students were identified who noted the appearance of risky forms of behaviour (poor nutrition, smoking, alcohol consumption, indifference to studies, and appearance) during long-term social self-isolation. The obtained data were statistically processed by obtaining the relative value and its error ($P \pm m, \%$).

Results. It is shown that the risky forms of behaviour as a result of long-term self-isolation are determined both individually and in a series of combinations. 50.53% of the respondents noted that during the lockdown they had one of the types of the risky forms of behaviour, and 49.47% – several risky forms of behaviour. The most common risky forms of behaviour were indifference to appearance (44.03%) and apathy towards education (36.57%). Every tenth student stated that he started smoking or drinking alcoholic beverages during the lockdown. About 10% of respondents point out that junk food was added to their diet. It was detected that under the risky forms of behaviour such complaints as headache ($p < 0,01$), cardialgia ($p < 0,01$), anxiety ($p < 0,01$), impaired vision ($p < 0,01$), hypodynamia ($p < 0,01$), weight gain ($p < 0,01$) was reliably determined more often than in the control group without the risky forms of behaviour. It is also shown that with more combinations of different risky forms of behaviour – the frequency of identified complaints increased reliably.

Conclusions. Long-term self-isolation led to the development of risky forms of behaviour, which occurred in a third of the respondents. During the lockdown, the frequency of bad habits (smoking, alcohol) increased and signs of social maladaptation (indifference to education and appearance) were identified. In half of the respondents with the risky forms of behaviour, a large number of their combinations were determined, among which every fifth case was the risky forms of behaviour

from fast food, smoking, alcohol, indifference to studies, and appearance. The risky forms of behaviour affected the frequency of several complaints (hypodynamia, weight gain, nervousness, irritability, heart pain, headache, impaired vision, anxiety), the frequency of which increased with an increase in the number of the risky forms of behaviour.

For citation:

Letiaho HV, Chernusky VH, Vodolazhskiy ML, Tolmachova SR, Nosova OM, Nikolska OS, Bilopolska MI. Characteristics of risky forms of behavior that were formed against the background of prolonged social isolation during lockdown, and their influence on the state of students' youth health. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(2(49)):151–160. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-03>

ВСТУП

На сьогодні під ризикованими формами поведінки (РФП) розуміють такі види діяльності людини, які спричиняють чи можуть спричинити шкоду для її здоров'я. Насамперед, це численні шкідливі звички – паління, вживання алкоголю чи наркотичних засобів, певні аспекти сексуального життя, ігрова залежність. На сучасному етапі до РФП можуть бути віднесені різні фактори, які навіть опосередковано можуть вплинути на соматичне та/або ментальне здоров'я. Численні роботи з даного питання особливо серед школярів проводилися під керівництвом Державної установи «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва Національної академії медичних наук України» та Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України». 12 березня 2020 р. запам'яється тим, що було оголошено загальнонаціональний карантин у зв'язку з широким та стрімким розповсюдженням захворювання на Covid-19, що не залишило осторонь жодну країну світу. Карантин запроваджено спочатку на три тижні, з поступовим продовженням до 30 червня 2023 р. [1, 3, 5].

Першими, хто відчув на собі результат вимушеної соціальної, такої необхідної для збереження здоров'я нації, обмеженості, безперечно, була молодь – соціально активна верства населення, яка звикла жити зі швидкістю гігабайтів інформаційного простору, молодь, яка змушена була стрімко скоротити ритм. Це торкнулося усього – спілкування, змагань, навчання – його переважна дистанційність, мобільність, у тому числі академічна, – отримання нових вражень від мандрівок тощо. Якщо на початку карантину це було очікування, можливо навіть певний відпочинок, то з часом питання соціальної обмеженості молоді стало проблемою, яка вивчається різнобічно в багатьох країнах світу [6–8].

Протягом карантину склалися певні умови нестабільної соціальної активності. Спочатку тотальний карантин, потім часткове розширення соціальних кордонів, з початком навчального року – регулярна зміна форми навчання, а значить й ритму життя молоді. Подібна ситуація нагадує коливальний рух, який не сприяє ментальному, соматичному благополуччю, особливо якщо запустилися умови для соціальної дезадаптації із неспроможністю реалізувати свої індивідуальні властивості. Вказані вище процеси вивчалися й до карантину в розрізі девіантної поведінки із зазначенням того, що вони формуються, у тому числі, за умов ізоляції від оточення [1, 2, 5].

INTRODUCTION

Today, risky forms of behavior (RFB) are understood as such types of human activity that cause or may cause harm to health. First of all, these are numerous bad habits – smoking, drinking alcohol or drugs, certain aspects of sexual life, and gaming addiction. Currently, RFB can be attributed to various factors that can even indirectly affect somatic and/or mental health. Numerous works on this issue, especially among schoolchildren, were conducted under the leadership of the State Institution «Marzieiev Institute for Public Health (IPH) of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» and State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care at the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». March 12, 2020, will be remembered for the fact that a nationwide quarantine was announced due to the wide and rapid spread of COVID-19, which did not leave any country of the world untouched. The quarantine was introduced initially for three weeks, with a gradual extension until June 30, 2023 [1, 3, 5].

Undoubtedly, the first to feel the result of forced social restrictions, so necessary to preserve the health of the nation, were the youth – a socially active segment of the population who are used to living at the speed of gigabytes of information space – the youth who were forced to rapidly reduce the rhythm. This affected everything – communication, competitions, studies – his predominant remoteness, mobility, including academics, – gaining new experiences from travels, etc. If at the beginning of the quarantine, it was waiting, maybe even a certain rest, then over time the issue of social limitation of youth is a problem that is studied from different angles in numerous countries of the world [6–8].

Certain conditions of unstable social activity were created during the quarantine. First, a total quarantine, then a partial expansion of social boundaries, with the beginning of the school year – a regular change in the form of education, which means the rhythm of young people's lives. Such a situation is reminiscent of an oscillating movement that does not contribute to mental and somatic well-being, especially if the conditions for social maladaptation with the inability to realize one's individual properties have been set in motion. The above-mentioned processes were studied even before the quarantine [1, 2, 5] in terms of deviant behavior, noting that they are formed, under conditions of isolation from the environment. Quarantine restrictions in themselves led to the isolation of the individual,

Карантинні обмеження самі по собі призвели до ізоляції індивідуума, у випадках підозри на Covid-19 – самоізоляції, у випадках контакту з хворою людиною – вимушена самоізоляція. В низці робіт описані певні емоційні розлади, що виникали під час карантину [8–10], де акцентується увага на таких ознаках, як депресія, тривога, страх, пригнічення, навіть самотність. За умов карантину, частого виключно онлайн навчання, визначилася ціла низка проблем, пов'язаних із необхідністю постійного самоконтролю, який притаманний більше для людей середнього віку, ніж для молоді, щоденною налаштованістю на робочу атмосферу, що проявилися зменшенням концентрації уваги, епізодами емоційної лабільності, самотністю або дефіцитом спілкування, тривожністю за власне здоров'я.

Загальновідомо, що ризиковані форми поведінки мають зовнішню та внутрішню спрямованість. Зовнішні ознаки деструктивної поведінки проявляються умисним нанесенням шкоди іншим людям, вандалізмом, порушенням норм соціальної поведінки, булінгом, знущанням з тварин, застосуванням ненормативної лексики тощо. Внутрішня векторність РФП має напрямок до саморуйнації, дезінтеграції самого себе і проявляється появою або прогресуванням шкідливих звичок, розладами харчової поведінки, змінами зовнішнього вигляду, імпульсивною сексуальною поведінкою тощо [5]. Фахівці зазначають, що одними з ознак РФП є зміни у зовнішньому вигляді різного ступеня направленості, у тому числі небажання стежити за своїм зовнішнім виглядом, низка поведінкових розладів, що проявляються й у освіті, а саме відмова від навчання, втрата інтересу до нього, а також психологічними ознаками, яскравим елементом яких є підвищена збудливість, тривожність [5]. Саме цей вектор РФП гостро проявив себе за час тривалої самоізоляції. Проте, значна частина наукових робіт цього напрямку торкаються широких вікових груп і більшою мірою мають оглядовий характер.

Мета роботи – визначити ризиковані форми поведінки студентської молоді, що сформувалися під час тривалої соціальної ізоляції та встановити їх вплив на стан здоров'я студентської молоді.

in cases of suspicion of COVID-19 – self-isolation, in cases of contact with a sick person – forced self-isolation. A number of works describe certain emotional disorders that occurred during quarantine [8–10], where attention is focused on such signs as depression, anxiety, fear, oppression, and even loneliness. Under the conditions of quarantine, and frequent exclusively online training, a whole series of problems were identified, related to the need for constant self-control, which is more common for middle-aged people than for young people, the daily attitude to the work environment, manifested by a decrease in concentration, episodes of emotional lability, loneliness or lack of communication, anxiety about one's health.

It is common knowledge that risky behaviors have external and internal orientation. External signs of destructive behavior are manifested by intentional harm to other people, vandalism, violation of norms of social behavior, bullying, abuse of animals, use of profanity, etc. The internal vectoriality of RFB has a direction to self-destruction, and disintegration of oneself [5] and is manifested by the appearance or progression of bad habits, eating disorders, changes in appearance, impulsive sexual behavior, etc. Experts note that one of the signs of RFB are changes in the appearance of various degrees of orientation, including reluctance to monitor one's appearance, a number of behavioral disorders that are also manifested in education, namely refusal to study, loss of interest in it, psychological signs, the bright element of which is increased excitability, anxiety [5]. It was this vector of the RFB that manifested itself acutely during the long self-isolation. However, a significant part of the scientific works in this direction touch on broad age groups and are mostly of a review nature.

Objective – to determine the risky forms of behavior of student youth, formed during long-term social isolation, and to establish their impact on the state of health of student youth.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Поточне дослідження є продовженням наукової роботи кафедри педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, яке стосувалося особливостей організації дистанційного навчання в період загальнонаціонального карантину, спричиненого захворюваністю на Covid-19 та Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» [6]. Особливості сприйняття студентською молоддю умов карантину, РФП, що сформувалися на цьому фоні та їх вплив на стан здоров'я, вивчалися за допомогою онлайн анкетування (анонімно, добровільно) через Google-форму із аналізом елементів деструктивної поведінки, які під час ізоляції підсилювалися на думку учасників опитування, або почалися за час карантину. На момент проведення дослідження в процесі аналізу доступних літературних джерел не виявлено вже наявних стандартизованих

MATERIALS AND METHODS

The current study is a continuation of the scientific work of the Department of Pediatrics of the Medical Faculty of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, which concerned the peculiarities of the organization of distance learning during the nationwide quarantine caused by Covid-19 [6] and the State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». Peculiarities of student youth's perception of quarantine conditions, RFB, formed against this background and their impact on health were studied using an online questionnaire (anonymously, voluntarily) through a Google form with an analysis of elements of destructive behavior that, according to the participants, intensified during isolation survey, or started during quarantine. At the time of conducting the study, the analysis of available literary sources did not reveal any existing standardized questionnaires on the definition of RFB depending on

опитувальників щодо визначення РФП, залежно від інтенсивності соціальної ізоляції. Тому анкетні запитання, що пропонувалися для реалізації поставленої мети, розроблялися авторами роботи. До РФП відносили нераціональне харчування із вживанням «фаст-фудів», алкогольних напоїв, тютюнопаління, байдужість до навчання та зовнішнього вигляду.

Опитування проводили серед студентів з першого по випускний курс Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна різних факультетів та спеціальностей. Серед 799 опитаних визначено 287 здобувачів вищої освіти, які відмітили появу будь-яких ознак РФП під час тривалого карантинного обмеження. Під визначенням стану здоров'я студентів розуміли оцінку частоти найбільш розповсюджених скарг, таких як гіподинамія, кардіалгії, головний біль, тривожність, нервозність та роздратованість, погіршення зору. Для цього зважали на результати опитування тих, хто не мав появи або посилення РФП за час карантину (512 студентів, група контролю). У результаті дослідження визначали не тільки поодинокі РФП, а й їх комбінації, такі як тютюнопаління, алкогольні напої, байдужість до навчання та зовнішнього вигляду (K1); вживання «фаст-фуду» та тютюнопаління (K2); байдужість до зовнішнього вигляду й навчання та вживання фаст-фуду (K3); вживання «фаст-фуду», алкогольних напоїв, тютюнопаління, байдужість до навчання та зовнішнього вигляду (K4); тютюнопаління, байдужість до навчання та зовнішнього вигляду (K5).

Отримані дані оброблялися у програмі IBM SPSS Statistics 22 із визначенням відносної величини та її похибки ($P \pm m$, %). Достовірність отриманих результатів аналізували за допомогою критерію Фішера.

the intensity of social isolation. Therefore, the questionnaire questions proposed for the realization of the set goal were developed by the authors of the work. Irrational nutrition with consumption of «fast food», alcoholic beverages, smoking, indifference to studies, and appearance was attributed to RFP.

The survey was conducted among students from the first to final year of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine of various faculties and specialties. Among the 799 respondents, 287 higher education graduates were identified who noted the appearance of any signs of RFB during the long-term quarantine restriction. The definition of students' health status was understood as an assessment of the frequency of the most common complaints, such as hypodynamia, cardiac pain, headache, anxiety, nervousness and irritability, and visual impairment. For this, we took into account the results of the survey of those who did not have the appearance or strengthening of RFB during the quarantine (512 students, control group). As a result of the study, not only individual RFBs were determined, but also their combinations, such as smoking, alcoholic beverages, indifference to studies and appearance (K1); consumption of «fast food» and smoking (K2); indifference to appearance and education and consumption of fast food (K3); consumption of «fast food», alcoholic beverages, smoking, indifference to studies and appearance (K4); smoking, indifference to education and appearance (K5).

The obtained data were processed in the IBM SPSS Statistics 22 program with a determination of the relative value and its error ($P \pm m$, %). The reliability of the obtained results was analyzed using Fisher's test.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Опитування 799 студентів показало, що РФП визначалися у 287 (35,92%) опитаних здобувачів вищої освіти як поодинокі, так і в численних комбінаціях. Такі РФП, як надмірне вживання їжі, особливо фаст-фуду, серед 799 опитаних відмітили 9,09%, тютюнопаління – 7,76%, вживання алкоголю – 6,88%, байдужість до зовнішнього вигляду – 23,65% та до навчання – 18,15%. Серед тих, хто відмітив, що за час карантину з'явилися або підсилювалися РФП, 50,53% опитаних зазначили, що під час тривалої соціальної ізоляції у них з'явився один з різновидів РФП, а 49,47% – декілька РФП. Стосовно наркотичних засобів – жоден здобувач не відмітив появи такого різновиду РФП.

Найбільш частими у групі здобувачів вищої освіти з наявними РФП були байдужість до зовнішнього вигляду (50,53%) та до навчання (44,91%). Кожен десятий студент відмітив, що за час карантину почав палити або збільшилась кількість цигарок на добу (21,40%), вживати алкогольні напої (18,95%). Близько 25,26% опитаних зазначили, що в їх раціоні харчування додалося вживання фаст-фудів.

Як було зазначено, майже половина студентів групи із РФП мали їх поєднані варіанти (табл. 1). Так, кожен четвертий студент наводив у своїх відповідях комбінацію практично з усіх різновидів РФП – поєднання паління, вживання алкоголю, байдужості

A survey of 799 students showed that RFB was determined in 285 (35.92%) of the surveyed higher education applicants both individually and in numerical combinations. Among the 799 respondents, 9.09% noted such RFB as excessive consumption of food, especially fast food, smoking – 7.76%, alcohol consumption – 6.88%, indifference to appearance – 23.65%, and education – 18.15%. Among those who noted that RFB appeared or intensified during the quarantine, 50.53% of the respondents noted that during prolonged social isolation, they had one of the RFB varieties, and 49.47% – had several RFB. With regard to narcotic drugs, no acquirer noted the appearance of such a type of RFB.

Indifference to appearance (50.53%) and to studies (44.91%) were the most frequent in the group of higher education seekers with existing RFB. Every tenth student noted that during the quarantine they started smoking or increased the number of cigarettes per day (21.40%), and drank alcoholic beverages (18.95%). About 25.26% of the respondents noted that fast food was added to their diet.

As it was mentioned, almost half of the students in the group with RFB had their combined options (Table 1). Thus, every fourth student gave in their answers a combination of almost all types of RFB – a combination of smoking, drinking alcohol, and

до свого зовнішнього вигляду та навчання (K1).
У кожного п'ятого респондента мала місце макси-
мальна комбінація РФП, що досліджувалися (K4).

indifference to their appearance and studies (K1).
Every fifth respondent had the maximum combination
of RFB under investigation (K4).

Таблиця 1. Частота комбінацій виявлених ризикованих форм поведінки студентської молоді
під час карантинних обмежень (% ± m)

Table 1. Frequency of combinations of identified risky forms of behavior of student youth during quarantine restrictions (% ± m)

№	Комбінація РФП RFB combinations	Усього That's all
1.	Тютюнопаління, алкогольні напої, байдужість до навчання та зовнішнього вигляду Smoking, alcoholic beverages, indifference to studies, and appearance	27,46 ± 0,29
2.	Вживання «фаст-фуду» та тютюнопаління Consumption of «fast food» and smoking	25,36 ± 0,34
3.	Байдужість до зовнішнього вигляду й навчання, та вживання фаст-фуду Indifference to appearance and education and consumption of fast food	21,83 ± 0,56
4.	Вживання «фаст-фуду», алкогольних напоїв, тютюнопаління, байдужість до навчання та зовнішнього вигляду Consumption of «fast food», alcoholic beverages, smoking, indifference to studies, and appearance	19,73 ± 0,45
5.	Тютюнопаління, байдужість до навчання та зовнішнього вигляду Smoking, indifference to studies, and appearance	1,40 ± 0,49
6.	Інші варіації Other variations	4,22±0,63

Тобто, практично чверть з усіх опитаних, що мають РФП, за час карантину здобули майже максимальну низку факторів – паління, порушене харчування, вживання алкоголю, фактори соціальної дезадаптації у вигляді байдужості до навчання та до свого зовнішнього вигляду, які навіть по завершенні карантинних обмежень, матимуть наслідки в подальшому житті та навчанні.

Аналізуючи вплив РФП, які сформувалися за час тривалого карантинного обмеження на стан здоров'я студентської молоді, визначено, що одночасно в цій групі студентів у декілька разів частіше визначалися такі соматичні порушення, як цефалгії, кардіалгії, збільшення маси тіла, гіподинамія, погіршення зору, емоційна нестабільність (нервозність та роздратованість) й немотивована тривожність (табл. 2).

That is, almost a quarter of all interviewees with RFB acquired almost the maximum number of factors during quarantine – smoking, impaired nutrition, alcohol consumption, factors of social maladjustment in the form of indifference to education and to one's appearance, which even after the end of quarantine restrictions, will have consequences in later life and education.

Analyzing the impact of RFB, which was formed during the long-term quarantine restrictions, on the state of health of student youth, it was determined that at the same time, in this group of students, such somatic changes were determined several times more often, such as cephalalgia, cardiac pain, weight gain, hypodynamia, visual impairment, emotional instability (nervousness and irritability) and unmotivated anxiety (Table 2).

Таблиця 2. Частота клінічних ознак залежно від наявності ризикованих форм поведінки (% ± m)
Table 2. Frequency of clinical signs depending on the presence of risky behaviors (% ± m)

№	Ознака / Sign	Група порівняння / Comparison groups			
		Контроль Control	РФП / RFB		
			Усього That's all	Одна ознака РФП One sign of RFB	Комбінація РФП Combination RFB
1.	Головний біль / Headache	15,23 ± 0,41*	38,68 ± 0,46	33,10 ± 0,68	44,37 ± 0,63
2.	Біль у серці / Heartache	2,73 ± 0,44*	12,20 ± 0,55	5,52 ± 0,81	19,01 ± 0,76°
3.	Збільшення маси тіла / Weight gain	12,89 ± 0,41*	29,27 ± 0,50	22,76 ± 0,73	35,92 ± 0,67^
4.	Зниження рухової активності Decreased motor activity	33,40 ± 0,36*	55,75 ± 0,39	48,28 ± 0,60	63,38 ± 0,51
5.	Погіршення зору / Deterioration of vision	19,92 ± 0,40*	40,77 ± 0,45	33,10 ± 0,68	48,59 ± 0,60
6.	Нервозність та роздратованість Nervousness and irritability	15,04 ± 0,41*	48,08 ± 0,43	34,48 ± 0,67	61,97 ± 0,52°
7.	Немотивована тривожність / Unmotivated anxiety	25,59 ± 0,38	33,80 ± 0,48	28,28 ± 0,70	39,44 ± 0,65

Примітки:

* – $p < 0,01$ – відмінності між групою із РФП та групою контролю;
° – $p < 0,01$ – відмінності у групі з однією ознакою РФП та їх комбінаціями;
^ – $p < 0,05$ – відмінності у групі з однією ознакою РФП та їх комбінаціями.

Notes:

* – $p < 0,01$ – differences between the group with RFB and the control group;
° – $p < 0,01$ – differences in the group with one feature of RFB and their combinations;
^ – $p < 0,05$ – differences in the group with one feature of RFB and their combinations.

Встановлено, що такі симптоми як кардіалгії, цефалгії, збільшення маси тіла, погіршення зору, нервозність та роздратованість достовірно рідше ($p < 0,01$) виявлялися серед студентів групи контролю. У групі студентської молоді із наявними РФП частота вказаних симптомів зростала із збільшенням компонент у комбінаціях РФП (табл. 3), особливо це стосувалося болю в серці ($p < 0,01$), нервовності та роздратованості ($p < 0,001$), а також збільшення маси тіла ($p < 0,05$).

It was found that in the control group, such symptoms as cardiac pain, cephalalgia, weight gain, vision impairment, nervousness, and irritability were significantly less common ($p < 0.01$) among students of the control group. In the group of student youth with existing RFB, the frequency of the indicated symptoms increased with the increase of components in the RFB combinations (Table 3), especially this concerned pain in the heart ($p < 0.01$), nervousness and irritability ($p < 0.001$), as well as weight gain bodies ($p < 0.05$).

Таблиця 3. Частота клінічних проявів залежно від комбінацій РФП (% $\pm$ m)
Table 3. Frequency of clinical manifestations depending on RFB combinations (% $\pm$ m)

Комбінація РФП/симптом Combination of RFB/symptoms	Гіподинамія Hypodynamia	Тривожність Anxiety	Збільшення маси тіла Weight gain	Погіршення зору Deterioration of vision	Нервозність, роздратованість Nervousness, irritability	Кардіалгії Cardialgia	Головний біль Headache
Тютюнопаління, алкогольні напої, байдужість до навчання та зовнішнього вигляду (K1) Smoking, alcoholic beverages, indifference to studies, and appearance (K1)	61,76 $\pm$ 1,06	41,18 $\pm$ 1,32	20,59 $\pm$ 1,53*	44,12 $\pm$ 1,28	67,65 $\pm$ 0,98	14,71 $\pm$ 1,58*	35,29 $\pm$ 1,38*
Вживання «фаст-фуду» та тютюнопаління (K2) Consumption of «fast food» and smoking (K2)	55,56 $\pm$ 2,22	22,22 $\pm$ 2,94	33,33 $\pm$ 2,72*	44,44 $\pm$ 2,48	33,33 $\pm$ 2,72*	11,11 $\pm$ 3,14*	33,33 $\pm$ 2,72*
Байдужість до зовнішнього вигляду й навчання та вживання «фаст-фуду» (K3) Indifference to appearance and learning and eating fast food (K3)	71,74 $\pm$ 0,78	43,48 $\pm$ 1,11	30,43 $\pm$ 1,23*	50,00 $\pm$ 1,04	71,74 $\pm$ 0,78	28,26 $\pm$ 1,25	54,35 $\pm$ 1,00
Вживання «фаст-фуду», алкогольних напоїв, тютюнопаління, байдужість до навчання та зовнішнього вигляду (K4) Consumption of «fast food», alcoholic beverages, smoking, indifference to studies and appearance (K4)	76,92 $\pm$ 1,33	46,15 $\pm$ 2,04	84,62 $\pm$ 1,09	69,23 $\pm$ 1,54	92,31 $\pm$ 0,77	38,46 $\pm$ 2,18	76,92 $\pm$ 1,33
Тютюнопаління, байдужість до навчання та зовнішнього вигляду (K5) Smoking, indifference to studies, and appearance (K5)	40,00 $\pm$ 2,45	30,00 $\pm$ 2,65	50,00 $\pm$ 2,24*	50,00 $\pm$ 2,24	40,00 $\pm$ 2,45	10,00 $\pm$ 3,00	30,00 $\pm$ 2,65*

Примітки:

* $p < 0,01$ – достовірність між частотою ознак K4 з іншими комбінаціями.

Notes:

* $p < 0,01$ – reliability between the frequency of signs K4 with other combinations

З даних табл. 3 видно, що найбільш часто соматичні прояви мала комбінація РФП, що містила вживання «фаст-фуду», алкогольних напоїв, тютюнопаління, байдужість до навчання та зовнішнього вигляду, яка у 76,92% формувалася на тлі зниження рухової активності, зростання маси тіла (84,62%) і відзначалася низкою проявів, що вказують на стан ментального здоров'я в період тривалої ізоляції – нервозність й роздратованість (92,31%), немотивована тривога (46,15%), головний біль (76,92%). На цьому фоні третина опитаних (38,46%) також визначала

From the data in the table. 3, it can be seen that the most frequent somatic manifestations were the combination of RFB, which included the use of «fast food», alcoholic beverages, smoking, indifference to education and appearance, which is 76.92% was formed against the background of decreased motor activity, increased body weight (84.62%) and was manifested by a number of manifestations indicating the state of mental health during the period of long-term isolation – nervousness and irritability (92.31%), unmotivated anxiety (46.15%), headache (76.92%). Against this background, a third of

появу кардіалгій. В низці робіт, в яких підкреслюються деякі особливості організації робочого часу у процесі дистанційного навчання, наголошується на тому, що за час карантину значно зріс час використання гаджетів, що може призводити до суб'єктивного відчуття погіршення зору (69,23%) як прояву «синдрому комп'ютерного зору» [6]. Аналіз комбінацій РФП, які найбільш часто визначалися серед опитаних, встановив, що в комбінаціях 1, 2, 3, порівняно із комбінацією 4, значно знижується частота такої скарги як збільшення маси тіла. Так, К1 не містить пункту щодо вживання «фаст-фуду» і вона має найнижчий відсоток скарги на збільшення маси тіла (20,59%, $p < 0,01$). За відсутністю вживання алкоголю та проявів порушення емоційної сфери у вигляді байдужості до свого вигляду та навчання (К2) суттєво знижувалася частота таких скарг, як тривожність (22,22%, $p < 0,01$), нервозність та роздратованість (33,33%, $p < 0,01$).

Необхідно зазначити, що незважаючи на розуміння наявних проблем, лише близько 10% опитаних зверталися за спеціалізованою допомогою, чи хоча б спілкувалися із своїм куратором на предмет зазначених проблем. Причинами даного факту була впевненість у власних силах і знаннях, та ігнорування симптомів й незнання того факту, куди можна в умовах ізоляції звернутися зі своїми особистими питаннями.

the respondents (38.46%) also determined the appearance of cardiac pain. In a number of works, that emphasize some features of the organization of working time during distance learning, it is emphasized that during the quarantine, the time of using gadgets has increased significantly [6], which can lead to a subjective feeling of visual impairment (69.23%) as a manifestation of «computer vision syndrome». Analyzing the combinations of RFB, which were most often determined among the respondents, it was established that in combinations 1, 2, and 3, compared to combination 4, the frequency of such a complaint as weight gain is significantly reduced. Thus, K1 does not contain a point about fast food consumption and it has the lowest percentage of complaints about weight gain (20.59%, $p < 0.01$). Due to the absence of alcohol consumption and manifestations of a shift in the emotional sphere in the form of indifference to one's appearance and learning (K2), the frequency of such complaints as anxiety (22.22%, $p < 0.01$), nervousness, and irritability (33.33%, $p < 0.01$).

It should be noted that despite the understanding of the existing problems, only about 10% of the respondents sought specialized help, or at least communicated with their supervisor about the mentioned problems. The reasons for this fact were confidence in one's own abilities and knowledge ignoring symptoms and ignorance of the fact that one can turn to one's personal questions in the minds of isolation.

ВИСНОВКИ

Таким чином, проведене дослідження дозволило зробити такі висновки.

Тривала самоізоляція призводила до розвитку РФП, які мали місце у третини опитаних. Під час карантину зросла частота шкідливих звичок (паління, алкоголь), та визначалися ознаки соціальної дезадаптації (байдужість до навчання та зовнішнього вигляду).

У половини опитаних із РФП визначалися поєднання проявів (їх різних комбінацій), серед яких кожен п'ятий випадок був представлений комбінацією РФП із фаст-фудом, палінням, алкоголем, байдужістю до навчання та зовнішнього вигляду.

РФП впливали на появу таких скарг, як гіподинамія, збільшення маси тіла, нервозність, роздратованість, біль в серці, головний біль, порушення зору, тривожність, частота яких зростала із збільшенням кількості РФП.

CONCLUSIONS

Thus, the conducted research made it possible to draw the following conclusions:

Prolonged self-isolation led to the development of RFB, which occurred in a third of the respondents. During the quarantine, the frequency of bad habits (smoking, alcohol) increased and signs of social maladjustment (indifference to education and appearance) were identified.

A combination of manifestations (their numerical combinations) was determined in half of the respondents with RFB, among which every fifth case was represented by a combination of RFB with fast food, smoking, alcohol, indifference to studies, and appearance.

RFBs influenced the appearance of complaints (hypodynamia, weight gain, nervousness, irritability, heart pain, headache, visual impairment, anxiety), the frequency of which increased with an increase in the number of RFBs.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Водолажський М.Л., Летяго Г.В., Чернущий В.Г., Говаленкова О.Л. Проблеми тютюнопаління серед студентської молоді за умов високої професійної спрямованості. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*, 2020. № 1(33). С. 54–58. DOI: <https://doi.org/10.31071/promediosvity2019.01.054>
2. Даниленко Г.М., Страшок Л.А., Сидоренко Т.П. Особливості психологічного стану внутрішньо переміщених дітей шкільного віку та підлітків в умовах війни. *Сучасна педіатрія*. 2023. № 4(132). С. 51–55.
3. Даниленко Г.М., Летяго Г.В., Водолажський М.Л., Авдієвська О.Г., Савельєва Л.М. Особливості харчування студентської молоді як важливого компонента здоров'язберігаючої поведінки. *Young Scientist*. 2018. № 8(60). С. 293–297.
4. Даниленко Г.М., Турчина С.І., Костенко Т.П., Романова Н.Г. Скрутні життєві обставини та фізичний розвиток дитини. *Охорона здоров'я дітей та підлітків*. 2019. № 1. С. 67–71.

REFERENCES

1. Vodolazhskiy ML, Letiaho HV, Chernusky VG, Govalenkova OL. Problems of smoking among student youth under conditions of high professional orientation. *Problems of uninterrupted medical training and science*. 2020;(1):54–8. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.31071/promediosvity2019.01.054>
2. Danylenko GM, Strashok LA, Sydorenko TP. Peculiarities of the psychological state of internally displaced school-age children and adolescents in war conditions. *Modern pediatrics. Ukraine*. 2023;4(132):51–5. (In Ukrainian).
3. Danylenko GM, Letiaho GV, Vodolazhskiy ML, Avdiyevska OG, Savelieva LM. Peculiarities of student nutrition as an important component of health-preserving behavior. *Young Scientist*. 2018;8(60):293–297. (In Ukrainian).
4. Danylenko GM, Turchyna SI, Kostenko TP, Romanova NG. Difficult life circumstances and physical development of the child. *Health care of children and adolescents*. 2019;1:67–71. (In Ukrainian).

- Журавель Т. та ін. Профілактика деструктивної поведінки підлітків. Київ: Видавництво ФО-П Буря О.Д., 2022. 144 с.
- Летяго Г.В., Іщенко В.О., Чернуський В.Г., Говаленкова О.Л., Толмачова С.Р. Організація освітнього процесу в умовах карантину: досвід кафедри педіатрії. *Проблеми сучасної освіти: збірник науково-методичних праць*. 2020. № 11. С. 129–136.
- Birch J., Petty R., Hooper L., Bauld L., Rosenberg G., Vohra J. Clustering of behavioural risk factors for health in UK adults in 2016: a cross-sectional survey. *Journal of public health*. 2019. № 30. P. 226–236. DOI: <https://doi.org/10.1093/pubmed/fty144>
- Konstantopoulou G., Raikou N. Clinical evaluation of depression on university students during quarantine due to COVID-19 pandemic. *European Journal of Public Health Studies*. 2020. № 3. P. 1–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.46827/ejphs.v3i1.65>
- Loades M.E., Chatburn E., Higson-Sweeney N., Reynolds S., Shafran R., Brigden A. Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2020. № 59(11). P. 1218–1239. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.05.009>
- Shufang S., Goldberg S.B., Lin D., Qiao S., Operario D. Psychiatric symptoms, risk, and protective factors among university students in quarantine during the COVID-19 pandemic in China. *Globalization and Health*. 2021. № 4. P. 2–14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12992-021-00663-x>
- Zhuravel T et al. Prevention of destructive behavior of teenagers. Kyiv: FD-P Publishing House Burya O.D. 2022;144. (In Ukrainian).
- Letiaho HV, Ishchenko VO, Chernusky VG, Govalenkova OL, Tolmachova S.R. Organization of the educational process in quarantine conditions: the experience of the Department of Pediatrics. *Problems of modern education*. 2020;1(33):129–36. (In Ukrainian).
- Birch J, Petty R, Hooper L, Bauld L, Rosenberg G, Vohra J. Clustering of behavioural risk factors for health in UK adults in 2016: a cross-sectional survey. *Journal of public health*. 2019;41(3):226–36. DOI: <https://doi.org/10.1093/pubmed/fty144>
- Konstantopoulou G., Raikou N. Clinical evaluation of depression on university students during quarantine due to COVID-19 pandemic. *European Journal of Public Health Studies*. 2020;3:1–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.46827/ejphs.v3i1.65>
- Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, Reynolds S, Shafran R, Brigden A. Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2020;59(11):1218–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.05.009>
- Shufang S, Goldberg SB, Lin D, Qiao S, Operario D. Psychiatric symptoms, risk, and protective factors among university students in quarantine during the COVID-19 pandemic in China. *Globalization and Health*. 2021;4:2–14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12992-021-00663-x>

Перспективи подальших досліджень

Продовження вивчення розповсюдженості ризикованих форм поведінки, їх вплив на стан здоров'я студентської молоді, є перспективним у сучасних умовах воєнного життя із можливим виявленням нових та проведенням аналізу динаміки вже визначених ризикованих форм поведінки.

Prospects for further research

Continuing the study of the prevalence of risky forms of behavior, and their impact on the health of student youth is promising in modern conditions of military life with the possible identification of new and analysis of the dynamics of already identified risky forms of behavior.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously certify the absence of actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, and other organizations whose products, services, and financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» «Обґрунтувати функціонально-організаційну модель надання медичної допомоги підліткам в умовах воєнного і повоєнного часу», номер державної реєстрації: 0123U103128, прикладна НДР, термін виконання: 2024–2026 рр., керівник – директор Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук, професор Г.М. Даниленко.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine. The article is a fragment of the planned scientific research work of the State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care at the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «To substantiate the functional and organizational model of providing medical care to adolescents in the conditions of war and post-war times», state registration number: 0123U103128, applied, implementation period: 2024–2026, head – director of the State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care at the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», doctor of medical sciences, professor G.M. Danylenko.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Летяго Ганна Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії медичного факультету, Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: letyago@karazin.ua
mob.: +38 (099) 778-37-23

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Letiaho Hanna Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Pediatrics V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: letyago@karazin.ua
mob.: +38 (099) 778-37-23

Author's contribution: research concept and design; collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article.

Чернуський В'ячеслав Григорович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: chernusky@karazin.ua
mob.: +38 (095) 146-36-17

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Водолажський Максим Леонідович – кандидат медичних наук, керівник відділу науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», проспект Ювілейний, буд. 52-А, м. Харків, Україна, 61153;
e-mail: maxim@iozdp.org.ua
mob.: +38 (050) 323-10-06

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, формулювання висновків.

Толмачова Світлана Рафаїлівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», проспект Ювілейний, буд. 52-А, м. Харків, Україна, 61153;
e-mail: tolmachova@karazin.ua
mob.: +38 (066) 190-61-78

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, формулювання висновків.

Носова Олена Михайлівна – кандидат медичних наук, доцент, головний лікар Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», проспект Ювілейний, буд. 52-А, м. Харків, Україна, 61153;
e-mail: lenok.iozdp@gmail.com
mob.: +38 (067) 389-43-32

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, формулювання висновків.

Нікольська Ольга Сергіївна – студентка 2-го курсу медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: olanikolska2005@gmail.com
mob.: +38 (093) 512-79-78

Внесок автора: проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

Білопольська Марія Ігорівна – студентка 5-го курсу медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: belmasa7706@gmail.com
mob.: +38 (095) 078-91-45

Внесок автора: проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

Chernusky Viacheslav Hryhorovych – Doctors of Medicine, Full Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: chernusky@karazin.ua
mob.: +38 (095) 146-36-17

Author's contribution: research concept and design; collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article.

Vodolazhskiy Maksym Leonidovich – Candidate of Medical Sciences, Head of Department of management of scientific information and intellectual property State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 52A Yuvileinyi Ave., Kharkiv, Ukraine, 61153;
e-mail: maxim@iozdp.org.ua
mob.: +38 (050) 323-10-06

Author's contribution: collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article.

Tolmachova Svitlana Rafailivna – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 52A Yuvileinyi Ave., Kharkiv, Ukraine, 61153;
e-mail: tolmachova@karazin.ua
mob.: +38 (066) 190-61-78

Author's contribution: collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article.

Nosova Olena Mykhailivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head Physician, State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 52A Yuvileinyi Ave., Kharkiv, Ukraine, 61153;
e-mail: lenok.iozdp@gmail.com
mob.: +38 (067) 389-43-32

Author's contribution: collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article.

Nikolska Olha Serhiivna – Student, School of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: olanikolska2005@gmail.com
mob.: +38 (093) 512-79-78

Author's contribution: collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation.

Bilopolska Mariia Ihorivna – Student, School of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: belmasa7706@gmail.com
mob.: +38 (095) 078-91-45

Author's contribution: collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation.

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-04>
УДК: 616-037; 57.087.1; 519.254



Біологічний зворотний зв'язок у пацієнтів похилого віку з хронічним болем: новий нелінійний аналіз варіабельності серцевого ритму

Раймонді Д.¹, <https://orcid.org/0000-0002-4136-966X>, e-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it
Мартиненко О.В.^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>, e-mail: alexander.v.martynenko@karazin.ua
Барсі Л.⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3492-0097>, e-mail: barsiluca1@gmail.com
Марчітто Н.¹, <https://orcid.org/0000-0003-1271-8848>, e-mail: n.marchitto@ausl.latina.it
Малярова Л.В.², <https://orcid.org/0000-0002-7902-7016>, e-mail: l.v.maliarova@karazin.ua

¹Сапієнза університет Риму, Рим, Італія
²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна
³Університет Барселони, Барселона, Іспанія
⁴Міністерство інфраструктури і транспорту, Рим, Італія

Biofeedback of elderly patients with chronic pain: new nonlinear Heart Rate Variability analysis

Raimondi D.¹, <https://orcid.org/0000-0002-4136-966X>, e-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it
Martynenko A.V.^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>, e-mail: alexander.v.martynenko@karazin.ua
Barsi L.⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3492-0097>, e-mail: barsiluca1@gmail.com
Marchitto N.¹, <https://orcid.org/0000-0003-1271-8848>, e-mail: n.marchitto@ausl.latina.it
Maliarova L.V.², <https://orcid.org/0000-0002-7902-7016>, e-mail: l.v.maliarova@karazin.ua

¹Sapienza University of Rome, Rome, Italy

²V.N. Karazin Kharkiv National University

of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

³University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁴Ministry of Infrastructures and Transport, Rome, Italy

Ключові слова:

хронічний біль, біозворотний зв'язок, візуально-аналогова шкала, варіабельність серцевого ритму.

Для кореспонденції:

Мартиненко Олександр Віталійович
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти
і науки України, кафедра гігієни і соці-
альної медицини;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків,
Україна, 61022;
e-mail:
alexander.v.martynenko@karazin.ua

© Раймонді Д., Мартиненко О.В.,
Барсі Л., Марчітто Н.,
Малярова Л.В., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Хронічний біль є серйозною клінічною проблемою. Він може охоплювати різних суб'єктів, без відмінностей для дорослих чи літніх людей. Щоб підкреслити вплив біологічного зворотного зв'язку на контроль хронічного болю, ми провели статистичний аналіз, спрямований на дослідження коротко-строкової ефективності та модераторів лікувального впливу біологічного зворотного зв'язку.

Мета роботи – розробити новітні методи варіабельності серцевого ритму (BCR), що відображають статистично значущий зв'язок між впливом біологічного зворотного зв'язку на контроль хронічного болю та показниками BCR, що окреслюють зміну впливу симпатичної і парасимпатичної систем у регуляції болю.

Матеріали та методи. В дослідження ввійшли літні пацієнти середнього віку $76,3 \pm 7,5$ роки, які страждали від хронічного болю, пов'язаного з хронічним захворюванням скелета. Сеанси біологічного зворотного зв'язку (5 вдихів на хвилину) проводили двічі на день по 5 хвилин протягом 15 днів. До лікування та після 15-денного періоду всі учасники пройшли оцінку тяжкості болю. Крім того, кожен учасник пройшов 5-хвилинний запис ЕКГ до та після лікування для оцінки варіабельності серцевого ритму. Для аналізу результатів дослідження ми пропонуємо новий метод аналізу BCR, заснований на надійній оцінці ентропії та алгоритмах нечіткої логіки. Надійний алгоритм оцінки ентропії дає змогу обчислювати значення ентропії з високою точністю з часових рядів обмеженої довжини. Алгоритм нечіткої логіки дозволяє об'єднувати різні метрики (часову ділянку, частотну ділянку, нелінійні методи) і всі показники BCR в одному поданні.

Результати та їх обговорення. За допомогою запропонованого методу ми оцінюємо терапевтичний ефект біологічного зворотного зв'язку та роль нервово-вегетативної серцево-судинної системи у виникненні хронічного болю.

Висновки. Наші попередні результати підкреслюють статистично значуще зниження ступеня болю, виміряного за шкалою VAS, без статистично значущої

варіації нервово-вегетативної серцево-судинної модуляції за допомогою класичних методів аналізу. Однак, тільки використовуючи новий метод аналізу ВСР, заснований на надійній оцінці ентропії та алгоритмах нечіткої логіки, ми можемо виявити статистично значущі варіації.

Для цитування:

Раймонді Д., Мартиненко О.В., Барсі Л., Марчітто Н., Малярова Л.В. Біологічний зворотний зв'язок у пацієнтів похилого віку з хронічним болем: новий нелінійний аналіз варіабельності серцевого ритму. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32. № 2(49). С. 161–171. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-04>

Key words:

chronic pain, biofeedback, visual analog scale, heart rate variability.

For correspondence:

Martynenko Alexander Vitaliyovych
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, department of hygiene and
social medicine;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail:
alexander.v.martynenko@karazin.ua

© Raimondi D., Martynenko A.V.,
Barsi L., Marchitto N.,
Maliarova L.V., 2024

ABSTRACT

Background. Chronic pain presents a substantial clinical challenge affecting individuals across all age groups, regardless of whether they are adults or older adults. To underscore the impact of biofeedback in managing chronic pain, we conducted a statistical analysis to explore its short-term effectiveness and factors influencing treatment outcomes.

Purpose – to develop the advanced heart rate variability (HRV) methods that reflect a statistically significant relationship between the impact of biofeedback on chronic pain control and HRV indicators that outline changes in the influence of the sympathetic and parasympathetic systems in pain regulation.

Materials and Methods. Elderly patients with mean age 76.3 ± 7.5 years suffering from Chronic Pain associated with Chronic Skeletal Illness. Prior to treatment and after a 15-day period, all participants underwent assessment of pain severity. Additionally, each participant underwent a 5-minute EKG recording before and after treatment to evaluate Heart Rate Variability (HRV). Neuro-vegetative cardiovascular modulation was assessed through EKG analysis of HRV before and after treatment. Biofeedback sessions (5 breaths per minute) were conducted twice daily for 5 minutes over the course of 15 days. For the purpose of this research data analysis, we propose a novel Heart Rate Variability (HRV) methodology incorporating robust entropy estimation and fuzzy logic algorithms. The robust entropy estimation algorithm enables precise computation of entropy values from time series data of limited length, while the fuzzy logic algorithm facilitates integration of various HRV metrics (including time domain, frequency domain, and nonlinear methods) into a unified framework.

Results. Through the utilization of this proposed methodology, we assess the therapeutic efficacy of biofeedback and the involvement of the neuro-vegetative cardiovascular system in chronic pain.

Conclusions. Our preliminary findings reveal a statistically significant reduction in pain severity, as measured by the Visual Analog Scale (VAS), without a statistically significant alteration in neuro-vegetative cardiovascular modulation using conventional analysis techniques. However, the application of the new HRV methodology incorporating robust entropy estimation and fuzzy logic algorithms enables the detection of significant variations.

For citation:

Raimondi D, Martynenko AV, Barsi L, Marchitto N, Maliarova LV. Biofeedback of elderly patients with chronic pain: new nonlinear HRV analysis. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(2(49)):161–171. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-04>

ВСТУП

Біль є універсальним досвідом, хоча для багатьох він приходить і минає без особливих зривів. Тим не менш, хронічний біль може серйозно вплинути на якість життя та перешкоджати повсякденним справам і обов'язкам. Люди, які страждають від хронічного болю, часто намагаються зберегти продуктивність та стикаються вдома і на роботі з труднощами, пов'язаними з болем, або зі зниженням продуктивності.

Біль є однією з найпоширеніших й найдорожчих проблем національної системи охорони здоров'я. Якщо біль триває після звичайного перебігу захворювання або нормального часу загоєння травми, або

INTRODUCTION

Pain is a universal experience, though for many, it comes and goes without much disruption. Yet, chronic pain can profoundly impact quality of life and hinder daily functioning. Individuals grappling with chronic pain often struggle to maintain productivity, facing challenges at home and in the workplace due to pain-related absences or diminished performance.

Pain is one of the most prevalent and costly national health problems. When it persists beyond the usual course of a disease or normal healing time for an injury, or when it is associated with a progressive disease such as arthritis, pain may be termed chronic [1].

коли він пов'язаний із прогресуючим захворюванням, таким як артрит, біль можна назвати хронічним [1]. Американська асоціація хворих на хронічний біль (ACPA) визначає хронічний або постійний біль як «постійний або рецидивуючий біль, який триває понад 3–6 місяців, ніж звичайний перебіг гострого захворювання або травми, і який негативно впливає на самопочуття людини» (2014). Хронічний біль класифікується за патофізіологією на основі функціональних змін, які викликають біль. Існує п'ять типів болю: ноцицептивний, нейропатичний, змішаний, ідіопатичний і психогенний.

Останні дослідження підкреслюють роль дисфункцій вегетативної нервової системи (ВНС) у виникненні хронічного болю, особливо при захворюваннях опорно-рухового апарату [2]. І симпатична, і парасимпатична системи відіграють ключову роль у регуляції болю, але їх активність порушується при хронічних больових станах. Цей дисбаланс можна оцінити за допомогою оцінки варіабельності серцевого ритму (ВСР).

Дослідження показують, що зниження ВСР корелює з підвищенням відчуттям болю у пацієнтів із хронічним болем, що вказує на порушення нейрокардіальної функції. Біологічний зворотний зв'язок з ВСР є багатообіцяючим немедикаментозним втручанням, що використовує вагусну активність для підвищення ВСР та пом'якшення шляхів болю в хребті. Клінічні дані свідчать про його ефективність у полегшенні симптомів розладів, що характеризуються дисрегуляцією ВНС [3].

Біологічний зворотний зв'язок ВСР – це нефармакологічне лікування, яке застосовується для полегшення хронічного болю шляхом впливу на аферентну вагусну активність, яка пов'язана зі збільшенням ВСР та пригніченням шляхів болю в хребті. Фактично, деякі дослідження продемонстрували ефективність біологічного зворотного зв'язку ВСР у збільшенні ВСР та зменшенні симптомів різних розладів, що характеризуються аберацією ВНС [4].

У клінічному лікуванні психосоматичних захворювань дихальний біологічний зворотний зв'язок виявився придатним методом контролю центральних нервових процесів [5–7].

Процеси, за допомогою яких біологічний зворотний зв'язок ВСР покращує здоров'я та самопочуття, ще не зрозумілі. Припускають, що біологічний зворотний зв'язок ВСР створює стан резонансу між ЧСС, частотою дихання та активністю барорецепторів, що дозволяє досягти максимальної амплітуди ВСР [8].

Щоб підкреслити вплив біологічного зворотного зв'язку на контроль хронічного болю, ми проводимо статистичний аналіз, спрямований на дослідження короткострокової ефективності та модераторів лікування біологічного зворотного зв'язку. Представляючи нову методологію ВСР, що включає надійну оцінку ентропії та алгоритми нечіткої логіки, ми мали на меті всебічно оцінити терапевтичні ефекти біологічного зворотного зв'язку та його взаємодію з нервово-вегетативною серцево-судинною системою. Попередні результати вказують на значне зменшення вираженості болю за допомогою класичних методів аналізу, хоча й без значної модуляції нейровегетативної серцево-судинної діяльності. Однак використання нашої інноваційної методології ВСР виявляє значні

The American Chronic Pain Association (ACPA) defines chronic or persistent pain as «ongoing or recurrent pain, lasting beyond the usual course of acute illness or injury for more than 3 to 6 months, and which adversely affects the individual's well-being» [2014]. Chronic pain is classified by pathophysiology based on the functional changes that cause pain. There are five types of pain: nociceptive, neuropathic, mixed, idiopathic, and psychogenic.

Recent research highlights the role of autonomic nervous system (ANS) dysfunctions in chronic pain, particularly in musculoskeletal disorders [2]. Both the sympathetic and parasympathetic systems play pivotal roles in pain regulation, but their activity becomes dysregulated in chronic pain states. This imbalance can be gauged through heart rate variability (HRV) assessment.

Studies reveal that decreased HRV correlates with heightened pain perception in chronic pain patients, indicating compromised neurocardiac function. HRV biofeedback emerges as a promising non-pharmacological intervention, leveraging vagal activity to enhance HRV and dampen spinal pain pathways. Clinical evidence suggests its efficacy in alleviating symptoms of disorders characterized by ANS dysregulation [3].

HRV biofeedback is a non-pharmacological treatment that has applications in the amelioration of chronic pain by influencing afferent vagal activity, which is associated with increased HRV and inhibition of pain pathways in the spinal column. In fact, some research has demonstrated the effectiveness of HRV biofeedback in increasing HRV and reducing the symptoms of different disorders characterized by ANS aberration [4].

In clinical treatment of psychosomatic diseases, breathing-biofeedback has proven to be a suitable method of controlling central nervous processes [5–7].

The processes by which HRV biofeedback improves health and well-being are not yet understanding. It is suggested that HRV biofeedback produces resonance condition between HR, breathing rate and baroreceptor activity allowing for maximized amplitudes of the HRV [8].

In order to emphasize the effect of biofeedback on the control of chronic pain, we perform a statistical analysis aimed at investigating the short-term efficacy and treatment moderators of biofeedback. Introducing a novel HRV methodology incorporating robust entropy estimation and fuzzy logic algorithms, we aimed to comprehensively evaluate biofeedback's therapeutic effects and its interaction with the neuro-vegetative cardiovascular system. Preliminary findings indicate a notable reduction in pain severity using classical analysis methods, albeit without significant modulation of neuro-vegetative cardiovascular activity. However, employing our innovative HRV methodology reveals significant variations, highlighting its potential for deeper insights into chronic pain management.

варіації, підкреслюючи її потенціал для більш глибокого розуміння лікування хронічного болю.

Мета роботи – розробити новітні методи варіабельності серцевого ритму (BCP), що відображають статистично значущий зв'язок між впливом біологічного зворотного зв'язку на контроль хронічного болю та показниками BCP, що окреслюють зміну впливу симпатичної і парасимпатичної систем у регуляції болю.

Objective – to develop the advanced heart rate variability (HRV) methods that reflect a statistically significant relationship between the impact of biofeedback on chronic pain control and HRV indicators that outline changes in the influence of the sympathetic and parasympathetic systems in pain regulation.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Ми залучили 12 пацієнтів віком від 66 до 94 років (середній вік $76,3 \pm 7,5$ роки), які страждали від хронічного болю, пов'язаного з хронічним захворюванням скелета. До лікування та після 15-денного періоду всі учасники пройшли оцінку тяжкості болю. Крім того, кожен учасник пройшов 5-хвилинний запис ЕКГ до та після лікування для оцінки варіабельності серцевого ритму. Запис ЕКГ проводили за допомогою цифрового ЕКГ-апарата (XAI_MEDICA ECG, Національний аерокосмічний університет «ХАІ» Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна) вранці в стані спокою, після 20-хвилинної адаптації в кімнаті зі сталою температурою.

Аналіз BCP включав як лінійні, так і нелінійні методи. Серйозність хронічного болю оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали (VAS) у діапазоні від 0 до 10, причому вищі бали вказували на більшу інтенсивність болю. Нейровегетативну серцево-судинну модуляцію оцінювали за допомогою аналізу ЕКГ BCP до та після лікування. Сеанси біологічного зворотного зв'язку (5 вдихів на хвилину) проводили двічі на день по 5 хвилин протягом 15 днів.

Ентропія спектральних компонент LF і HF та ентропійний симпато-вагальний баланс eLF/eHF

Відповідно до [1], компоненти спектра потужності, що знаходяться в діапазоні частот 0,04–0,15 Гц і 0,15–0,4 Гц, позначаються як низькочастотні (LF) і високочастотні (HF) складові спектра потужності відповідно. Симпатовагальний баланс зазвичай виражається як співвідношення LF/HF. У цьому дослідженні ми представляємо розрахунок значення ентропії (eLF) для LF-компонентів спектра потужності та значення ентропії (eHF) для HF-компонентів спектра потужності. Згодом ми визначаємо нову міру симпато-вагального балансу на основі ентропії, представленій співвідношенням eLF/eHF. Фізіологічна інтерпретація eLF/eHF узгоджується з LF/HF, оскільки підвищена активність у будь-якій гілці частотної ділянки відповідає вищим рівням ентропії в цих гілках. Але перевагою нашого нового ентропійного показника симпато-вагального балансу (eLF/eHF) є те, що він демонструє надійність у різних фізіологічних станах [9]. Навіть коли звичайний показник симпатовагального балансу (LF/HF) не має сенсу.

Робастний оцінювач ентропії BCP

Ефективності ентропійного аналізу на стандартних 5-хвилинних записах варіабельності серцевого ритму перешкоджає недостатня точність існуючих методів, особливо при роботі з короткими записами, що містять приблизно 300–600 RR (інтервалів R-R).

We recruited 12 patients aged between 66 and 94 years (mean age 76.3 ± 7.5 years) suffering from Chronic Pain associated with Chronic Skeletal Illness. Prior to treatment and after a 15-day period, all participants underwent assessment of pain severity. Additionally, each participant underwent a 5-minute EKG recording before and after treatment to evaluate Heart Rate Variability (HRV). ECG recordings were conducted using a digital ECG device (XAI_MEDICA ECG, National Aerospace University «KhAI» of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine) under resting conditions in the morning, following 20 minutes of adaptation in a room with a constant temperature.

HRV analysis encompassed both linear and non-linear methods. Chronic Pain severity was assessed using the Visual Analog Scale (VAS), ranging from 0 to 10, with higher scores indicating greater pain intensity. Neuro-vegetative cardiovascular modulation was assessed through EKG analysis of HRV before and after treatment. Biofeedback sessions (5 breaths per minute) were conducted twice daily for 5 minutes over the course of 15 days.

Entropy of LF and HF power spectrum components and entropy based sympato-vagal balance eLF/eHF

As per [1], power spectrum components falling within the frequency ranges of 0.04–0.15 Hz and 0.15–0.4 Hz are designated as low-frequency (LF) and high-frequency (HF) power spectrum components, respectively. The sympato-vagal balance is commonly expressed as the ratio LF/HF. In this study, we introduce the calculation of an entropy value (eLF) for LF power spectrum components and an entropy value (eHF) for HF power spectrum components. Subsequently, we define a new measure of sympato-vagal balance based on entropy, represented by the ratio eLF/eHF. The physiological interpretation of eLF/eHF aligns with LF/HF, as increased activity in either frequency-domain branch corresponds to higher entropy levels in those branches. Nevertheless, our novel measure of sympato-vagal balance (eLF/eHF) exhibits robustness across various physiological conditions [9].

Robust Entropy Estimator for HRV

The effectiveness of entropy analysis on standard 5-minute Heart Rate Variability (HRV) recordings is hindered by the inadequate accuracy of existing methods, especially when dealing with short records containing approximately 300–600 RRs (R-R intervals). Additio-

Крім того, складність і неоднозначність, що виникають у результаті вибору додаткових параметрів для приблизної ентропії (ApEn), вибіркової ентропії (SampEn), багатомасштабної ентропії (MSE) тощо, ще більше загострюють проблему. Отже, існує нагальна потреба в розробці надійної формули для точного обчислення ентропії для обмежених рядів RR-інтервалів, які зазвичай спостерігаються в стандартному 5-хвилинному записі BCP [10].

Після перегляду встановлених визначень мір дисбалансу та рівня порядку в [10] було запропоновано узагальнену форму надійного оцінювача ентропії (EnRE) для BCP:

$$EnRE = \ln \left(\frac{A}{N^{1/2}} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \left(\frac{(|RR_i - RR_j| |RR_j - MD|)^{1/k}}{(D_{ij})^{m/2}} \right) \right)$$

У цьому формулюванні MD представляє медіану значень RR , тоді як D_{ij} позначає відстань між RR_i та RR_j . Коефіцієнти A , l , m , k є оціночними параметрами. Критерії для визначення цих коефіцієнтів такі:

- 1) забезпечення точного наближення до відомих розподілів випадкового значення в діапазонах, які зображують моделі RR для варіабельності серцевого ритму;
- 2) незалежність від довжини серії (N) як для вихідної серії, так і для відсортованої серії;
- 3) незалежність середнього значення від адитивних змін.

Нечітка логіка

BCP базується на вимірюванні часових інтервалів між R-піками (RR-інтервалами) електрокардіограми (ЕКГ) і побудовою ритмограми на основі цих інтервалів. Подальший аналіз проводиться з використанням різних математичних методів, класифікованих як часовий домен (TD), частотний домен (FD) і нелінійний метод (NM). Різноманітність методів і підходів, що використовуються для аналізу BCP, виникає через складність і нелінійність самого явища, а також широкий діапазон фізіологічних реакцій, які демонструють організми як у нормальному, так і в патологічному станах.

М'які обчислення охоплюють різноманітні алгоритмічні методи, основним прикладом яких є нечітка логіка (FL). FL отримав широке визнання в медичній діагностиці як фундаментальний компонент комп'ютерної діагностики.

Рисунок 1 ілюструє функцію належності загального індексу BCP. Поняття «Норма» відповідає середньому значенню BCP, отриманому зі стандартних записів RR-інтервалу. «Аномально низький» або «Аномально високий» асоціюється зі значеннями індексу, що відхиляються від середнього значення (M) на параметр 3σ . Це статистично відповідає рівню довіри 99,8% для класифікації значення параметра як ненормального. Згодом формулюються правила дефазифікації для обчислення показників FL:

nally, the complexity and ambiguity arising from the selection of additional parameters for Approximate Entropy (ApEn), Sample Entropy (SampEn), Multiscale Entropy (MSE), etc., further exacerbate the issue. Hence, there is a pressing need to develop a robust formula for accurately computing entropy for the limited series of RR-intervals typically observed in a standard 5-minute HRV record [10].

After reviewing established definitions of measures of imbalance and level of order, a generalized form for the Robust Entropy Estimator (EnRE) for HRV has been proposed in [10]:

In this formulation, MD represents the median of the RR values, while D_{ij} denotes the distance between RR_i and RR_j . The coefficients A , l , m , and k are estimated parameters. The criteria for determining these coefficients are as follows:

- 1) ensuring precise approximation to known distributions of a random value within ranges that depict models of RR s for heart rate variability;
- 2) independence from the length of the series (N) for both the original series and sorted series;
- 3) independence of the mean value from additive changes.

Fuzzy Logic

HRV relies on measuring the time intervals between R-peaks (RR-intervals) of an electrocardiogram (ECG) and constructing a rhythmogram based on these intervals. Subsequent analysis is conducted using various mathematical methods categorized as Time Domain (TD), Frequency Domain (FD), and Nonlinear Method (NM). The multitude of methods and approaches employed for HRV analysis arises from the inherent complexity and nonlinearity of the phenomenon itself, as well as the wide range of physiological responses exhibited by organisms, both in normal and pathological states.

Soft computing encompasses diverse algorithmic methods, with fuzzy logic (FL) being a primary example. FL has gained widespread acceptance in medical diagnostics as a fundamental component of computer-aided diagnosis.

Figure 1 illustrates the membership function of the generic HRV index. The concept of «Norm» corresponds to the mean HRV value derived from standard RR-interval records. «Abnormal Low» or «Abnormal High» are associated with index values deviating from the mean value (M) by a parameter of 3σ . This statistically corresponds to a confidence level of 99.8% in classifying a parameter value as abnormal. Subsequently, defuzzification rules are formulated to compute FL scores:

$$FL \text{ Score} = \begin{cases} -1 & \forall \text{ Value} < M - 3\sigma \\ \frac{2\text{sign}(\text{Value} - M)(M - \text{Value})}{3\sigma} + 1 & M - 3\sigma \leq \text{Value} \leq M + 3\sigma \\ -1 & \forall \text{ Value} > M + 3\sigma \end{cases}$$

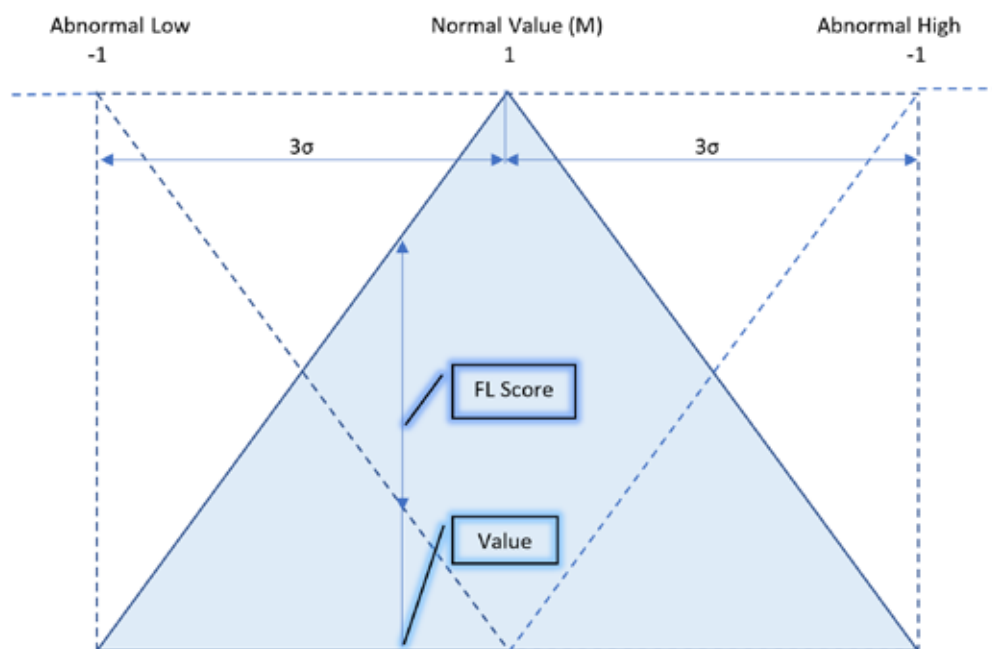


Рис.1. Функція приналежності для індексів BCP
Fig. 1. Membership function of HRV indices

Дотримуючись викладених правил дефазифікації, розраховуються показники FL для всіх показників BCP. Середні показники FL для кожного показника, а також за всіма показниками BCP визначатимуть ступінь нормальності кожного показника та загальний стан BCP. Для виконання запропонованого алгоритму будуть необхідні такі специфічні параметри, як середні значення (M) і стандартні відхилення (σ) показників BCP. Ці параметри були визначені в науковій літературі.

Програми для аналізу даних

Записані дані були проаналізовані за допомогою програмного забезпечення CARDIOLAB XAI-MEDICA для лінійного аналізу BCP та програмного забезпечення KUBIOS-HRV для нелінійного аналізу BCP, включаючи графік Пуанкаре та DFA. Дані представлені як середнє $\pm$ SD. Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SigmaStat 3.5 для Windows. Для оцінки ефекту лікування використовували парні Т-тести для кількісних змінних зі статистичною значущістю $p < 0,05$.

Following the outlined defuzzification rules, FL scores for all HRV indicators are computed. The average FL scores for each metric, as well as across all HRV indicators, will determine the degree of normalcy for each metric and the overall HRV state. To execute the proposed algorithm, specific parameters such as mean values (M) and standard deviations (σ) of HRV indicators will be necessary. These parameters have been identified in scientific literature.

Data analysis software

The recorded data underwent analysis using the CARDIOLAB XAI-MEDICA software for linear HRV analysis and the KUBIOS-HRV software for non-linear HRV analysis, including Poincaré plot and DFA. Data are presented as mean $\pm$ SD. Statistical analysis was conducted using SigmaStat 3.5 software for Windows. Paired T-tests for quantitative variables were employed to evaluate the treatment effect, with statistical significance set at $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Наші дані підкреслюють, що лікування біологічним зворотним зв'язком є ефективним методом контролю хронічного болю. Не можна спостерігати статистично значущої варіації нейровегетативної серцево-судинної модуляції при порівнянні показників BCP у часовій ділянці, частотній ділянці та нелінійному аналізі (навіть якщо з'являється тенденція до зниження парасимпатичного тону), за винятком запропонованих нових показників ентропії та інтегруючих значень нечіткої логіки (див. таблицю 1 і рис. 2).

Це пілотне дослідження ілюструє доцільність і ефективність біологічного зворотного зв'язку BCP для полегшення відчутного болю, стресу, негативних

Our data underline that Biofeedback treatment appears to be an effective method for the control of Chronic Pain. No statistically significant variation of the neuro-vegetative cardiovascular modulation can be observed when comparing the HRV indices related to the time domain, frequency domain and nonlinear analysis, even if a tendency towards a reduction in the parasympathetic tone appears (see Table 1 and Figure 2).

This pilot research illustrates the feasibility and efficacy of HRV Biofeedback in alleviating perceived pain, stress, negative emotions, and physical activity limitations in individuals coping with chronic physical pain [3]. Understanding HRV is multifaceted, requiring

емоцій і обмежень фізичної активності в осіб, які справляються із хронічним фізичним болем [3]. Розуміння ВСР є багатогранним, вимагає різноманітних підходів і методологій. Метрики ВСР коротко пояснюються таким чином: «Індекси в часовій ділянці кількісно визначають варіабельність інтервалів між серцевими скороченнями (IBI), що представляють час між послідовними серцевими скороченнями. Вимірювання в частотній ділянці оцінюють розподіл потужності в чотирьох діапазонах частот» [12].

diverse approaches and methodologies. HRV metrics are succinctly explained as follows: «Time-domain indices quantify the variability in interbeat intervals (IBI), representing the time between successive heartbeats. Frequency-domain measurements assess the distribution of power across four frequency bands» [12].

Таблиця 1. Показники ВСР для різних груп
Table 1. Interrelation (IR) of HRV for different HRV groups

HRV index	Control	Effect	p-level
VAS SCALE	5.417 ± 3.85	3.0 ± 3.43	0.050*
RR, ms	837.08 ± 130.80	819.28 ± 125.47	0.021*
NN50, ms	30.1 ± 49.2	43.0 ± 68.5	0.16
pNN50, %	8.4 ± 12.9	12.1 ± 19.3	0.16
RMSSD	34.0 ± 27.2	36.3 ± 36.3	0.59
SDNN, ms	40.4 ± 19.0	51.6 ± 32.4	0.07
LF, %	53.9 ± 25.0	55.9 ± 25.6	0.69
HF, %	46.1 ± 25.0	44.1 ± 25.6	0.69
TOTAL, ms	1645.9 ± 1971.8	3120.9 ± 3328.	0.07
LF/HF	2.00 ± 1.8	3.9 ± 5.7	0.11
SD1, ms	24.0 ± 19.2	25.6 ± 25.6	0.58
SD2, ms	50.5 ± 22.4	66.2 ± 41.8	0.06
DFA (α1)	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.5	0.65
DFA (α2)	1.4 ± 0.4	1.3 ± 0.6	0.53
ApEn	1.134 ± 0.09	1.08 ± 0.14	0.123
SampEn	1.728 ± 0.28	1.576 ± 0.41	0.063
ShanEN	2.829 ± 0.34	2.921 ± 0.41	0.459
EnRE	1.739 ± 0.42	2.441 ± 0.33	0.001*
D2	1.910 ± 1.53	2.783 ± 1.32	0.002*
Z	1.512 ± 0.84	2.096 ± 1.13	0.014*
FL (TD)	0.25 ± 0.45	0.24 ± 0.45	0.007*
FL (FD)	0.01 ± 0.35	0.24 ± 0.44	0.13
FL (NL)	0.05 ± 0.4	0.23 ± 0.6	0.04*
FL	0.1 ± 0.22	0.2 ± 0.2	0.008*

Примітка: *p < 0.05.

Note: *p < 0.05

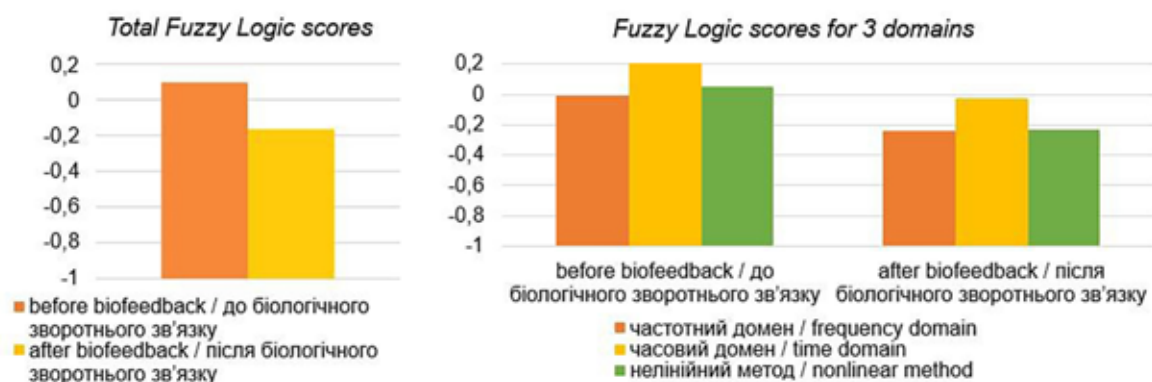


Рис. 2. Показники нечіткої логіки для часового (TD), частотного (FD) і нелінійних (NM) доменів (зліва) та загальний показник нечіткої логіки (справа)
Fig. 2. Fuzzy logic scores for the time domain (TD), frequency domain (FD) and nonlinear (NM) analysis (left) and total fuzzy logic scores (right)

У цьому дослідженні ми використовували різні методи аналізу BCP, виділяючи ті, що базуються на надійній ентропії та нечіткій логіці [10, 11]. Нелінійні індекси вимірюють непередбачуваність і складність рядів IBI [13]. Алгоритм, представлений тут, є узагальненою формою для EnRE [9], що полегшує точне обчислення ентропії для часових рядів з обмеженою довжиною ($N = 300\text{--}600$) у різноманітних випадкових розподілах.

Ключові критерії для отримання параметрів у цій узагальненій формі включають:

1) точне наближення до відомих розподілів випадкових значень, що стосуються BCP;

2) незалежність EnRE від N як для вихідної, так і для відсортованої серії;

3) нечутливість EnRE до адитивних змін середнього.

Варті уваги характеристики розробленого EnRE та його коефіцієнтів охоплюють:

1) незалежність від змін середнього ряду та величини N для базового та відсортованого ряду;

2) чутливість EnRE до структурних змін, таких як сортування, що вказує на підвищення порядку в рядах;

3) потенційне перенастроювання коефіцієнта A для оптимізації EnRE в межах різноманітних діапазонів параметрів випадкових розподілів, можливо, виконане за допомогою методу найменших квадратів.

Ентропія часових рядів EnRE є спеціалізованою стійкою формулою для часових рядів, призначеною для обчислення нелінійної стохастичної міри порядку або безладдя, поширеною в різних дослідницьких зусиллях [10]. Тим не менш, цілісне розуміння BCP потребує технології, схожої на нечітку логіку, що дозволяє інтегрувати різноманітні методи та підходи в комплексну оцінку. У цій статті подано технологію, аналогічну до нечіткої логіки, детально досліджуючи нюанси її застосування та інтерпретації. Його впровадження, зокрема в портативні медичні пристрої, має важливе значення для полегшення швидкої та простої інтерпретації численних вимірюваних параметрів [14].

Переважа аспекту нечіткої логіки полягає в її здатності асимілювати різноманітні, часто неточно визначені дані, отримані в результаті спостереження за системою, в уніфіковану математичну модель, пропонуючи нечітку логічну оцінку стану системи. У нашому контексті ми визначаємо ступінь прихильності до нормального стану для кожного окремого показника BCP – TD, FD та NM, – а також для загальної BCP пацієнта [10, 15].

ВИСНОВКИ

Біологічний зворотний зв'язок стає життєздатною технікою для лікування хронічного болю [16]. Наші початкові результати показують статистично значуще зменшення тяжкості болю, як оцінено міжнародно стандартизованою візуальною аналоговою шкалою (VAS), без помітних змін у нервово-вегетативній серцево-судинній модуляції за допомогою традиційних методів аналізу. Однак використання нещодавно запропонованих алгоритмів для стійкої ентропії та нечіткої логіки дозволяє нам ідентифікувати значні варіації, на які вказують збільшені значення індексів надійної ентропії та нечіткої логіки.

In this study, we employed various HRV analysis methods, highlighting those based on Robust Entropy and Fuzzy Logic [10, 11]. Non-linear indices gauge the unpredictability and complexity of IBI series [13]. The algorithm introduced herein is a generalized form for Robust Entropy Estimator [9], facilitating accurate entropy computation for time series with limited lengths ($N = 300\text{--}600$), across diverse random distributions.

Key criteria for deriving parameters in this generalized form include:

1) precise approximation to known random value distributions pertinent to HRV;

2) independence of EnRE from N for both original and sorted series;

3) EnRE's insensitivity to additive mean changes.

Noteworthy characteristics of the developed EnRE and its coefficients encompass:

1) independence from mean series changes and N magnitude for basic and sorted series;

2) EnRE's sensitivity to structural alterations, such as sorting, indicating increased order in series;

3) potential readjustment of coefficient A to optimize EnRE within varied parameter ranges of random distributions, feasibly accomplished via the least squares method.

Time Series Entropy EnRE constitutes a specialized robust formula for Time Series, intended for computing a nonlinear stochastic measure of order or disorder, prevalent in various research endeavors [10]. Nevertheless, a holistic comprehension of HRV necessitates a technology akin to Fuzzy Logic, allowing for the integration of diverse methods and approaches into a comprehensive evaluation. This article presents a technology analogous to Fuzzy Logic, thoroughly exploring its application nuances and interpretations. Its implementation, particularly in portable medical devices, holds significance for facilitating rapid and straightforward interpretation of numerous measured parameters [14].

An advantageous aspect of Fuzzy Logic lies in its capacity to assimilate various, often imprecisely defined data obtained from system observation into a unified mathematical model, offering a fuzzy logical assessment of the system's state. In our context, we define the degree of adherence to a normal state for each distinct HRV metric – TD, FD, and NM – as well as for a patient's overall HRV [10, 15].

CONCLUSIONS

Biofeedback emerges as a viable technique for addressing chronic pain [16]. Our initial findings reveal a statistically significant reduction in pain severity, as assessed by the internationally standardized Visual Analog Scale (VAS), without notable changes in neuro-vegetative cardiovascular modulation through conventional analysis methods. However, employing the newly proposed algorithms for Robust Entropy and Fuzzy Logic allows us to identify significant variations, indicated by increased values of the Robust Entropy and Fuzzy Logic indices.

This study serves as an exploratory endeavor, and further investigation is warranted to assess the efficacy

Ця робота є першим дослідницьким заходом, і необхідне подальше дослідження для оцінки ефективності біологічного зворотного зв'язку BCP у полегшенні симптомів болю серед осіб із хронічним болем. Відносно невеликий розмір вибірки обмежує переконливість наших висновків; тим не менш, вони пропонують багатообіцяючі напрямки для майбутніх досліджень.

of HRV Biofeedback in alleviating pain symptoms among individuals with chronic pain. The relatively small sample size limits the conclusiveness of our findings; nevertheless, they offer promising directions for future inquiry.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

- Raffaelli W., Tenti M., Corrado A., Malafoglia V., Ilari S., Balzani E., Bonci A. Chronic pain: what does it mean? A review on the use of the term chronic pain in clinical practice. *Journal of Pain Research*. 2021. № 9. P. 827–35. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S303186>
- El-Badawy M.A., El Mikkawy D.M. Sympathetic dysfunction in patients with chronic low back pain and failed back surgery syndrome. *The Clinical Journal of Pain*. 2016. № 32(3). P. 226–231. DOI: <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000250>
- Appelhans B.M., Luecken L.J. Heart rate variability and pain: associations of two interrelated homeostatic processes. *Biological Psychology*. 2008. № 77(2). P. 174–182. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.10.004>
- Lin I.M., Chen T.C., Tsai H.Y., Fan S.Y. Four Sessions of Combining Wearable Devices and Heart Rate Variability (HRV) Biofeedback are Needed to Increase HRV Indices and Decrease Breathing Rates. *Applied psychophysiology and biofeedback*. 2023. № 48(1). P. 83–95. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10484-022-09567-x>
- Lehrer P., Kaur K., Sharma A., Shah K., Huseby R., Bhavsar J., Zhang Y. Heart rate variability biofeedback improves emotional and physical health and performance: A systematic review and meta analysis. *Applied psychophysiology and biofeedback*. 2020. № 45. P. 109–129. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10484-020-09466-z>
- Lalanza J.F., Lorente S., Bullich R., Garcia C., Losilla J.M., Capdevila L. Methods for heart rate variability biofeedback (HRVB): A systematic review and guidelines. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2023. № 48(3). P. 275–297. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10484-023-09582-6>
- Reiner R. Integrating a portable biofeedback device into clinical practice for patients with anxiety disorders: results of a pilot study. *Applied psychophysiology and biofeedback*. 2008. № 33(1). P. 55–61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10484-007-9046-6>
- Reneau M. Heart rate variability biofeedback to treat fibromyalgia: An integrative literature review. *Pain management nursing*. 2020. № 21(3). P. 225–232. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2019.08.001>
- Martynenko O., Raimondi G., Barsi L., Maliarova L. Entropy of frequency domain of heart rate variability. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2022. № 45. P. 4–11. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2022-45-01>
- Martynenko A., Raimondi G., Budreiko N. Robust entropy estimator for heart rate variability. *Journal Clinical Informatics and Telemedicine*. 2019. № 14(15). P. 67–73. DOI: <https://doi.org/10.31071/kit2019.15.06>
- Martynenko A., Raimondi G., Budreiko N., Maliarova L. Fuzzy logic approach for heart rate variability. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2021. № 42. P. 5–13. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2021-42-01>
- Sieciniski S., Kostka P.S., Tkacz E. J. Time domain and frequency domain heart rate variability analysis on gyrocardiograms. In *2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*. 2020. № 20. P. 2630–2633.
- Gospodinova E., Lebamovski P., Georgieva-Tsaneva G., Negreva M. Evaluation of the Methods for Nonlinear Analysis of Heart Rate Variability. *Fractal and Fractional*. 2023. № 7(5). 388 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/fractalfract7050388>
- New B.S., Nascimento M.F., de Moraes A.A., Leite J.C., de Souza I.T., Figueiredo A.T. Effect of device-guided paced breathing of biofeedback on blood pressure, stress and anxiety levels in hypertensives. *Research, Society and Development*. 2021. № 10(9). e56110918525 p. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i9.18525>
- Martynenko A., Raimondi G., Sotnikova-Meleshkina Z., Danylenko H., Budreiko N. Statistical Analysis of Medical Time Series. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2020. № 40. P. 5–12. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2020-40-01>
- Patel K., Sutherland H., Henshaw J., Taylor J.R., Brown C.A., Casson A.J. et al. Effects of neurofeedback in the management of chronic pain: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *European Journal of Pain*. 2020. № 24(8). P. 1440–1457. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejp.1612>
- Raffaelli W., Tenti M., Corrado A., Malafoglia V., Ilari S., Balzani E., Bonci A. Chronic pain: what does it mean? A review on the use of the term chronic pain in clinical practice. *Journal of Pain Research*. 2021:827–35. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S303186>
- El-Badawy MA, El Mikkawy DM. Sympathetic dysfunction in patients with chronic low back pain and failed back surgery syndrome. *The Clinical Journal of Pain*. 2016;32(3):226–31. DOI: <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000250>
- Appelhans BM, Luecken LJ. Heart rate variability and pain: associations of two interrelated homeostatic processes. *Biological Psychology*. 2008;77(2):174–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.10.004>
- Lin IM, Chen TC, Tsai HY, Fan SY. Four Sessions of Combining Wearable Devices and Heart Rate Variability (HRV) Biofeedback are Needed to Increase HRV Indices and Decrease Breathing Rates. *Applied psychophysiology and biofeedback*. 2023;48(1):83–95. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10484-022-09567-x>
- Lehrer P, Kaur K, Sharma A, Shah K, Huseby R, Bhavsar J, Zhang Y. Heart rate variability biofeedback improves emotional and physical health and performance: A systematic review and meta analysis. *Applied psychophysiology and biofeedback*. 2020;45:109–29. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10484-020-09466-z>
- Lalanza JF, Lorente S, Bullich R, Garcia C, Losilla JM, Capdevila L. Methods for heart rate variability biofeedback (HRVB): A systematic review and guidelines. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2023;48(3):275–97. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10484-023-09582-6>
- Reiner R. Integrating a portable biofeedback device into clinical practice for patients with anxiety disorders: results of a pilot study. *Applied psychophysiology and biofeedback*. 2008;33(1):55–61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10484-007-9046-6>
- Reneau M. Heart rate variability biofeedback to treat fibromyalgia: An integrative literature review. *Pain management nursing*. 2020;21(3):225–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2019.08.001>
- Martynenko O, Raimondi G, Barsi L, Maliarova L. Entropy of frequency domain of heart rate variability. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2022;45:4–11. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2022-45-01>
- Martynenko A, Raimondi G, Budreiko N. Robust entropy estimator for heart rate variability. *Journal Clinical Informatics and Telemedicine*. 2019;14(15):67–73. DOI: <https://doi.org/10.31071/kit2019.15.06>
- Martynenko A, Raimondi G, Budreiko N, Maliarova L. Fuzzy logic approach for heart rate variability. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2021;42:5–13. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2021-42-01>
- Sieciniski S, Kostka PS, Tkacz EJ. Time domain and frequency domain heart rate variability analysis on gyrocardiograms. In *2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*. 2020:2630–3.
- Gospodinova E, Lebamovski P, Georgieva-Tsaneva G, Negreva M. Evaluation of the Methods for Nonlinear Analysis of Heart Rate Variability. *Fractal and Fractional*. 2023;7(5):388. DOI: <https://doi.org/10.3390/fractalfract7050388>
- New BS, Nascimento MF, de Moraes AA, Leite JC, de Souza IT, Figueiredo AT. Effect of device-guided paced breathing of biofeedback on blood pressure, stress and anxiety levels in hypertensives. *Research, Society and Development*. 2021;10(9):e56110918525. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i9.18525>
- Martynenko A, Raimondi G, Sotnikova-Meleshkina Z, Danylenko H, Budreiko N. Statistical Analysis of Medical Time Series. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2020;40:5–12. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2020-40-01>
- Patel K, Sutherland H, Henshaw J, Taylor JR, Brown CA, Casson AJ et al. Effects of neurofeedback in the management of chronic pain: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *European Journal of Pain*. 2020;24(8):1440–57. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejp.1612>

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження вважаються доцільними за рахунок розширення дослідницької бази пацієнтів гериатричних клінік.

Prospects for further research

Further research is considered appropriate due to the expansion of the research base of patients of geriatric clinics.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів.

Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously certify the absence of actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, and other organizations whose products, services, and financial support may be related to the subject of the provided materials.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом передових міжнародних науково-дослідних робіт Університету Риму «Сапієнза», факультет фармації та медицини, департаменту медико-хірургічних наук та біотехнологій «Сучасний комп'ютерний аналіз варіабельності серцевого ритму (BCR)» та «Мобільна технологія варіабельності серцевого ритму імплементована з нечіткою логікою», прикладна, термін виконання: 2021–2022 рр., керівник – доктор філософії, професор Джанфранко Раймонді. З 2019 року група, яку координує професор Джанфранко Раймонді, у співпраці з LifeResult (Італія) розробляє системи для отримання та аналізу біомедичних сигналів. Зокрема, в останні роки вони використовували переносний пристрій (детектор серцевих параметрів), смартфон для збору даних на сайті пацієнта, хмарний сервер для обчислення даних і, нарешті, нове програмне забезпечення для аналізу, яке дозволяє проводити багатопараметричну оцінку BCR пацієнтів (Omniacare, Італія).

Funding information

The article is a fragment of the international advanced researches of University of Rome «Sapienza», Faculty of Pharmacy and Medicine, Department of Medical and Surgical Sciences and Biotechnologies «Modern computer analysis of heart rate variability» and «Heart Rate Variability mobile technology implementation with Fuzzy Logic approach», applicable, implementation period: 2021–2022, supervisor – Doctor of Philosophy, Professor Gianfranco Raimondi. Since 2019, the group coordinated by Prof. Gianfranco Raimondi, in collaboration with LifeResult (Italy), has been developing some systems for the acquisition and analysis of biomedical signals. In particular on the recent years, they used a wearable device (cardiac parameters detector), a smartphone to collect data at the patient's site, a cloud server to calculate the data and finally a new analysis software that allows a multi-parametric evaluation of patients (Omniacare, Italy).

Подяка

Дякуємо Університету Рима «Сапієнза» за підтримку цієї роботи.

Acknowledgments

We thank «Sapienza» University of Rome for supporting this research.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Раймонді Джанфранко – доктор філософії, професор, «Сапієнза» Університет Риму; м. Рим, Італія;
e-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it
моб.: +39 (328) 611-29-42

Внесок автора: формулювання мети роботи, проведення експериментальних досліджень, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Мартиненко Олександр Віталійович – доктор фізико-математичних наук, професор кафедри гігієни і соціальної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: alexander.v.martynenko@karazin.ua
моб.: +38 (097) 248-14-36

Внесок автора: формулювання мети роботи, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, формулювання висновків, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Барсі Лука – доктор філософії, науковий дослідник, Міністерство інфраструктури і транспорту; м. Рим, Італія;
e-mail: barsiluca1@gmail.com
моб.: +39 (333) 995-22-55

Внесок автора: написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Gianfranco Raimondi – Doctor of Philosophy, Professor, «Sapienza» University of Rome, Rome, Italy;
e-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it
tel.: +39 (328) 611-29-42

Author's contribution: formulating the purpose of the work, conducting experimental research, writing the article, editing the article, final approval of the article.

Martynenko Alexander Vitaliyovych – Doctor of Physics and Mathematics, Professor of Department of hygiene and social medicine, V.N.Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: alexander.v.martynenko@karazin.ua
tel.: +38 (097) 248-14-36

Author's contribution: formulation of the purpose of the work, analysis of the received data and their statistical processing, formulation of conclusions, editing of the article, final approval of the article.

Barsi Luca – Doctor of philosophy, researcher, Ministry of Infrastructures and Transport, Rome, Italy;
e-mail: barsiluca1@gmail.com
tel.: +39 (333) 995-22-55

Author's contribution: writing the article, editing the article, final approval of the article.

Марчітто Ніколас – доктор філософії, доцент,
«Сапієнза» Університет Риму; м. Рим, Італія;
е-mail: n.marchitto@ausl.latina.it
моб.: +39 (327) 983-45-21

Внесок автора: проведення експериментальних досліджень, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Малиарова Людмила Володимирівна – асистент кафедри гігієни і соціальної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
е-mail: l.v.maliarova@karazin.ua
моб.: +38 (096) 501-66-37

Внесок автора: аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

Marchitto Nicola – Doctor of Philosophy, ass. Professor, «Sapienza» University of Rome, Rome, Italy;
е-mail: n.marchitto@ausl.latina.it
tel.: +39 (327) 983-45-21

Author's contribution: conducting experimental studies, editing the article, final approval of the article.

Maliarova Liudmila Volodymyrivna – assistant of department of hygiene and social medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
е-mail: l.v.maliarova@karazin.ua
tel.: +38 (096) 501-66-37

Author's contribution: analysis of the received data and their statistical processing.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
06.03.2024

Отримано після рецензування
Received after review
19.04.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
20.04.2024

Опубліковано
Published
28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-05>

УДК: 612.015.348:616.36-092.9:616-008.9-06:616.36-003.826]-085.356:577.164.18



OPEN ACCESS

Вплив інозиту на вміст окисно-модифікованих протеїнів у печінці та серці щурів різної статі із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки

Сопель О.В., <https://orcid.org/0009-0000-4222-1424>, e-mail: sopely_ovik@tdmu.edu.ua

Левчук О.О., <https://orcid.org/0000-0001-7241-3726>, e-mail: boliukh_oo@tdmu.edu.ua

Денефіль О.В., <https://orcid.org/0000-0002-3606-5215>, e-mail: denefil@tdmu.edu.ua

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна

The effect of inositol on the content of oxidative modified proteins in the liver and heart of different sexes rats with metabolic associated steatotic liver disease

Sopel O.V., <https://orcid.org/0009-0000-4222-1424>, e-mail: sopely_ovik@tdmu.edu.ua

Levchuk O.O., <https://orcid.org/0000-0001-7241-3726>, e-mail: boliukh_oo@tdmu.edu.ua

Denefil O.V., <https://orcid.org/0000-0002-3606-5215>, e-mail: denefil@tdmu.edu.ua

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

Ключові слова:

окисно-модифіковані протеїни, патофізіологічні механізми, метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки, експериментальний стеатогепатоз, печінка, серце.

Для кореспонденції:

Денефіль Ольга Володимирівна
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, кафедра патологічної фізіології; майдан Волі, буд. 1, м. Тернопіль, Україна, 46001;
e-mail: denefil@tdmu.edu.ua

© Сопель О.В., Левчук О.О.,
Денефіль О.В., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Проблема метаболічних порушень і, зокрема, метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) є на сьогодні однією з найбільш актуальних. Хвороба ускладнюється багатьма метаболічними захворюваннями, зокрема ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу та гіпертензією. Також відбуваються зміни в серці, нирках, нервовій системі. Такі ускладнення пов'язують і розглядають як печінковий прояв метаболічного синдрому. Оскільки порушується цілісність клітин, доцільним є відстежити механізми, що їх спричиняють. Серед них є розвиток оксидативного стресу, що включає пошкодження ліпідів та білків. Для лікування стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, використовують інозити.

Мета роботи – визначити особливості змін вмісту окисно-модифікованих протеїнів у гомогенатах печінки та серця щурів різної статі з експериментально змодельованою метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки та дослідити вплив ізоформ інозиту на їх вміст.

Матеріали та методи. Досліди виконано на 216 щурах різної статі. Тварин розподілено на 9 груп – контроль, міо-інозитол, D-chiro-інозитол, МАСХП 2 місяці, МАСХП 2 місяці + міо-інозитол, МАСХП 2 місяці + D-chiro-інозитол, МАСХП 4 місяці, МАСХП 4 місяці + міо-інозитол, МАСХП 4 місяці + D-chiro-інозитол. У групі МАСХП 2 тварини вживали замість води 20% розчин фруктози протягом 2 місяців. А далі протягом 2 місяців їм інтрагастрально вводили міо-інозитол (400 мг/кг) або D-chiro-інозитол (30 мг/кг). У групі МАСХП 4 тварини вживали замість води 20% розчин фруктози протягом 4 місяців. Через 2 місяці від початку експерименту протягом 2 місяців їм інтрагастрально вводили міо-інозитол (400 мг/кг) або D-chiro-інозитол (30 мг/кг). Проводили забір печінки для морфологічного дослідження, у гомогенаті печінки та серця визначали вміст окисно-модифікованих протеїнів (ОМП₃₇₀, ОМП₄₃₀).

Результати та їх обговорення. У печінці та серці щурів, які вживали протягом 2 і 4 місяців фруктозу замість води, зріс вміст ОМП. Зміни їх вмісту у печінці самців і самиць щурів наростали більше при 4-місячному вживанні фруктози. У серці самців при довшому питті фруктози зросли ОМП₃₇₀, а у самиць – ОМП₄₃₀. Інозити спричиняють наростання ОМП, тому їх не доцільно застосовувати у здорових тварин. При МАСХП інозити зменшують шкідливий вплив тривалого споживання фруктози на печінку і серце щурів, причому значніший ефект був у тварин, яким продовжували давати фруктозу. Тільки при тривалому вживанні фруктози D-chiro-інозитол, порівняно з міо-інозитолом, мав кращий ефект щодо зменшення ОМП₃₇₀.

Висновки. У печінці та серці щурів, які вживали протягом 2 і 4 місяців 20% розчин фруктози, зростає вміст окисно-модифікованих протеїнів, що вагоміше при тривалому її споживанні тільки у печінці тварин обох статей. У серці самців при чотиримісячному питті фруктози зростають ОМ₃₇₀, а у самиць – ОМ₄₃₀. При метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки інозити зменшують шкідливий вплив тривалого споживання фруктози на печінку і серце щурів, причому більше виражений ефект був у тварин, яким продовжували давати фруктозу.

Для цитування:

Сопель О.В., Левчук О.О., Денефіль О.В. Вплив інозиту на вміст окисно-модифікованих протеїнів у печінці та серці щурів різної статі із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32. № 2(49). С. 172–184. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-05>

Key words:

oxidatively modified proteins, pathophysiological mechanisms, metabolic associated steatotic liver disease, experimental steatohepatosis, liver, heart.

For correspondence:

Denefil Olha Volodymyrivna
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Pathological Physiology;
1 Voli Sq., Ternopil, Ukraine, 46001;
e-mail: denefil@tdmu.edu.ua

© *Sopel O.V., Levchuk O.O., Denefil O.V., 2024*

ABSTRACT

Background. The problem of metabolic disorders and, in particular, metabolically associated steatotic hepatic disease (MASHD) is one of the most relevant today. The disease is complicated by many metabolic diseases, including obesity, type 2 diabetes, and hypertension. There are also changes in the heart, kidneys, and nervous system. Such complications are associated and considered as a hepatic manifestation of metabolic syndrome. Since the integrity of the cells is violated, it is advisable to follow the mechanisms that cause them. Among them is the development of oxidative stress, which includes damage to lipids and proteins. Inositols are used to treat steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction.

Purpose – to determine features of changes in the content of oxidative modified proteins in homogenates of the liver and heart of different sexes rats with experimentally simulated metabolic associated steatotic liver disease and to investigate the influence of inositol isoforms on their content.

Materials and Methods. Experiments were performed on 216 rats of different sexes. The animals were divided into 9 groups – control, myo-inositol, D-chiro-inositol, MASHD 2 months, MASHD 2 months + myo-inositol, MASHD 2 months + D-chiro-inositol, MASHD 4 months, MASHD 4 months + myo-inositol, MASHD 4 months + +D-chiro-inositol. In the MASHD group, 2 animals consumed a 20% fructose solution instead of water for 2 months. And then for 2 months they were intragastrically injected with myo-inositol (400 mg/kg) or D-chiro-inositol (30 mg/kg). In the MASHD group, 4 animals consumed a 20% fructose solution instead of water for 4 months. 2 months after the start of the experiment, they were intragastrically injected with myo-inositol (400 mg/kg) or D-chiro-inositol (30 mg/kg). The liver was taken for morphological examination, the content of oxidatively modified proteins (OMP₃₇₀, OMP₄₃₀) was determined in the homogenate of the liver and heart.

Results. The content of OMP increased in the liver and heart of rats that consumed fructose instead of water for 2 and 4 months. Changes in their content in the liver of male and female rats increased more with 4-month fructose consumption. OMP₃₇₀ increased in the heart of males after longer drinking of fructose, and OMP₄₃₀ in females. Inositols cause an increase in OMP, so it is not advisable to use them in healthy animals. In MASHD, inositols reduce the harmful effects of long-term fructose consumption on the liver and heart of rats, and the effect was more pronounced in animals that continued to receive fructose. Only with long-term use of fructose, D-chiro-inositol, compared to myo-inositol, had a more pronounced effect on reducing OMP₃₇₀.

Conclusions. In the liver and heart of rats that consumed 20% fructose solution for 2 and 4 months, the content of oxidative modified proteins increases, which is more pronounced with longer consumption only in the liver of animals of both sexes. In the heart of males, when drinking fructose for a long time, OMP₃₇₀ increases, and in females – OMP₄₃₀. In metabolic associated steatotic liver disease, inositols reduce the harmful effects of long-term fructose consumption on the liver and heart of rats, and the effect was more pronounced in animals that continued to receive fructose.

For citation:

Sopel OV, Levchuk OO, Denefil OV. The effect of inositol on the content of oxidative modified proteins in the liver and heart of different sexes rats with metabolic associated steatotic liver disease. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(2(49)):172–184. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-05>

ВСТУП

Проблема метаболічних порушень на сьогодні є однією з найбільш актуальних. Метаболічні захворювання і, зокрема, стеатотична хвороба печінки та стеатогепатит, асоційовані з метаболічною дисфункцією, є загрозливими для здоров'я та життя людини. Незважаючи на значні досягнення в дослідженні їх патогенезу, залишається пріоритетним пошук методів лікування [1, 2].

Стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією, характеризується стеатозом печінки та одним кардіометаболічним фактором ризику [3]. Поширеність хвороби зростає за останні 30 років майже на 30%, і продовжує збільшуватися [4]. У печінці таких хворих виявляються зміни, які пов'язані з пошкодженням гепатоцитів, запаленням, різного ступеня фіброзом, цирозом, печінковою недостатністю і гепатоцелюлярною карциномою [5]. Розвиток хвороби зумовлений вродженою імунною системою та дисрегуляцією метаболізму ліпідів, дисліпідемії, що призводить до клітинної дисфункції, запалення, погіршення внутрішньоклітинної передачі сигналів, пошкодження та загибелі клітин [5, 6]. Хвороба ускладнюється іншими метаболічними захворюваннями, зокрема ожирінням, цукровим діабетом 2 типу та гіпертензією [7]. Також відбуваються зміни в серці, нирках, нервовій системі. Тому такі ускладнення пов'язують і розглядають як печінковий прояв метаболічного синдрому. Незважаючи на значний прогрес у дослідженнях, патогенез самої хвороби та її ускладнень все ще вивчається.

Оскільки, згідно з дослідженнями, порушується цілісність клітин, доцільним є відстежити механізми, що їх спричиняють. Серед них є розвиток оксидативного стресу, що включає пошкодження ліпідів та білків [8], які є складовими клітинних мембран.

Для лікування стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, останнім часом використовують інозитолі [9]. Відомо, що інозитол має протизапальну і антиоксидантну дію, може зменшувати прояви оксидативного стресу, що розвивається при неалкогольній жировій хворобі печінки, хоча в літературі немає однозначних даних щодо цього [10–13]. Тому дане дослідження є актуальним.

Мета роботи – визначити особливості змін вмісту окисно-модифікованих протеїнів у гомогенатах печінки та серця щурів різної статі з експериментально змодельованою метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки та дослідити вплив ізоформ інозитолу на їх вміст.

INTRODUCTION

The problem of metabolic disorders is one of the most urgent today. Metabolic diseases and, in particular, steatotic liver disease and steatohepatitis, associated with metabolic dysfunction, are a threat to human health and life. Despite significant achievements in the study of their pathogenesis, the search for treatment methods remains a priority [1, 2].

Steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction is characterized by hepatic steatosis and one cardiometabolic risk factor [3]. The prevalence of the disease has increased over the past 30 years by almost 30%, and continues to increase [4]. In the liver of such patients, changes associated with damage to hepatocytes, inflammation, various degrees of fibrosis, cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma are detected [5]. The development of the disease is caused by the innate immune system and dysregulation of lipid metabolism, dyslipidemia, which leads to cellular dysfunction, inflammation, disruption of intracellular signaling, damage and cell death [5, 6]. The disease is complicated by other metabolic diseases, including obesity, type 2 diabetes and hypertension [7]. There are also changes in the heart, kidneys, and nervous system. Therefore, such complications are associated and considered as a hepatic manifestation of metabolic syndrome. Despite significant progress in research, the pathogenesis of the disease itself and its complications are still being studied.

Since, according to research, the integrity of cells is violated, it is advisable to follow the mechanisms that cause them. Among them is the development of oxidative stress, which includes damage to lipids and proteins [8], which are components of cell membranes.

Recently, inositols have been used to treat steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction [9]. It is known that inositol has an anti-inflammatory and antioxidant effect [10], can reduce the manifestations of oxidative stress that develops in non-alcoholic fatty liver disease [11], although there are no unambiguous data on this in the literature [12, 13]. Therefore, this study is relevant.

Objective – to determine the features of changes in the content of oxidatively modified proteins in homogenates of the liver and heart of rats of different sexes with experimentally simulated metabolically associated steatotic liver disease and to investigate the influence of inositol isoforms on their content.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконано на 108 білих щурах-самцях і 108 самицях лінії Вістар, яких утримували в одному приміщенні на стандартних раціоні та режимі віварію. Тварин поділили на 9 груп, по 24 щури у кожній.

Щоб викликати експериментальний стеатогепатоз тваринам 4-ї, 5-ї і 6-ї груп замість пиття протягом 2 місяців давали 20% розчин фруктози, а групам 7-ї, 8-ї, 9-ї її давали 4 місяці [14]. Через 2 місяці від початку моде-

MATERIALS AND METHODS

The study performed on 108 white male and 108 female Wistar rats, which were kept in the same room on a standard diet and vivarium regime. The animals divided into 9 groups, each with 24 rats.

Experimental steatohepatosis was induced by giving animals of groups 4, 5, and 6 a 20% fructose solution instead of drinking for 2 months, and groups 7, 8, and 9 were given it for 4 months [14]. 2 months after the

лювання метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки (експериментального стеатогепатозу) групам 5-й і 8-й інтрагастрально вводили протягом 2 місяців порошок міо-інозиту (фірма «Sandoz»), розведений у воді, з розрахунку 400 мг/кг маси тварини, а групам 6-й і 9-й – D-chiro-інозитол з перерахунку на інозитол 30 мг/кг маси тварини [15]. Розвиток експериментального стеатогепатозу підтвердили морфологічно.

beginning of the simulation of MASHD (experimental steatohepatosis), groups 5 and 8 were intragastrically injected for 2 months with myo-inositol powder (Sandoz) diluted in water at the rate of 400 mg/kg of animal weight, and groups 6 and 9 – D-chiro-inositol based on inositol of 30 mg/kg of animal weight [15]. The development of experimental steatohepatosis was confirmed morphologically.

Таблиця 1. Розподіл експериментальних тварин, використаних у досліджах
Table 1. Distribution of experimental animals used in experiments

№ групи Group		Група спостереження Observation group	Кількість тварин Number of animals
1	Контроль	Інтактні білі щури	12 самців / males,
	Control	Intact white rats.	12 самиць / females
2	Міо-інозитол	Тварини, яким 2 місяці вводили інтрагастрально міо-інозитол з розрахунку 400 мг/кг маси тварини	12 самців / males,
	Myo-inositol	Animals that were injected intragastrically with myo-inositol at the rate of 400 mg/kg of animal weight for 2 months.	12 самиць / females
3	D-chiro-інозитол	Тварини, яким протягом 2 місяців вводили інтрагастрально D-chiro-інозитол з розрахунку 30 мг/кг маси тварини	12 самців / males,
	D-chiro- inositol	Animals that were injected intragastrically with D-chiro-inositol at the rate of 30 mg/kg of animal weight for 2 months.	12 самиць / females
4	МАСХП 2 місяці	МАСХП, яку моделювали шляхом заміни води для пиття на 20% розчин фруктози. Тривалість вживання фруктози становила 2 місяці, а далі щури пили водопровідну воду. Тварин брали для дослідження через 2 місяці	12 самців / males,
	MASHD 2 monthes	MASHD, which was simulated by replacing drinking water with a 20% fructose solution. The duration of fructose consumption was 2 months, and then the rats drank tap water. Animals were taken for research after 2 months.	12 самиць / females
5	МАСХП 4 місяці + Міо-інозитол	МАСХП, яку моделювали 2 місяці. Через 2 місяці з початку експерименту тваринам вводили інтрагастрально міо-інозитол з розрахунку 400 мг/кг маси тварини протягом 2 місяців (до кінця досліджу)	12 самців / males,
	MASHD 4 monthes + Myo-inositol	MASHD, which was simulated for 2 months. After 2 months from the beginning of the experiment, the animals were injected intragastrically with myo-inositol at the rate of 400 mg/kg of animal weight for 2 months (until the end of the experiment).	12 самиць / females
6	МАСХП 4 місяці + D-chiro-інозитол	МАСХП, яку моделювали 2 місяці. Через 2 місяці з початку експерименту тваринам вводили інтрагастрально D-chiro-інозитол з розрахунку 30 мг/кг маси тварини протягом 2 місяців (до кінця досліджу)	12 самців / males,
	MASHD 4 monthes + D-chiro-inositol	MASHD, which was simulated for 2 months. After 2 months from the beginning of the experiment, the animals were injected intragastrically with D-chiro-inositol at the rate of 30 mg/kg of animal weight for 2 months (until the end of the experiment).	12 самиць / females
7	МАСХП 4 місяці	МАСХП, яку моделювали шляхом заміни води для пиття на 20% розчин фруктози. Тривалість вживання фруктози становила 4 місяці	12 самців / males,
	7 MASHD 4 monthes	MASHD, which was modeled by replacing drinking water with a 20% fructose solution. The duration of fructose use was 4 months.	12 самиць / females
8	МАСХП 4 місяці + Міо-інозитол	МАСХП, яку моделювали 4 місяці. Через 2 місяці з початку експерименту тваринам вводили інтрагастрально міо-інозитол з розрахунку 400 мг/кг маси тварини протягом 2 місяців (до кінця досліджу)	12 самців / males,
	MASHD 4 monthes + Myo-inositol	MASHD, which was simulated for 4 months. After 2 months from the beginning of the experiment, the animals were injected intragastrically with myo-inositol at the rate of 400 mg/kg of animal weight for 2 months (until the end of the experiment).	12 самиць / females
9	МАСХП 4 місяці + D-chiro-інозитол	МАСХП, яку моделювали 4 місяці. Через 2 місяці з початку експерименту тваринам вводили інтрагастрально D-chiro-інозитол з розрахунку 30 мг/кг маси тварини протягом 2 місяців (до кінця досліджу)	12 самців / males,
	MASHD 4 monthes + D-chiro-inositol	MASHD, which was simulated for 4 months. After 2 months from the beginning of the experiment, the animals were injected intragastrically with D-chiro-inositol at the rate of 30 mg/kg of animal weight for 2 months (until the end of the experiment).	12 самиць / females
Усього / Total			216 щурів / rats

Евтаназію щурів у всіх експериментах проводили шляхом тотального кровопускання з серця після попереднього тіопентало-натрієвого наркозу (60 mg/kg^{-1} маси тіла тварини внутрішньоочеревинно).

Проводили морфологічно забір печінки і серця, з яких готували 10% гомогенати, де визначали вміст окисно-модифікованих протеїнів (ОМП₃₇₀ і ОМП₄₃₀) [16].

Усі експерименти проводили у першій половині дня в спеціально відведеному приміщенні при температурі $18\text{--}22^\circ\text{C}$, відносній вологості 40–60% і освітленості 250 лк. Досліди виконано з дотриманням основних положень GLP (1981 р.), правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин (2002 р.), норм Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.), Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу Міністерства охорони здоров'я України № 281 від 01.11.2000 р., Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (14.03.2006 р.), етичного кодексу ученого України (2009 р.), Біоетичної експертизи доклінічних та інших наукових досліджень, що використовуються на тваринах (Київ, 2006 р.), Рекомендації Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (ICMJE), Директиви Європейського Союзу 2010/10/63Е4. Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 72 від 06 січня 2024 р.) порушень етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Отримані експериментальні дані статистично обробляли методами варіаційної статистики. Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення програми BioStat, AnalystSoft Inc. (ліцензійна версія комп'ютерної програми BioStat, AnalystSoft Inc., версія 6 (США)). Розрахунки проводили за допомогою непараметричних методів – критерію Крускала–Уоліса та непараметричного варіанту критерію Ньюмена–Кейлса, визначали середнє арифметичне (M), стандартну похибку середнього арифметичного (σ). Відмінність між середніми арифметичними величинами вважали достовірною при значенні $p \leq 0,05$.

Euthanasia of rats in all experiments was performed by total bleeding from the heart after previous thiopental-sodium anesthesia (60 mg/kg^{-1} animal body weight intraperitoneally).

Liver and heart were morphologically sampled, from which 10% homogenates were prepared, where the content of oxidative modified proteins (OMP₃₇₀ and OMP₄₃₀) was determined [16].

All experiments carried out in the first half of the day in a specially designated room at a temperature of $18\text{--}22^\circ\text{C}$, relative humidity of 40–60% and illumination of 250 lux. The experiments carried out in compliance with the basic provisions of GLP (1981), the rules for conducting work using experimental animals (2002), the norms of the Council of Europe Convention on the protection of vertebrate animals used for research and other scientific purposes (Strasbourg, 18.03.1986), EEC Directive No 609 dated 24.11.1986 and order of the Ministry of Health of Ukraine No 281 dated 01.11.2000, the Law of Ukraine «The protection of animals from cruelty» (14.03.2006), the code of ethics of a scientist of Ukraine (2009), Bioethical examination of preclinical and other scientific studies using animals (Kyiv, 2006), Recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), Directive of the European Union 2010/10/63e4. the Commission on bioethics of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (protocol No. 72 of January 6, 2024) did not reveal any violations of ethical norms during the conduct of research work.

The obtained experimental data statistically processed by methods of variational statistics. Statistical processing of digital data was carried out using BioStat software, AnalystSoft Inc. (licensed version of the BioStat computer program, AnalystSoft Inc., version 6 (USA)). Calculations performed using non-parametric methods – the Kruskal–Wallis test and the non-parametric version of the Newman–Keuls test, the arithmetic mean (m), standard error of the arithmetic mean (σ) was determined. The difference between arithmetic mean values considered reliable at a value of $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У самців 1-ї групи, порівняно з самицями, відмічено більші на 22,6% ($p < 0,001$) показники ОМП₃₇₀ і на 9,7% ($p < 0,01$) – ОМП₄₃₀ (таблиця 2).

Міо-інозитол у самців призвів до збільшення вмісту ОМП₃₇₀ на 16,3% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 31,5% ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, на 30,3% ($p < 0,001$) і 9,7% ($p < 0,01$). У самців, порівняно з самицями, були більші на 15,2% ($p < 0,001$) ОМП₃₇₀ і на 25,3% ($p < 0,001$) – ОМП₄₃₀.

D-chiro-інозитол у самців призвів до зростання на 11,1% ($p < 0,001$) вмісту ОМП₄₃₀. У самиць ОМП₃₇₀ підвищилися на 7,8% ($p < 0,01$), а ОМП₄₃₀ зменшилися на 13,7% ($p < 0,001$). У самців, відносно самиць, були достовірно більші ОМП₃₇₀ на 15,8% ($p < 0,001$) і ОМП₄₃₀ – на 29,9% ($p < 0,001$). Порівняно з показни-

RESULTS AND DISCUSSION

In males of 1 group, compared to females, higher values of OMP₃₇₀ by 22.6% ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ – by 9.7% ($p < 0.01$) were noted (table 2).

Myo-inositol in males led to an increase in the content of OMP₃₇₀ by 16.3% ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ – by 31.5% ($p < 0.001$), in females, respectively, by 30.3% ($p < 0.001$) and 9.7% ($p < 0.01$). Males, compared to females, had 15.2% ($p < 0.001$) higher OMP₃₇₀ and 25.3% ($p < 0.001$) higher OMP₄₃₀.

D-chiro-inositol in males led to an 11.1% ($p < 0.001$) increase in OMP₄₃₀ content. In females, OMP₃₇₀ increased by 7.8% ($p < 0.01$), and OMP₄₃₀ decreased by 13.7% ($p < 0.001$). Compared to females, males had significantly higher OMP₃₇₀ by 15.8% ($p < 0.001$) and OMP₄₃₀ by 29.9% ($p < 0.001$). Compared with the

ками, отриманими після введення міо-інозитулу, у самців виявилися меншими ОМП₃₇₀ на 14,8% ($p < 0,001$) та ОМП₄₃₀ на 16,2% ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, на 17,3% ($p < 0,001$) і 21,4% ($p < 0,001$).

Моделювання МАСХП спричинило підвищення ОМП. У 4-й групі тварин, порівняно з 1-ю, у самців ОМП₃₇₀ підвищилися у 4,6 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 5,4 рази ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, у 3,6 рази ($p < 0,001$) як для ОМП₃₇₀, так і для ОМП₄₃₀. У самців відносно самиць були більші на 38,8% ($p < 0,001$) ОМП₃₇₀ і на 39,0% ($p < 0,001$) ОМП₄₃₀.

indicators obtained after the introduction of myo-inositol, in males, OMP₃₇₀ was lower by 14.8% ($p < 0.001$) and OMP₄₃₀ by 16.2% ($p < 0.001$), in females, respectively, by 17.3% ($p < 0.001$) and 21.4% ($p < 0.001$).

Modeling of MASHD caused an increase in OMP. In the 4th group of animals, compared to the 1st, in the males OMP₃₇₀ increased by 4.6 times ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ – by 5.4 times ($p < 0.001$), in females, respectively, by 3.6 times ($p < 0.001$) for both OMP₃₇₀ and OMP₄₃₀. Males compared to females had 38.8% ($p < 0.001$) OMP₃₇₀ and 39.0% ($p < 0.001$) OMP₄₃₀.

Таблиця 2. Зміни вмісту окисно-модифікованих протеїнів у гомогенаті печінки щурів різної статі із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки та при корегуючому впливі інозитулу, ммоль/г білка ($M \pm \sigma$, $n = 12$)

Table 2. Changes in the content of oxidative modified proteins in the liver homogenate of different sexes rats with metabolic associated steatotic liver disease and under the corrective effect of inositol, mmol/g of protein ($M \pm \sigma$, $n = 12$)

Група тварин / Group of animals	Окисно-модифіковані протеїни Oxidative modified proteins	
	ОМП ₃₇₀ / OMP ₃₇₀	ОМП ₄₃₀ / OMP ₄₃₀
Самці / Males		
1. Контроль / Control	0,332 $\pm$ 0,037	0,298 $\pm$ 0,002
2. Міо-інозитол / Myo-inositol	0,386 $\pm$ 0,004 *	0,395 $\pm$ 0,005 *
3. D-chiro-інозитол / D-chiro- inositol	0,329 $\pm$ 0,026 **	0,331 $\pm$ 0,024 ***
4. МАСХП 2 місяці / MASHD 2 monthes	1,528 $\pm$ 0,044 *	1,601 $\pm$ 0,047 *
5. МАСХП 2 місяці + Міо-інозитол / MASHD 2 monthes + Myo-inositol	0,755 $\pm$ 0,005 *#	0,768 $\pm$ 0,009 *#
6. МАСХП 2 місяці + D-chiro-інозитол / MASHD 2 monthes + D-chiro- inositol	0,740 $\pm$ 0,018 *#	0,747 $\pm$ 0,024 *#
7. МАСХП 4 місяці / MASHD 4 monthes	1,929 $\pm$ 0,021 *##	2,693 $\pm$ 0,032 *##
8. МАСХП 4 місяці + Міо-інозитол / MASHD 4 monthes + Myo-inositol	0,912 $\pm$ 0,055 *#**	0,786 $\pm$ 0,071 *#
9. МАСХП 4 місяці + D-chiro-інозитол / MASHD 4 monthes + D-chiro- inositol	0,725 $\pm$ 0,003 *#**	0,746 $\pm$ 0,007 *#
Самиці / Femals		
1. Контроль / Control	0,257 $\pm$ 0,005 *	0,269 $\pm$ 0,005 *
2. Міо-інозитол / Myo-inositol	0,335 $\pm$ 0,033 *.	0,295 $\pm$ 0,004 *.
3. D-chiro-інозитол / D-chiro- inositol	0,277 $\pm$ 0,007 *.,***	0,232 $\pm$ 0,023 *.,***
4. МАСХП 2 місяці / MASHD 2 monthes	0,935 $\pm$ 0,008 *.	0,977 $\pm$ 0,005 *.
5. МАСХП 2 місяці + Міо-інозитол / MASHD 2 monthes + Myo-inositol	0,712 $\pm$ 0,017 *.,#	0,604 $\pm$ 0,028 *.,#
6. МАСХП 2 місяці + D-chiro-інозитол / MASHD 2 monthes + D-chiro- inositol	0,712 $\pm$ 0,017 *.,#	0,604 $\pm$ 0,028 *.,#
7. МАСХП 4 місяці / MASHD 4 monthes	1,518 $\pm$ 0,023 *.,##	1,588 $\pm$ 0,036 *.,##
8. МАСХП 4 місяці + Міо-інозитол / MASHD 4 monthes + Myo-inositol	0,926 $\pm$ 0,060 *.,***	0,787 $\pm$ 0,065 *.,***
9. МАСХП 4 місяці + D-chiro-інозитол / MASHD 4 monthes + D-chiro- inositol	0,776 $\pm$ 0,002 *.,#.,***	0,734 $\pm$ 0,016 *.,#.,***

Примітки:

- * – статистично вірогідні відмінності із контролем;
- # – статистично вірогідні відмінності з стеатогепатозу відповідного терміну споживання фруктози;
- * – статистично вірогідні відмінності відносно самців відповідної групи;
- ** – статистично вірогідні відмінності між групами 2-3, 5-6, 5-8, 8-9;
- *** – статистично вірогідні відмінності між групами 6-9;
- # # – статистично вірогідні відмінності відносно групи, яка вживала фруктозу 2 місяці.

Notes:

- * – statistically probable differences with the control;
- # – statistically probable differences from steatohepatosis of the corresponding period of fructose consumption;
- * – statistically probable differences relative to males of the corresponding group;
- ** – statistically probable differences between groups 2-3, 5-6, 5-8, 8-9;
- *** – statistically significant differences between groups 6-9;
- # # – statistically significant differences relative to the group that consumed fructose for 2 months.

У 5-й групі щурів, порівняно з 4-ю, бачимо зменшення ОМП. У самців ОМП₃₇₀ знизилися на 50,6% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 52,0% ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, на 23,8% ($p < 0,001$) і на 38,2% ($p < 0,001$). Порівняно з контролем, у самців залишалися ви-

In the 5th group of rats, compared to the 4th, we see a decrease in OMP. In males, OMP₃₇₀ decreased by 50.6% ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ – by 52.0% ($p < 0.001$), in females, respectively, by 23.8% ($p < 0.001$) and by 38.2% ($p < 0.001$). Compared to the control, OMP₃₇₀

щими ОМП₃₇₀ – у 2,3 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 2,6 рази ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, у 2,8 рази ($p < 0,001$) і у 2,2 рази ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, були більші на 5,7% ($p < 0,05$) ОМП₃₇₀ і на 21,3% ($p < 0,001$) – ОМП₄₃₀.

У 6-й групі тварин, порівняно з 4-ю, у самців ОМП₃₇₀ знизилися на 51,6% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 53,3% ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, на 23,8% ($p < 0,001$) і 38,2% ($p < 0,001$). Порівняно з контролем у самців залишалися вищими ОМП₃₇₀ у 2,2 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 2,5 рази ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, у 2,8 рази ($p < 0,001$) і у 2,2 рази ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з самицями, були тільки більші на 19,1% ($p < 0,001$) значення ОМП₄₃₀. Порівняно з показниками, отриманими після введення міо-інозиту, у самців і самиць не виявлено статистично достовірних змін ОМП.

У самців 7-ї групи, порівняно з 1-ю, ОМП₃₇₀ підвищилися у 5,8 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 9,0 разів ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, у 5,9 рази ($p < 0,001$) обидва показники. У самців відносно самиць були більші ОМП₃₇₀ на 21,3% ($p < 0,001$) і ОМП₄₃₀ – на 41,0% ($p < 0,001$). Порівняно з 4-ю групою, у самців ОМП₃₇₀ виявилися більш вищими на 26,2% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 68,2% ($p < 0,001$), а у самиць, відповідно, на 62,3% ($p < 0,001$) і на 62,5% ($p < 0,001$).

У самців 8-ї групи, порівняно з 7-ю, ОМП₃₇₀ знизилися на 52,7% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 70,8% ($p < 0,001$), у самиць – на 39,0% ($p < 0,001$) і на 50,4% ($p < 0,001$), відповідно. У самців 8-ї групи, порівняно з 1-ю, ОМП₃₇₀ зросли у 2,7 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 2,6 рази ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, у 3,6 рази ($p < 0,001$) і у 2,6 рази ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з самицями, достовірної різниці вмісту ОМП не було.

Порівняно з 4-ю групою тварин, у 8-й групі у самців ОМП₃₇₀ були більшими на 20,8% ($p < 0,001$), а у самиць ОМП₃₇₀ виявилися вищими на 30,1% ($p < 0,001$), а ОМП₄₃₀ – на 30,3% ($p < 0,001$).

У самців 9-ї групи, порівняно з 7-ю, ОМП₃₇₀ знизилися на 62,4% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 72,3% ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, на 48,9% ($p < 0,001$) і на 53,8% ($p < 0,001$). У самиць 9-ї групи, порівняно з 1-ю, були вищими ОМП₃₇₀ – у 2,2 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 2,5 рази ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, у 3,0 рази ($p < 0,001$) і у 2,7 рази ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з самицями, ОМП₃₇₀ виявилися більшими на 7,0% ($p < 0,01$). Порівняно з групою 8, у самців ОМП₃₇₀ були меншими на 20,5% ($p < 0,001$), а у самиць – на 16,2% ($p < 0,001$).

Порівняно з тваринами 6-ї групи, тільки у самиць виявилися більшими ОМП₃₇₀ на 9,0% ($p < 0,001$), а ОМП₄₃₀ – на 21,5% ($p < 0,001$).

Отже, пиття розчину фруктози замість питної води протягом 2 і 4 місяців спричинює розвиток карбонільного стресу у печінці тварин. Накопичення ОМП залежить від тривалості вживання фруктози та статі. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол, які вживали як з лікувальною, так і з профілактичною метою, викликали зменшення продуктів ОМП, але вони не досягали рівня контрольних тварин. Ефективнішим виявилось вживання інозитолів, але більше D-chiro-інозиту, у самиць, які споживали фруктозу 4 місяці.

У серці тварин 1-ї групи, у самців, порівняно з самицями, відмічено більші на 29,1% ($p < 0,001$)

ремінили вищими в самцях – у 2,3 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 2,6 рази ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, у 2,8 рази ($p < 0,001$) і у 2,2 рази ($p < 0,001$). Мали, порівняно з самицями, 5,7% ($p < 0,05$) вищий ОМП₃₇₀ і 21,3% ($p < 0,001$) вищий ОМП₄₃₀.

У 6-й групі тварин, порівняно з 4-ю, в самцях ОМП₃₇₀ знизився на 51,6% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 53,3% ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, на 23,8% ($p < 0,001$) і 38,2% ($p < 0,001$). Порівняно з контролем, ОМП₃₇₀ залишався вищим в самцях у 2,2 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ у 2,5 рази ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, у 2,8 рази ($p < 0,001$) і у 2,2 рази ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з самицями, були тільки вищими на 19,1% ($p < 0,001$) вищі значення ОМП₄₃₀. Порівняно з показниками, отриманими після введення міо-інозиту, не виявлено статистично значущих змін ОМП в самцях і самицях.

У самців 7-ї групи, порівняно з 1-ю, ОМП₃₇₀ збільшилися в 5,8 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – в 9,0 рази ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, в 5,9 рази ($p < 0,001$) обидва показники. Порівняно з самицями, самці мали вищий ОМП₃₇₀ на 21,3% ($p < 0,001$) і ОМП₄₃₀ на 41,0% ($p < 0,001$). Порівняно з 4-ю групою, в самців ОМП₃₇₀ були вищими на 26,2% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 68,2% ($p < 0,001$), а у самиць, відповідно, на 62,3% ($p < 0,001$) і на 62,5% ($p < 0,001$).

У самців 8-ї групи, порівняно з 7-ю, ОМП₃₇₀ знизився на 52,7% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 70,8% ($p < 0,001$), у самиць – на 39,0% ($p < 0,001$) і на 50,4% ($p < 0,001$), відповідно. У самців 8-ї групи, порівняно з 1-ю, ОМП₃₇₀ збільшилися в 2,7 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – в 2,6 рази ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, в 3,6 рази ($p < 0,001$) і в 2,6 рази ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з самицями, достовірної різниці вмісту ОМП не було.

Порівняно з 4-ю групою тварин, у 8-й групі в самців ОМП₃₇₀ були вищими на 20,8% ($p < 0,001$), а у самиць ОМП₃₇₀ були вищими на 30,1% ($p < 0,001$), а ОМП₄₃₀ – на 30,3% ($p < 0,001$).

У самців 9-ї групи, порівняно з 7-ю, ОМП₃₇₀ знизився на 62,4% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 72,3% ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, на 48,9% ($p < 0,001$) і на 53,8% ($p < 0,001$). У самиць 9-ї групи, порівняно з 1-ю, були вищими ОМП₃₇₀ – в 2,2 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – в 2,5 рази ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, в 3,0 рази ($p < 0,001$) і в 2,7 рази ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з самицями, ОМП₃₇₀ були вищими на 7,0% ($p < 0,01$). Порівняно з групою 8, в самців ОМП₃₇₀ були меншими на 20,5% ($p < 0,001$), а у самиць – на 16,2% ($p < 0,001$).

Порівняно з тваринами 6-ї групи, тільки у самиць були вищими ОМП₃₇₀ на 9,0% ($p < 0,001$), а ОМП₄₃₀ – на 21,5% ($p < 0,001$).

Отже, пиття розчину фруктози замість питної води протягом 2 і 4 місяців спричинює розвиток карбонільного стресу у печінці тварин. Накопичення ОМП залежить від тривалості вживання фруктози та статі. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол, які вживали як з лікувальною, так і з профілактичною метою, викликали зменшення продуктів ОМП, але вони не досягали рівня контрольних тварин. Ефективнішим виявилось вживання інозитолів, але більше D-chiro-інозиту, у самиць, які споживали фруктозу 4 місяці.

У серці тварин 1-ї групи, у самців, порівняно з самицями, відмічено більші на 29,1% ($p < 0,001$)

показники ОМП₃₇₀, і на 4,8% ($p < 0,05$) – ОМП₄₃₀ (таблиця 3).

In the heart of 1 group of animals, in males, compared to females, 29.1% ($p < 0.001$) higher values of ОМП₃₇₀ and 4.8% ($p < 0.05$) – ОМП₄₃₀ were noted (table 3).

Таблиця 3. Зміни вмісту окисно-модифікованих протеїнів у серці щурів різної статі із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки при корекції інозитолом, ммоль/г білка ($M \pm \sigma$, $n = 12$)
Table 3. Changes in the content of oxidatively modified proteins in the heart homogenate of different sexes rats with metabolic associated steatotic liver disease and under the corrective effect of inositol, mmol/g of protein ($M \pm \sigma$, $n=12$)

Група тварин / Group of animals	Окисно-модифіковані протеїни Oxidative modified proteins	
	ОМП ₃₇₀ / OMP ₃₇₀	ОМП ₄₃₀ / OMP ₄₃₀
Самці / Males		
1. Контроль / Control	0,319 ± 0,010	0,251 ± 0,007
2. Міо-інозитол / Myo-inositol	0,386 ± 0,003 *	0,342 ± 0,006 *
3. D-chiro-інозитол / D-chiro- inositol	0,347 ± 0,023 **	0,343 ± 0,028 *
4. МАСХП 2 місяці / MASHD 2 months	1,456 ± 0,021 *	1,471 ± 0,007 *
5. МАСХП 2 місяці + Міо-інозитол / MASHD 2 months + Myo-inositol	1,156 ± 0,021 *.#	1,106 ± 0,045 *.#
6. МАСХП 2 місяці + D-chiro-інозитол / MASHD 2 months + D-chiro- inositol	1,146 ± 0,029 *.#	1,109 ± 0,029 *.#
7. МАСХП 4 місяці / MASHD 4 months	1,847 ± 0,026 *.#	1,427 ± 0,148 *
8. МАСХП 4 місяці + Міо-інозитол / MASHD 4 months + Myo-inositol	0,750 ± 0,026 *.#,***	1,133 ± 0,023 *.#
9. МАСХП 4 місяці + D-chiro-інозитол / MASHD 4 months + D-chiro- inositol	0,744 ± 0,019 *.#,***	1,141 ± 0,018 *.#
Самиці / Femals		
1. Контроль / Control	0,226 ± 0,009 *	0,239 ± 0,007 *
2. Міо-інозитол / Myo-inositol	0,272 ± 0,007 *.	0,280 ± 0,009 *.
3. D-chiro-інозитол / D-chiro- inositol	0,245 ± 0,027 *	0,242 ± 0,027 ***
4. МАСХП 2 місяці / MASHD 2 months	1,378 ± 0,009 *.	1,357 ± 0,010 *.
5. МАСХП 2 місяці + Міо-інозитол / MASHD 2 months + Myo-inositol	1,142 ± 0,065 *.#	0,716 ± 0,005 *.#
6. МАСХП 2 місяці + D-chiro-інозитол / MASHD 2 months + D-chiro- inositol	1,262 ± 0,047 *.#,***	1,122 ± 0,041 *.#,***
7. МАСХП 4 місяці / MASHD 4 months	1,403 ± 0,023 *.	1,632 ± 0,061 *.#,***
8. МАСХП 4 місяці + Міо-інозитол / MASHD 4 months + Myo-inositol	0,771 ± 0,002 *.#,***	1,132 ± 0,018 *.#
9. МАСХП 4 місяці + D-chiro-інозитол / MASHD 4 months + D-chiro- inositol	0,758 ± 0,011 *.#,***	1,156 ± 0,035 *.#

Примітки:

- – статистично вірогідні відмінності із контролем;
- # – статистично вірогідні відмінності з стеатогепатозу відповідного терміну споживання фруктози;
- * – статистично вірогідні відмінності відносно самців відповідної групи;
- ** – статистично вірогідні відмінності між групами 2-3, 5-6, 5-8, 8-9;
- *** – статистично вірогідні відмінності між групами 6-9;
- # # – статистично вірогідні відмінності відносно групи, яка вживала фруктозу 2 місяці

Notes.

- – statistically probable differences with the control;
- # – statistically probable differences from steatohepatosis of the corresponding period of fructose consumption;
- * – statistically probable differences relative to males of the corresponding group;
- ** – statistically probable differences between groups 2-3, 5-6, 5-8, 8-9;
- *** – statistically significant differences between groups 6-9;
- # # – statistically significant differences relative to the group that consumed fructose for 2 months.

Міо-інозитол призвів у самців до зростання ОМП₃₇₀ на 21,0% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 36,2% ($p < 0,001$), у самиць – на 20,3% ($p < 0,001$) і на 17,1% ($p < 0,001$), відповідно. У самців, порівняно з самицями, були більшими ОМП₃₇₀ на 29,5% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 18,1% ($p < 0,001$).

D-chiro-інозитол призвів у самців до підвищення вмісту ОМП₃₇₀ на 8,8% ($p < 0,01$), ОМП₄₃₀ – на 36,6% ($p < 0,001$). D-chiro-інозитол не викликав змін ОМП у самиць. У самців, порівняно з самицями, відмічено більші на 29,4% ($p < 0,001$) ОМП₃₇₀ і на 29,4% ($p < 0,001$) – ОМП₄₃₀. Порівняно з показниками, отриманими після введення міо-інозитолу, у самців були

Myo-inositol led to an increase in ОМП₃₇₀ in males by 21.0% ($p < 0.001$), ОМП₄₃₀ – by 36.2% ($p < 0.001$), in females – by 20.3% ($p < 0.001$) and by 17.1% ($p < 0.001$), respectively. In males, compared to females, ОМП₃₇₀ was greater by 29.5% ($p < 0.001$), ОМП₄₃₀ – by 18.1% ($p < 0.001$).

D-chiro-inositol led to an increase in the content of ОМП₃₇₀ by 8.8% ($p < 0.01$), ОМП₄₃₀ – by 36.6% ($p < 0.001$) in males. D-chiro-inositol did not cause changes in ОМП in females. In males, compared to females, 29.4% ($p < 0.001$) ОМП₃₇₀ and 29.4% ($p < 0.001$) higher ОМП₄₃₀ were noted. Compared to the indicators obtained after the introduction of myo-

меншими на 10,1% ($p < 0,001$) ОМП₃₇₀, у самиць були меншими на 13,6% ($p < 0,001$) ОМП₄₃₀.

Моделювання МАСХП навіть через 2 місяці після припинення споживання фруктози, спричинило підвищення ОМП. У самців 4-ї групи, порівняно з 1-ю, ОМП₃₇₀ зросло у 4,6 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 5,9 рази ($p < 0,001$); у самиць, відповідно, у 6,1 рази ($p < 0,001$) і у 5,7 рази ($p < 0,01$). У самців відносно самиць, були більші на 5,4% ($p < 0,01$) значення ОМП₃₇₀ і на 7,7% ($p < 0,01$) – ОМП₄₃₀.

У самців 5-ї групи, порівняно з 4-ю, міо-інозитол, викликав зменшення вмісту ОМП₃₇₀ на 20,6% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 24,8% ($p < 0,001$). Порівняно з 1-ю групою, залишалися вищими ОМП₃₇₀ – у 3,6 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 4,4 рази ($p < 0,001$). У самиць 5-ї групи, порівняно з 4-ю, вміст ОМП₃₇₀ знизився на 17,1% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 47,2% ($p < 0,001$). Порівняно з контролем у самиць також були вищими ОМП₃₇₀ у 5,0 разів ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 3,0 рази ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, відмічено тільки більші на 35,3% ($p < 0,001$) ОМП₄₃₀.

У самців 6-ї групи, порівняно з 4-ю, ОМП₃₇₀ знизилися на 21,3% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 24,6% ($p < 0,001$). Порівняно з 1-ї групою, ОМП₃₇₀ також залишалися вищими у 3,6 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 4,4 рази ($p < 0,001$). У самиць вміст ОМП₃₇₀, порівняно з 4-ю групою, зменшився на 8,4% ($p < 0,01$), ОМП₄₃₀ – на 17,3% ($p < 0,001$). Порівняно з контролем у самиць також були більшими ОМП₃₇₀ – у 5,6 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 4,7 рази ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з самцями, відмічено тільки вищі на 10,1% ($p < 0,001$) ОМП₃₇₀. Порівняно з показниками тварин 5-ї групи, у самців 6-ї групи не виявлено статистично достовірних змін досліджуваних показників, а у самиць були вищими значення ОМП₃₇₀ на 10,5% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 56,7% ($p < 0,001$).

У самців 7-ї групи, порівняно з 1-ю, ОМП₃₇₀ підвищилися у 5,8 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 5,7 рази ($p < 0,001$), у самиць ОМП₃₇₀ зросло у 6,2 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 6,8 рази ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, були більші показники ОМП₃₇₀ на 24,0% ($p < 0,001$), але менші ОМП₄₃₀ – на 14,4% ($p < 0,001$).

Порівняно з 4-ю групою, у самців 7-ї групи ОМП₃₇₀ виявилися більшими на 26,8% ($p < 0,001$), а у самиць – ОМП₄₃₀ на 20,3% ($p < 0,001$).

У 8-ї групі самців, порівняно з 7-ю, ОМП₃₇₀ зменшилися на 59,4% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 25,9% ($p < 0,001$). Порівняно з контролем залишалися вищими ОМП₃₇₀ – у 4,8 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 5,7 рази ($p < 0,001$). У самиць 8-ї групи, порівняно з 7-ю, ОМП₃₇₀ знизилися на 45,0% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 30,6% ($p < 0,001$). Порівняно з контролем у самиць залишалися вищими ОМП₃₇₀ – у 3,4 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 4,7 рази ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, достовірної різниці показників не виявлено.

Порівняно з 4-ю групою у самців ОМП₃₇₀ були меншими на 27,9% ($p < 0,001$), а у самиць – на 32,5% ($p < 0,001$), але ОМП₄₃₀ у самиць були більшими на 58,1% ($p < 0,001$).

У самців 9-ї групи, порівняно з 7-ю, ОМП₃₇₀ знизилися на 59,7% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 20,0% ($p < 0,001$). Порівняно з 1-ю групою, залишалися

inositol, males had 10.1% ($p < 0.001$) lower OMP₃₇₀, females had 13.6% ($p < 0.001$) lower OMP₄₃₀.

The simulation of MASHD even 2 months after the cessation of fructose consumption caused an increase in OMP. In males of group 4, compared to group 1, OMP₃₇₀ increased by 4.6 times ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ – by 5.9 times ($p < 0.001$); in females, respectively, 6.1 times ($p < 0.001$) and 5.7 times ($p < 0.01$). The values of OMP₃₇₀ and OMP₄₃₀ were higher by 5.4% ($p < 0.01$) and by 7.7% ($p < 0.01$) in males compared to females.

In males of group 5, compared to group 4, myo-inositol caused a decrease in the content of OMP₃₇₀ by 20.6% ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ by 24.8% ($p < 0.001$). Compared to group 1, OMP₃₇₀ remained higher – 3.6 times ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ – 4.4 times ($p < 0.001$). In females of group 5, compared to group 4, the content of OMP₃₇₀ decreased by 17.1% ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ – by 47.2% ($p < 0.001$). Compared to the control, females also had higher OMP₃₇₀ by 5.0 times ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ by 3.0 times ($p < 0.001$). In males, compared to females, only 35.3% ($p < 0.001$) higher OMP₄₃₀ was noted.

In males of group 6, compared to group 4, OMP₃₇₀ decreased by 21.3% ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ – by 24.6% ($p < 0.001$). Compared to group 1, OMP₃₇₀ also remained higher by 3.6 times ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ by 4.4 times ($p < 0.001$). In females, the content of OMP₃₇₀, compared to group 4, decreased by 8.4% ($p < 0.01$), OMP₄₃₀ – by 17.3% ($p < 0.001$). Compared to the control, females also had higher OMP₃₇₀ – 5.6 times ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ – 4.7 times ($p < 0.001$). In females, compared to males, only 10.1% ($p < 0.001$) higher OMP₃₇₀ was noted. Compared with the indicators of animals of group 5, in males of group 6 no statistically significant changes in the studied indicators were found, and in females, the values of OMP₃₇₀ were higher by 10.5% ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ – by 56.7% ($p < 0.001$).

In males of group 7, compared to group 1, OMP₃₇₀ increased by 5.8 times ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ – by 5.7 times ($p < 0.001$), in females OMP₃₇₀ increased by 6.2 times ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ – 6.8 times ($p < 0.001$). Compared to females, males had higher OMP₃₇₀ values by 24.0% ($p < 0.001$), but lower OMP₄₃₀ values by 14.4% ($p < 0.001$).

Compared to group 4, in males of group 7 OMP₃₇₀ was higher by 26.8% ($p < 0.001$), and in females, OMP₄₃₀ was higher by 20.3% ($p < 0.001$).

In the 8th group of males, compared to the 7th, OMP₃₇₀ decreased by 59.4% ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ – by 25.9% ($p < 0.001$). Compared to the control, OMP₃₇₀ remained higher – 4.8 times ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ – 5.7 times ($p < 0.001$). In females of group 8, compared to group 7, OMP₃₇₀ decreased by 45.0% ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ – by 30.6% ($p < 0.001$). Compared to the control, OMP₃₇₀ remained higher in females – 3.4 times ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ – 4.7 times ($p < 0.001$). In males, compared to females, no significant difference in indicators was found.

Compared to group 4, male OMP₃₇₀ were lower by 27.9% ($p < 0.001$) and females by 32.5% ($p < 0.001$), but female OMP₄₃₀ were higher by 58.1% ($p < 0.001$).

In males of group 9, compared to group 7, OMP₃₇₀ decreased by 59.7% ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ – by 20.0% ($p < 0.001$). Compared to group 1, OMP₃₇₀ remained higher – 2.3 times ($p < 0.001$), OMP₄₃₀ – 4.5 times

вищими ОМП₃₇₀ – у 2,3 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 4,5 рази ($p < 0,001$). У самиць 9-ї групи, порівняно з 7-ю, відмічено зниження ОМП₃₇₀ на 46,0% ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 29,2% ($p < 0,001$). Порівняно з контролем, у самиць залишалися вищими ОМП₃₇₀ у 3,3 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 4,8 рази ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, не було різниці у досліджуваних показниках. Порівняно з даними 8-ї групи, у самців і у самиць не виявлено статистично достовірних змін ОМП. Порівняно з тваринами 6-ї групи, у самців ОМП₃₇₀ були меншими на 35,1% ($p < 0,001$), у самиць – на 39,9% ($p < 0,001$).

Отже, пиття розчину фруктози замість питної води протягом 2 і 4 місяців спричинює розвиток карбонільного стресу у серці щурів. Накопичення ОМП залежить від тривалості вживання фруктози та статі. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол, які вживали як з лікувальною, так і з профілактичною метою, викликали зменшення продуктів ОМП, але вони не досягали рівня контрольних тварин. Ефективнішим було вживання інозитолів при МАСХП з профілактичною метою.

Фруктоза має значний пошкоджуючий ефект на печінку, що пов'язано з меншим екскурсом інсуліну, недостатньою активацією ліпопротеїнази жирової тканини, порушенням кліренсу триацилгліцерину. У літературі є дані, що чоловіки, незалежно від віку та індексу маси тіла, мають значний постпрандіальний *de novo* ліпогенез печінки та більш чутливі до споживання фруктози, порівняно з жінками. У результаті, неалкогольна жирова хвороба печінки частіше зустрічається у чоловіків європейської раси. Але у цій же статті є результати, що жінки сприйнятливіші до споживання фруктози з глюкозою, ніж чоловіки, що суперечить висновкам інших авторів [17, 18]. У наших досліджах у самців відбувається більше накопичення ОМП, що вказує на вагоміше пошкодження печінки і серця при вживанні глюкози протягом 2 і 4 місяців.

Інозитолі розглядають як вторинні месенджери інсуліну. Вони мають інсуліно-міметичні ефекти, що доведено в експерименті [19]. Очевидно, у досліджуваних нами щурів відмічається розвиток інсулінорезистентності, тому що інозитолі значно зменшують накопичення ОМП у печінці і серці щурів.

Дивним є той факт, що сильніший ефект від вживання інозитолів проявляється після чотирьох, а не двомісячного пиття розчину фруктози. Можливо, виявлені порушення, зумовлені МАСХП, при продовженні вживання фруктози, є більшими, і саме вони корегуються інозитолом. Очевидно, спостерігається загострення патологічного процесу, а припинення вживання фруктози зупиняє його. Останнє потребує подальшого дослідження.

($p < 0,001$). In females of group 9, compared to group 7, a decrease in OMP₃₇₀ by 46.0% ($p < 0,001$), OMP₄₃₀ – by 29.2% ($p < 0,001$) was noted. Compared to the control, females remained 3.3 times higher OMP₃₇₀ ($p < 0,001$), 4.8 times higher OMP₄₃₀ ($p < 0,001$). Males, compared to females, had no difference in the studied parameters. Compared with the data of the 8th group, no statistically significant changes in OMP were found in males and females. Compared with the animals of group 6, OMP₃₇₀ in males were lower by 35.1% ($p < 0,001$), in females by 39.9% ($p < 0,001$).

Therefore, drinking a fructose solution instead of drinking water for 2 and 4 months causes the development of carbonyl stress in the heart of rats. The accumulation of OMP depends on the duration of fructose consumption and sex of animals. Myo-inositol and D-chiro-inositol, which were used for both therapeutic and prophylactic purposes, caused a decrease in OMP products, but they did not reach the level of control animals. The use of inositols for the development of MASLD with a preventive purpose turned out to be more effective.

Fructose has a significant damaging effect on the liver, which is associated with a smaller excursion of insulin, insufficient activation of lipoprotein lipase of adipose tissue, impaired clearance of triacylglycerol. There is evidence in the literature that men, regardless of age and body mass index, have greater postprandial *de novo* hepatic lipogenesis and are more sensitive to fructose intake than women. As a result, non-alcoholic fatty liver disease is more common in men of European race. But in the same article there are results that women are more susceptible to consuming more fructose with glucose than men, which contradicts the conclusions of other authors [17, 18]. In our experiments, there is a greater accumulation of omp in males, indicating more damage in both the liver and the heart when consuming glucose for 2 and 4 months.

Inositols are considered as second messengers of insulin. they have insulin-mimetic effects, which was proven in the experiment [19]. Obviously, the development of insulin resistance is noted in the rats studied by us, because inositols significantly reduce the accumulation of omp in the liver and heart of rats.

What is surprising is the fact that the greater effect of using inositols is manifested when the fructose solution is continued, not stopped. It is possible that with MASHD, with continued use of fructose, greater disturbances occur, which are precisely corrected by inositol. Obviously, there is an aggravation of the pathological process, and when fructose consumption is stopped, there is no such condition. The latter needs further research.

ВИСНОВКИ

У печінці та серці щурів, які вживали протягом 2 і 4 місяців 20% розчин фруктози, зростає вміст окисно-модифікованих протеїнів. Зміни вмісту окисно-модифікованих протеїнів у печінці самців і самиць щурів нарастають із тривалістю вживання фруктози. У серці самців при довшому питті фруктози зростають ОМП₃₇₀, а у самиць – ОМП₄₃₀.

CONCLUSIONS

The content of oxidative modified proteins increases in the liver and heart of rats that consumed 20% fructose solution for 2 and 4 months. Changes in the content of oxidative modified proteins in the liver of male and female rats increase with the duration of fructose consumption. In the heart of males, when drinking fructose for a long time, OMP₃₇₀ increases, and in females – OMP₄₃₀.

Інозитолі не доцільно застосовувати у здорових тварин, оскільки вони спричиняють збільшення окисно-модифікованих протеїнів. При метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки інозитолі зменшують шкідливий вплив тривалого споживання фруктози на печінку і серце щурів, причому більше виражений ефект відмічено у тварин, яким продовжували давати фруктозу. Тільки при тривалому вживанні фруктози D-chiro-інозитол, порівняно з mio-інозитолом, має кращий ефект щодо зменшення ОМП₃₇₀.

Inositols should not be used in healthy animals, as they cause an increase in oxidative modified proteins. In metabolically associated steatotic liver disease, inositols reduce the harmful effects of long-term fructose consumption on the liver and heart of rats, and the effect was more pronounced in animals that continued to receive fructose. Only with long-term use of fructose, D-chiro-inositol, compared to myo-inositol, had a more pronounced effect on reducing OMP₃₇₀.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

- Li W., Yu L. Role and therapeutic perspectives of extracellular vesicles derived from liver and adipose tissue in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Artificial Cells Nanomedicine and Biotechnology*. 2024. № 52(1). P. 355–369. DOI: <https://doi.org/10.1080/21691401.2024.2360008>
- Genazzani A.D., Battipaglia C., Rusce L., Prampolini G. et al. Alpha lipoic acid administration improved both peripheral sensitivity to insulin and liver clearance of insulin reducing potential risk of diabetes and nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese PCOS patients. *Gynecological Endocrinology*. 2024. № 40(1). 2341701 p. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2024.2341701>
- Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., Francque S.M. et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023. № 78(6). P. 1966–1986. DOI: <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000520>
- Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (Nash): a systematic review. *Hepatology*. 2023. № 77(4). P. 1335–1347. DOI: <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000004>
- Parthasarathy G., Revelo X., Malhi H. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: an overview. *Hepatology Communications*. 2020. № 4(4). P. 478–492. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep4.1479>
- Geng Y., Faber K. N., De Meijer V. E., Blokzijl H., Moshage H. How does hepatic lipid accumulation lead to lipotoxicity in non-Alcoholic fatty liver disease? *Hepatology International*. 2021. № 15(1). P. 21–35. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10121-2>
- Henry L., Paik J., Younossi Z.M. Review article: the epidemiologic burden of non-alcoholic fatty liver disease across the world. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2022. № 56(6). P. 942–956. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.17158>
- Wang J., Jiang Y., Jin L. et al. Alantolactone attenuates high-fat diet-induced inflammation and oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition and Diabetes*. 2024. № 14(1). 41 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41387-024-00300-7>
- Rostami S., Arefhosseini S., Tutunchi H., Khoshbaten M., Ebrahimi-Mameghani M. Does myo-inositol supplementation influence oxidative stress biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease? *Food Science and Nutrition*. 2023. № 12(2). P. 1279–1289. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.3842>
- Xu Y., Gong Y., Li S., Zhou Y. et al. Inositol Inclusion Affects Growth, Body Composition, Antioxidant Performance, and Lipid Metabolism of Largemouth Bass (*Micropterus salmoides*). *Aquaculture nutrition*. 2024. № 2024. 9944159 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2024/9944159>
- Albalawi S.S., Aljabri A., Alshibani M., Al-Gayyar M.M. The involvement of calcium channels in the endoplasmic reticulum membrane in nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Cureus*. 2023. № 15(11). e49150 p. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.49150>
- Gao W., Wang Y., Liu S., Li G. et al. Inositol-requiring enzyme 1alpha and c-Jun N-terminal kinase axis activation contributes to intracellular lipid accumulation in calf hepatocytes. *Journal of dairy science*. 2024. № 107(5). P. 3127–3139. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2022-23189>
- Rostami S., Arefhosseini S., Tutunchi H., Khoshbaten M. et al. Does myo-inositol supplementation influence oxidative stress biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease? *Food science & nutrition*. 2023. № 12(2). P. 1279–1289. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.3842>
- Костюк О.А., Денефіль О.В., Головата Т.К. Зміни біохімічних показників у крові високо- та низькоемоційних щурів при етаноловому гепатозі. *Медична та клінічна хімія*. 2018. № 20(3). С. 125–132. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681x.2018.v0.i3.9578>
- Li W., Yu L. Role and therapeutic perspectives of extracellular vesicles derived from liver and adipose tissue in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Artificial Cells Nanomedicine and Biotechnology*. 2024;52(1):355–69. DOI: <https://doi.org/10.1080/21691401.2024.2360008>
- Genazzani AD, Battipaglia C, Rusce L, Prampolini G et al. Alpha lipoic acid administration improved both peripheral sensitivity to insulin and liver clearance of insulin reducing potential risk of diabetes and nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese PCOS patients. *Gynecological Endocrinology*. 2024;40(1):2341701. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2024.2341701>
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966–86. DOI: <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000520>
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (Nash): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–47. DOI: <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000004>
- Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: an overview. *Hepatology Communications*. 2020;4(4):478–92. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep4.1479>
- Geng Y, Faber KN, De Meijer VE, Blokzijl H, Moshage H. How does hepatic lipid accumulation lead to lipotoxicity in non-Alcoholic fatty liver disease? *Hepatology International*. 2021;15(1):21–35. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10121-2>
- Henry L, Paik J, Younossi ZM. Review article: the epidemiologic burden of non-alcoholic fatty liver disease across the world. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2022;56(6):942–56. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.17158>
- Wang J, Jiang Y, Jin L et al. Alantolactone attenuates high-fat diet-induced inflammation and oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition and Diabetes*. 2024;14(1):41. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41387-024-00300-7>
- Rostami S, Arefhosseini S, Tutunchi H, Khoshbaten M, Ebrahimi-Mameghani M. Does myo-inositol supplementation influence oxidative stress biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease? *Food Science and Nutrition*. 2023;12(2):1279–89. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.3842>
- Xu Y, Gong Y, Li S, Zhou Y et al. Inositol Inclusion Affects Growth, Body Composition, Antioxidant Performance, and Lipid Metabolism of Largemouth Bass (*Micropterus salmoides*). *Aquaculture nutrition*. 2024;2024:9944159. DOI: <https://doi.org/10.1155/2024/9944159>
- Albalawi SS, Aljabri A, Alshibani M, Al-Gayyar MM. The involvement of calcium channels in the endoplasmic reticulum membrane in nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Cureus*. 2023;15(11):e49150. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.49150>
- Gao W, Wang Y, Liu S, Li G et al. Inositol-requiring enzyme 1alpha and c-Jun N-terminal kinase axis activation contributes to intracellular lipid accumulation in calf hepatocytes. *Journal of dairy science*. 2024;107(5):3127–39. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2022-23189>
- Rostami S, Arefhosseini S, Tutunchi H, Khoshbaten M et al. Does myo-inositol supplementation influence oxidative stress biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease? *Food science & nutrition*. 2023;12(2):1279–89. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.3842>
- Kostyuk OA, Deneffil OV, Holovata TK. Changes in biochemical parameters in the blood of high- and low-emotional rats with ethanol hepatosis. *Medical and clinical chemistry*. 2015;20(3):125–32. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681x.2018.v0.i3.9578>

15. Bevilacqua A., Dragotto J., Giuliani A., Bizzarri M., Bevilacqua A. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. *Journal of Cellular Physiology*. 2019. № 234. P. 9387–9398. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.27623>
16. Влізло В.В., Федорук Р.С., Ратич І.Б. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник. Львів: СПОЛОМ., 2012. 764 с.
17. Chong M.F., Fielding B.A., Frayn K.N. Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007. № 85. P. 1511–1520. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.6.1511>
18. Bhat S.F., Pinney S.E., Kennedy K.M., McCourt C.R. et al. Exposure to high fructose corn syrup during adolescence in the mouse alters hepatic metabolism and the microbiome in a sex-specific manner. *Journal of Physiology*. 2021. № 599(5). P. 1487–1511. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP280034>
19. Croze M.L., Soulage C.O. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*. 2013. № 95(10). P. 1811–1827. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.05.011>
15. Bevilacqua A., Dragotto J., Giuliani A., Bizzarri M., Bevilacqua A. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234:9387–98. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.27623>
16. Vlizlo VV, Fedoruk RS, Ratych IB. Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine: a handbook. Lviv: SPOLOM, 2012;764. (In Ukrainian).
17. Chong MF, Fielding BA, Frayn KN. Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;85:1511–20. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.6.1511>
18. Bhat SF, Pinney SE, Kennedy KM, McCourt CR et al. Exposure to high fructose corn syrup during adolescence in the mouse alters hepatic metabolism and the microbiome in a sex-specific manner. *Journal of Physiology*. 2021;599(5):1487–1511. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP280034>
19. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*. 2013;95(10):1811–27. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.05.011>

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень стосуються порівняльної патофізіологічної оцінки розвитку оксидативного стресу у печінці та серці щурів різної статі із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки.

Prospects for further research

Prospects for further research relate to the comparative pathophysiological assessment of the development of oxidative stress in the liver and heart of rats of different sexes with metabolic associated steatotic liver disease.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи.

Conflict of interest

The authors of the manuscript declare that they have no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України «Патогенетичні особливості системних та органних порушень за дії надзвичайних факторів на організм», номер державної реєстрації 0121U100071, прикладна, термін виконання: січень 2021–2023 рр., керівник – завідувач кафедри екстреної та симуляційної медицини, доктор медичних наук, професор А.А. Гудима.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine. The article is a fragment of the comprehensive research work of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Pathogenetic features of systemic and organ disorders due to the action of extraordinary factors on the body» (state registration number 0121U100071), applied, deadline: January 2021 December 2023, scientific supervisor – head of the Emergency and Simulation Medicine Department, doctor of medical sciences, professor A.A. Hudyma.

Подяка

Автори висловлюють щире подяку співробітникам Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, які були задіяні у виконанні роботи.

Acknowledgments

The authors express their sincere gratitude to the employees of the Central Research Laboratory of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, who were involved in the work.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Сопель Олеся Вікторівна – здобувач наукового ступеня доктор філософії, аспірант кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України; майдан Волі, буд. 1, м. Тернопіль, Україна, 46001;

e-mail: sopely_ovik@tdmu.edu.ua

моб.: +38 (098) 981-27-26

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, проведення експериментальних досліджень, аналіз даних, які стосуються печінки та їх статистична обробка, написання тексту статті, формулювання висновків.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sopel Olesya Viktorivna – recipient of the Doctor of Philosophy degree, postgraduate student of the Department of Pathological Physiology of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 1 Voli Sq., Ternopil, Ukraine, 46001;

e-mail: sopely_ovik@tdmu.edu.ua

tel: +38 (098) 981-27-26

Author's contribution: the selection of literary sources according to the topic of the work, participation in experimental research, data analysis related to the liver and interpretation, writing the article, formulating conclusions.

Левчук Оксана Олександрівна – здобувач наукового ступеня доктор філософії, аспірант кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України; майдан Волі, буд. 1, м. Тернопіль, Україна, 46001;

e-mail: boliukh_oo@tdmu.edu.ua

моб.: +38 (067) 354-59-90

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних, які стосуються серця, та їх статистична обробка; написання тексту статті, формулювання висновків.

Денефіль Ольга Володимирівна – доктор медичних наук, завідувачка кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України; майдан Волі, буд. 1, м. Тернопіль, Україна, 46001;

e-mail: denefil@tdmu.edu.ua

моб.: +38 (097) 853-69-18

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, формулювання мети роботи, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Levchuk Oksana Oleksandrivna – recipient of the Doctor of Philosophy degree, postgraduate student of the Department of Pathological Physiology of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 1 Voli Sq., Ternopil, Ukraine, 46001;

e-mail: boliukh_oo@tdmu.edu.ua

tel: +38 (067) 354-59-90

Author's contribution: the selection of literary sources according to the topic of the work, participation in experimental research, data analysis related to the heart and interpretation, writing the article, formulating conclusions.

Denefil Olha Volodymyrivna – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pathological Physiology of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 1 Voli Sq., Ternopil, Ukraine, 46001;

e-mail: denefil@tdmu.edu.ua

tel: +38 (097) 853-69-18

Author's contribution: research concept and design, formulation of the purpose of the work, critical revision of the article, final approval of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
05.03.2024

Отримано після рецензування
Received after review
19.04.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
20.06.2024

Опубліковано
Published
28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-06>
УДК: 616.12-02-073:615.217.22+615.361.12.015.21.086.13



Ультразвукове дослідження серця щурів після експериментального ураження епінефрином та застосування ксеноекстракту серця

Чиж М.О.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>, e-mail: n.chizh@ukr.net
Бєлочкіна І.В.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0090-2971>, e-mail: ibelochkina@ukr.net
Глоба В.Ю.¹, <https://orcid.org/0000-0002-1045-0756>, e-mail: globa.1978@gmail.com
Слета І.В.¹, <https://orcid.org/0000-0003-2072-5861>, e-mail: isleta@ukr.net
Михайлова І.П.¹, <https://orcid.org/0000-0002-7829-0058>, e-mail: irene.mikhailova@gmail.com
Гладких Ф.В.^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

¹Інститут проблем кріобіології і кріомедицини

Національної академії наук України, Харків, Україна

²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва

Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

³Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Ultrasound examination of rat hearts after experimental epinephrine-induced damage and the application of heart xenoextract

Chyzh M.O.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>, e-mail: n.chizh@ukr.net
Belochkina I.V.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0090-2971>, e-mail: ibelochkina@ukr.net
Globo V.Yu.¹, <https://orcid.org/0000-0002-1045-0756>, e-mail: globa.1978@gmail.com
Sleta I.V.¹, <https://orcid.org/0000-0003-2072-5861>, e-mail: isleta@ukr.net
Mikhailova I.P.¹, <https://orcid.org/0000-0002-7829-0058>, e-mail: irene.mikhailova@gmail.com
Hladkykh F.V.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

¹Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine
of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

³V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

ультразвукове дослідження серця,
епінефринове ураження, фракція
викиду.

Для кореспонденції:

Чиж Микола Олексійович

Інститут проблем кріобіології і кріо-
медицини Національної академії наук
України, відділ експериментальної
кріомедицини;

вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків,
Україна, 61016;

e-mail: n.chizh@ukr.net

© Чиж М.О., Бєлочкіна І.В.,

Глоба В.Ю., Слета І.В.,

Михайлова І.П., Гладких Ф.В., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Визначення впливу симпат-адреналової системи на морфо-функціональний стан серця при гострому коронарному синдромі є актуальною задачею сьогодення. З іншого боку важливим завданням є вивчення динаміки змін функціональних процесів серця під впливом біологічно-активних речовин, як альтернативних препаратів лікування м'язової тканини серця з метою прискорення репаративної регенерації міокарда після епінефринового ураження.

Мета роботи – вивчення динаміки ультразвукографічних показників серця в умовах гострого експериментального ураження міокарда великими дозами адреналіну під впливом екстрактів кріоконсервованих фрагментів серця поросят.

Матеріали та методи. Дослідження було проведено на 35 безпорідних білих щурах, масою 380–410, г віком 15 місяців. Токсичне ураження міокарда моделювали шляхом підшкірного введення в міжлопаткову ділянку епінефрину гідротартрату у дозі 0,5 мг/100 г тварини. Екстракти серця поросят вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 50 мкг пептидів на 100 г маси тварини. Сонографічне дослідження серця проводили на ультразвуковому ехотомоскопі «Сономед 500» («Полі-Спектр», Україна) в В- і М-режимі з використанням лінійного датчика 7,5L38 з частотою 7,5МГц.

Результати та їх обговорення. У період розгорнутого запального процесу (7-ма доба) відбувалося порушення систолічної функції міокарда, пов'язане з об'ємним перенавантаженням, на це свідчило зростання кінцевого систолічного об'єму і, як наслідок, зниження фракції викиду в групі контролю на 16% від норми. Щоденне введення екстракту справляло позитивний інотропний

та хронотропний ефект, про що на 7-му добу спостереження свідчило перевищення показників ударного та хвилинного об'єму відносно групи контролю на 17,7 і 18,5% відповідно. Фракція викиду, як комплексний показник функціональної спроможності серця, у групі з введенням екстракту склала 59,5%, що статистично достовірно перевищувало відповідний показник нелікованих тварин. Введення екстракту сприяло більш повному відновленню об'ємно-швидкісних характеристик та показників скоротливої функції міокарда лівого шлуночка на 28-му добу після ураження епінефрином, в період завершення активного запального процесу та адаптації серцевого м'яза до нових умов гемодинаміки. Кінцевий систолічний та діастолічний об'єми, а також розрахункові показники систолічної функції лівого шлуночка – ударний та хвилинний об'єм, фракція викиду – на 28-му добу статистично вірогідно не відрізнялися від відповідних показників інтактних тварин.

Висновки. Встановлено, що введення екстракту серця поросят чинить позитивний інотропний і хронотропний ефект на 7-му добу, і сприяє більш повному відновленню об'ємно-швидкісних характеристик міокарда лівого шлуночка на 28-му добу після ураження епінефрином.

Для цитування:

Чиж М.О., Белочкіна І.В., Глоба В.Ю., Слета І.В., Михайлова І.П., Гладких Ф.В. Ультразвукове дослідження серця щурів після експериментального ураження епінефрином та застосування ксеноекстракту серця. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2024. Т. 32. № 2(49). С. 185–197. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-06>

Key words:

ultrasound examination of the heart, epinephrine-induced damage, ejection fraction.

For correspondence:

Chyzh Mykola Oleksiiovych
Institute for Problems of Cryobiology
and Cryomedicine of the National
Academy of Sciences of Ukraine;
department experimental of cryomedicine;
23 Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine,
61016;
e-mail: n.chyzh@ukr.net

© Chyzh M.O., Belochkina I.V.,
Globa V.Yu., Sleta I.V.,
Mikhailova I.P., Hladkykh F.V., 2024

ABSTRACT

Background. Determining the impact of the sympatho-adrenal system on the morpho-functional state of the heart in acute coronary syndrome is a relevant task today. On the other hand, an important objective is to study the dynamics of changes in the heart's functional processes under the influence of biologically active substances as alternative treatments for heart muscle tissue, aiming to accelerate reparative regeneration of the myocardium after epinephrine-induced damage.

Purpose – the study focuses on the dynamics of ultrasound indicators of the heart under conditions of acute experimental myocardial damage induced by high doses of adrenaline, influenced by extracts from cryopreserved heart fragments of piglets.

Materials and Methods. The study was conducted on 35 outbred white rats, weighing 380–410 g and aged 15 months. Toxic myocardial damage was modeled by subcutaneously injecting epinephrine hydrotartrate in the interscapular region at a dose of 0.5 mg/100 g of body weight. Piglet heart extracts were administered intraperitoneally at a dose of 50 µg of peptides per 100 g of body weight. Sonographic examination of the heart was performed using a «Sonomed 500» ultrasound echotomoscope («Poly-Spectrum», Ukraine) in B- and M-modes with a linear transducer 7.5L38 operating at a frequency of 7.5 MHz.

Results. During the period of a fully developed inflammatory process (day 7), there was a disruption of systolic myocardial function associated with volume overload, as evidenced by an increase in end-systolic volume and, consequently, a 16% decrease in ejection fraction in the control group from the norm. Daily administration of the extract had a positive inotropic and chronotropic effect, as indicated on day 7 by a 17.7 and 18.5% increase in stroke volume and cardiac output, respectively, compared to the control group. The ejection fraction, as a comprehensive indicator of the heart's functional capacity, was 59.5% in the group receiving the extract, which was statistically significantly higher than the corresponding indicator in untreated animals.

The administration of the extract facilitated a more complete recovery of volume-speed characteristics and indicators of left ventricular myocardial contractile function by day 28 after epinephrine-induced damage, during the period of the resolution of the active inflammatory process and adaptation of the heart muscle to new hemodynamic conditions. The end-systolic and end-diastolic volumes, as well as calculated indicators of left ventricular systolic function – stroke volume, cardiac output, and ejection fraction – on day 28 did not statistically differ from the corresponding indicators in intact animals.

Conclusions. It was established that the administration of piglet heart extract exerts a positive inotropic and chronotropic effect on day 7 and promotes a more complete recovery of the volume-speed characteristics of the left ventricular myocardium by day 28 after epinephrine-induced damage.

For citation:

Chyzh MO, Belochkina IV, Globa VYu, Sleta IV, Mikhailova IP, Hladkykh FV. Ultrasound examination of rat hearts after experimental epinephrine-induced damage and the application of heart xenoextract. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2024;32(2(49)):185–197. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-06>

ВСТУП

INTRODUCTION

На сьогодні серцево-судинні захворювання – основна причина смертності у всьому світі. Клініко-статистичні дослідження щорічно підтверджують динаміку зростання і домінування серцево-судинних хвороб у структурі загальної захворюваності. Серед захворювань серцево-судинної системи провідну роль в показнику смертності відіграє ускладнення ішемічної хвороби серця – інфаркт міокарда.

Сучасний стан життя, а саме його бурхливий ритм та прискорений темп, а також повсякденна афективна напруженість і необхідність безперервного контролю над зовнішніми проявами своїх емоцій призводить до появи стресу, і як наслідок, виснажує захисні можливості організму. Саме стрес є важливим пусковим механізмом активації симпато-адреналової системи та розвитку ішемічних та гіпоксичних змін міокарда, які пов'язані безпосередньо із багатьма ефектами катехоламінів [1].

Катехоламіни є важливими нейротрансмітерами, що беруть участь у регуляції функцій серцево-судинної системи. Підвищення рівня катехоламінів в циркуляції крові є стандартною реакцією організму в ситуації розвитку вираженої біологічної негативної реакції. При фізіологічних (помірних) концентраціях адреналіну, що діє на кардіоміоцити шлуночків через β_2 -адренорецептори, гормон надає позитивну інотропну та хронотропну дію в результаті активації каскаду реакцій, що запускаються в ході конформації Gs мембранних білків. Як наслідок, адреналін збільшує швидкість кровотоку, в результаті збільшується доставка у м'язи кисню, а також глюкози та інших речовин, що служать джерелами енергії [2].

В той же час до кінця не з'ясована роль катехоламінів у патогенетичному ланцюгу процесів, які відбуваються при розвитку інфаркту міокарда. Дослідники приділяють велику увагу щодо з'ясування проблем патогенетичних механізмів виникнення вогнищевих уражень серця, пов'язаних з питаннями формування тромбів та реканалізації коронарних судин, а визначенню впливу симпатоадреналової системи на морфофункціональний стан серця присвячено недостатньо публікацій.

Активация симпатоадреналової системи характеризується збільшенням загального вмісту катехоламінів та зміною співвідношення норадреналін/адреналін. За даними Карнаух Е.В., при збільшенні концентрації адреналіну в тканинах міокарда до (0,1–0,27 мкг/г) розвиваються виражені кардіальні порушення за ішемічним типом, які наглядно реєструються на електрокардіограмі у вигляді «ішемічного» зубця Т [2, 3].

Електрокардіографічні зміни мають своє морфологічне підґрунтя. В наших попередніх дослідженнях при мікроскопії серця щурів було показано, що через годину після введення токсичних доз адреналіну, у міокарді всіх відділів серця відзначався виражений спазм артеріальних судин. Через добу спазм змінювався парезом артеріальних судин з розвитком виражених деструктивних змін у кардіоміоцитах та появою лейкоцитарної інфільтрації навколо артеріол. Асептичне запалення міокарда, що виникало внаслідок

Cardiovascular diseases are currently the leading cause of mortality worldwide. Clinical and statistical studies annually confirm the growing prevalence and dominance of cardiovascular diseases within the overall morbidity structure. Among cardiovascular diseases, complications of ischemic heart disease, particularly myocardial infarction, play a leading role in mortality rates.

The modern pace of life, characterized by its rapid rhythm and accelerated tempo, along with daily affective tension and the necessity of continuous emotional control, leads to stress. This, in turn, depletes the body's protective capabilities. Stress acts as a critical trigger for activating the sympatho-adrenal system and the development of ischemic and hypoxic changes in the myocardium, which are directly associated with many catecholamine effects [1].

Catecholamines are vital neurotransmitters involved in regulating cardiovascular system functions, and elevated levels of catecholamines in the bloodstream are a standard physiological response to significant biological stress. At physiological (moderate) concentrations of adrenaline acting on ventricular cardiomyocytes through β_2 -adrenergic receptors, the hormone exerts positive inotropic and chronotropic effects via the activation of reaction cascades initiated by the conformational changes of Gs membrane proteins. Consequently, adrenaline increases blood flow velocity, enhancing oxygen, glucose, and other nutrient delivery to the muscles, thereby serving as energy sources [2].

The role of catecholamines in the pathogenic chain of events during myocardial infarction development remains insufficiently elucidated. Researchers focus extensively on the pathogenesis of focal heart lesions, particularly issues related to thrombus formation and coronary vessel recanalization. However, there is a scarcity of publications on the impact of the sympatho-adrenal system on the morpho-functional state of the heart.

Activation of the sympatho-adrenal system is characterized by an increased overall catecholamine content and altered norepinephrine/adrenaline ratio. According to [3], elevated adrenaline concentrations in myocardial tissues (0.1–0.27 $\mu\text{g/g}$) result in pronounced ischemic-type cardiac disturbances, which are visibly recorded on an electrocardiogram as an «ischemic» T wave [2, 3].

Electrocardiographic changes have a morphological basis. In our previous studies, microscopic examination of rat hearts demonstrated that one hour after administering toxic doses of adrenaline, all myocardial sections showed severe arterial spasm. After 24 hours, this spasm was replaced by arterial paresis, leading to significant destructive changes in cardiomyocytes and leukocyte infiltration around the arterioles. Aseptic myocardial inflammation, induced by high doses of adrenaline, peaked on day 7 and concluded with the formation of granulation tissue islands in perivascular and intermuscular spaces by day 30 [4].

Following the morphological investigation of the myocardium, assessing the functional state of the heart during the peak inflammatory process and at the final

док великих доз адреналіну, набирало найбільш виразних змін на 7-му добу, а на 30-ту добу закінчувалося формуванням острівців грануляційної тканини в періартеріальному та міжм'язових просторах [4].

Після отримання даних морфологічного дослідження міокарда виникає потреба оцінки функціонального стану серця в період розпалу запального процесу в міокарді та на завершальному етапі одужання.

З іншого боку вивчення динаміки змін функціональних процесів серця під впливом біологічно-активних речовин, як альтернативних препаратів лікування м'язової тканини серця, з метою прискорення репаративної регенерації міокарда після епінефринового ураження, є актуальною задачею сьогодення.

Серед біологічно-активних речовин перспективним може бути використання пептидних комплексів у складі екстрактів кріоконсервованих фрагментів серця поросят (ЕсцП). Раніше було показано, що склад пептидних комплексів у екстрактах, отриманих з кріоконсервованих фрагментів органів свиней та поросят, є органоспецифічним, і такі екстракти стимулюють репаративну регенерацію при різних патологічних станах [5].

У тварин із кріонекрозом серця після введення альгінатного імплантату, насиченого ЕсцП, у зону кріодеструкції в більш ранішні терміни (на 7-му добу) в порівнянні з кріонекрозом серця розвивається новостворена рубцева тканина зі зрілими колагеновими волокнами, кровоносними судинами та капілярами, стінки яких утворені суцільним безперервним шаром ендотеліальних клітин, що передбачає відновлення трофіки в ураженій ділянці міокарда [6].

Мета роботи – вивчення динаміки ультразвукографічних показників серця в умовах гострого експериментального ураження міокарда великими дозами адреналіну під впливом екстрактів кріоконсервованих фрагментів серця поросят.

recovery stage becomes necessary. Additionally, studying the dynamics of functional heart processes under the influence of biologically active substances as alternative treatments for heart muscle tissue, aimed at accelerating myocardial reparative regeneration after epinephrine damage, is a pressing task today.

Among biologically active substances, peptide complexes within extracts of cryopreserved piglet heart fragments (PCHE) show promise. Previous research has demonstrated that peptide complexes in extracts from cryopreserved pig and piglet organs are organ-specific and stimulate reparative regeneration in various pathological conditions [5].

In animals with cryonecrosis of the heart, following the administration of an alginate implant saturated with PCHE into the cryodestruction zone, newly formed scar tissue with mature collagen fibers, blood vessels, and capillaries (whose walls consist of a continuous endothelial cell layer) developed earlier (on day 7) compared to heart cryonecrosis without treatment, suggesting restored trophic support in the affected myocardial area [6].

Objective – the study focuses on the dynamics of ultrasound indicators of the heart under conditions of acute experimental myocardial damage induced by high doses of adrenaline, influenced by extracts from cryopreserved heart fragments of piglets.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Дослідження було проведено на 35 безпородних білих щурах, масою 380–410 г, віком 15 місяців. Експерименти проведені за регламентом, затвердженим Комітетом з біоетики Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, який було розроблено відповідно до «Загальних принципів експериментів на тваринах», схвалених III Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2007) і узгоджених з положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, Франція, 1986).

Токсичне ураження міокарда моделювали шляхом підшкірного введення в міжлопаткову ділянку епінефрину гідротартрату («Адреналін-Дарниця» ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») у дозі 0,5 мг/100 г маси тварини [4].

Після моделювання епінефринового ураження серця експериментальні тварини були розподілені на дві групи по 14 тварин у кожній. Контрольну групу 1 (Епінефрин) склали щури з експериментальним ураженням міокарда без лікування. Щури із введенням екстракту кріоконсервованих фрагментів серця поросят (ЕсцП) на тлі експериментального ура-

The study was conducted on 35 outbred white rats aged 15 months with a body weight of 380–410 g. The experiments were carried out according to the regulations approved by the Bioethics Committee of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, developed in accordance with the «General Principles of Experiments on Animals,» endorsed by the III National Bioethics Congress (Kyiv, Ukraine, 2007) and harmonized with the provisions of the «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes» (Strasbourg, France, 1986).

Toxic myocardial injury was simulated by subcutaneous administration of epinephrine hydrochloride («Adrenaline-Darnitsa» JSC «Pharmaceutical Firm «Darnitsa») at a dose of 0.5 mg/100 g animal [4].

After modeling myocardial injury with epinephrine, the experimental animals were divided into 2 groups of 14 animals each. The control group (Epinephrine) consisted of rats with experimental myocardial injury without treatment. Rats with the addition of extracts of cryopreserved fragments of pig heart (ESCp) on the background of experimental myocardial injury

ження серця увійшли у групу 2 (Епінефрин + ЕСЦП). Групу норми склали 7 інтактних щурів.

Кріоконсервовані фрагменти серця поросят отримували згідно з методикою [5]. Концентрацію пептидів в екстрактах визначали спектрофотометричним методом при довжині хвилі 280 нм. Кінцева концентрація пептидів в екстракті складала 0,1 мг/мл. Екстракти серця поросят вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 50 мкг пептидів на 100 г маси тварини.

Реєстрацію електрокардіограм (ЕКГ) здійснювали в трьох стандартних (I, II, III) і трьох додаткових (avR, avL, avF) відведеннях на апаратно-програмному комплексі «Полі-Спектр 8/В» («Полі-Спектр», Україна).

Сонографічне дослідження серця проводили на ультразвуковому ехотомоскопі «Сономед 500» («Полі-Спектр», Україна) в В- і М-режимах з використанням лінійного датчика 7,5L38 з частотою 7,5 МГц. Ультразвукове сканування проводили в площині, перпендикулярній поверхні грудної клітки з парастернального доступу по довгій вісі серця. При дослідженні в М-модальному режимі вимірювали структури порожнини серця – діаметри та дистанції: кінцево-діастолічний діаметр ЛШ (КДД, мм), кінцево-систолічний діаметр ЛШ (КСД, мм), товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМПД, мм), товщину міжшлуночкової перегородки в систолу (ТМПС, мм), товщину задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСД, мм), товщину задньої стінки лівого шлуночка в систолу (ТЗСС, мм) [7].

Після вимірювання анатомічних структур в автоматичному режимі ехотомоскоп розраховував основні показники об'ємно-швидкісних характеристик серця (кінцево-діастолічний об'єм (КДО, мл), кінцево-систолічний об'єм (КСО, мл), ударний об'єм (УО, мл), хвилинний об'єм (ХО, мл/хв), фракція викиду (ФВ, %) та показники скоротливої функції міокарда ЛШ (відсоток систолічного потовщення міжшлуночкової перегородки (СПМШП, %), відсоток систолічного потовщення задньої стінки ЛШ (СПЗСШ, %), фракція скорочення (ФС, %), відносна товщина стінки ЛШ (ВТС), маса ЛШ (МЛШ, г).

Цифрові дані наведені у вигляді « $M \pm m$ » ($M \pm SE$), де M – середнє арифметичне значення, $m(SE)$ – стандартна похибка середнього арифметичного. При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t-критерієм Ст'юдента. При ненормальному розподілі принаймні однієї з груп незалежних величин відмінності між ними визначали за непараметричним критерієм Краскела–Волліса, або попарно за непараметричним ранговим U-критерієм Манна–Уїтні.

formed Group 2 (Epinephrine + ESCp). The norm group included 7 intact rats.

Cryopreserved pig heart fragments were obtained according to method [5]. The concentration of peptides in the extracts was determined by spectrophotometric method at a wavelength of 280 nm. The final concentration of peptides in the extract was 0.1 mg/ml. Heart extracts were administered intraperitoneally at a dose of 50 µg of peptides per 100 g of animal weight.

Electrocardiograms (ECG) were recorded in three standard (I, II, III) and three additional (avR, avL, avF) leads using the hardware-software complex «Poly-Spectrum 8/B» («Poly-Spectrum», Ukraine).

Echocardiographic examination of the heart was performed using the «Sonomed 500» ultrasound echotomograph («Poly-Spectrum», Ukraine) in B- and M-modes with a linear probe 7.5L38 at a frequency of 7.5 MHz. Measurements in M-mode included the following parameters of cardiac structures: left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD, mm), left ventricular end-systolic diameter (LVESD, mm), interventricular septum thickness in diastole (IVSd, mm), interventricular septum thickness in systole (IVSs, mm), posterior wall thickness of the left ventricle in diastole (PWd, mm), posterior wall thickness of the left ventricle in systole (PWs, mm) [7].

After measuring the anatomical structures in automatic mode, the echotomograph calculated the main parameters of volumetric and velocity characteristics of the heart (end-diastolic volume (EDV, ml), end-systolic volume (ESV, ml), stroke volume (SV, ml), cardiac output (CO, ml/min), ejection fraction (EF, %)) and parameters of myocardial contractile function of the left ventricle (percent systolic thickening of the interventricular septum (STIVS, %), percent systolic thickening of the posterior wall (STPW, %), fractional shortening (FS, %), relative wall thickness (RWT), left ventricular mass (LVM, g)).

Digital data are presented as « $M \pm m$ » ($M \pm SE$), where M is the arithmetic mean value, m (SE) is the standard error of the arithmetic mean. Differences between groups were analyzed pairwise using Student's t-test for normally distributed independent variables. For non-normally distributed variables in at least one group, differences were determined using the non-parametric Kruskal–Wallis test or pairwise using the non-parametric Mann–Whitney U test.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

На підставі скринінгового електрокардіографічного дослідження на моделі епінефринового ураження серця, ми обрали два строки спостереження, які б відображали процеси функціонального навантаження серця на різних стадіях ураження органа. В гострій стадії перебігу епінефринового ураження серця УЗ-дослідження проводили на 7-му добу, коли ехопоказники віддзеркалюють процес пристосування серцевого м'яза до функціонального навантаження, і на 30-ту добу експерименту – в строк, коли патологічні зміни серцевого м'яза мають остаточний характер.

Based on the screening electrocardiographic study on the model of epinephrine-induced myocardial injury, we selected two observation time points that would reflect the processes of functional heart load at different stages of organ damage. During the acute stage of epinephrine-induced heart injury, ultrasound examination was conducted on the 7th day, when echocardiographic parameters reflected the myocardium's adaptation to functional load. The second observation was made on the 30th day of the experiment, at a stage when pathological changes in the myocardium had become definitive.

Ехокардіографічні показники серця щурів на 7-му добу експериментального епінефрінового ураження міокарда

При проведенні УЗ-дослідження щурів встановлено, що в нормі порожнина лівого шлуночка має овальну (конусоподібну) форму, рух міжшлуночкової перегородки та задньої стінки в систолу взаємно спрямовані, передня і задня стулки мітрального клапана рухаються в протифазі [7] (рис. 1).

Основні ультразвукові показники вимірів представлені в таблиці 1.

Echocardiographic parameters of rats' hearts on the 7th day of experimental epinephrine-induced myocardial injury

During the ultrasound examination of the rats, it was established that under normal conditions, the left ventricle cavity has an oval (cone-shaped) form, and the movement of the interventricular septum and the posterior wall in systole is mutually directed. The anterior and posterior cusps of the mitral valve move in opposite phases [7] (see Figure 1).

The main ultrasound measurement parameters are presented in Table 1.

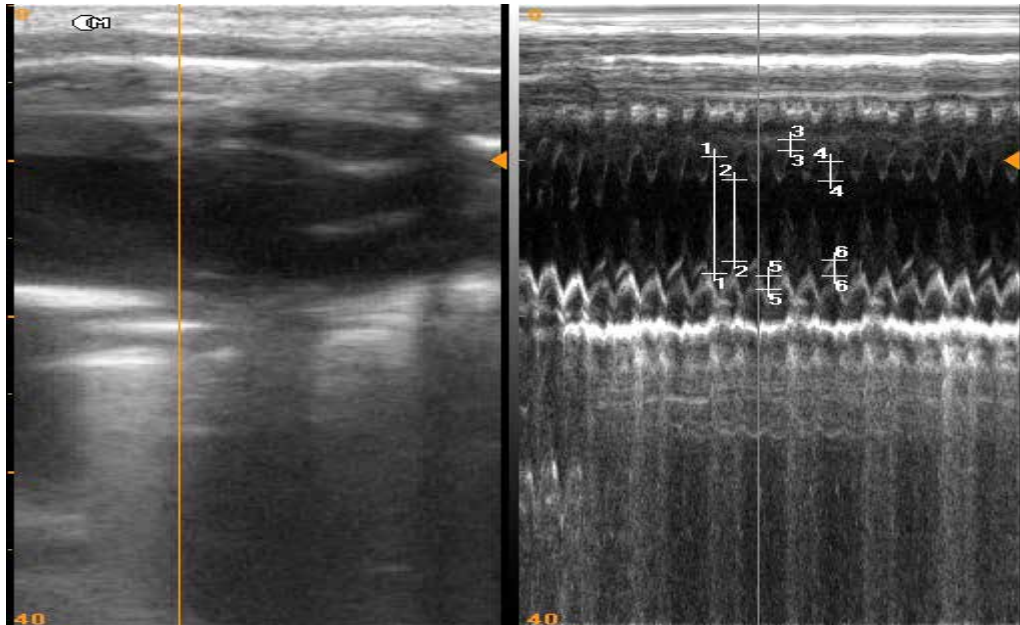


Рис.1. Ехокардіограма щура в нормі. В і М – режим.

1 – КДД; 2 – КСД; 3 – ТМГД; 4 – ТМПС; 5 – ТЗСД; 6 – ТЗСС

Fig. 1. Echocardiogram of a rat under normal conditions. B and M modes.

1 – LVEDD (Left Ventricular End-Diastolic Diameter); 2 – LVESD (Left Ventricular End-Systolic Diameter);

3 – IVSd (Interventricular Septum thickness in diastole); 4 – IVSs (Interventricular Septum thickness in systole);

5 – LVPWd (Left Ventricular Posterior Wall thickness in diastole); 6 – LVPWs (Left Ventricular Posterior Wall thickness in systole)

Таблиця 1. Об'ємно-швидкісні характеристики лівого шлуночка щурів на 7-му добу після епінефрінового ураження міокарда

Table 1. Volumetric and velocity characteristics of the left ventricle of rats on the 7th day after epinephrine-induced myocardial injury

Показник / Parameters	Норма / Normal	Епінефрин / Epinephrine	Епінефрин + ЕСцП / Epinephrine + ESCp
КДО, мл / EDV, ml	0,99±0,08	1,44±0,14 ¹	1,60±0,18 ¹
КСО, мл / ESV, ml	0,40±0,04	0,65±0,07 ¹	0,67±0,08 ¹
УО, мл / SV, ml	0,67±0,05	0,79±0,08	0,93±0,11 ¹
ХО, мл / CO, ml/min	276,5±18,3	319,6±28,0 ¹	379,00±45,4 ¹
ФВ, % / EF, %	64,4±1,4	54,1±1,1 ¹	59,5±1,2 ^{1,2}

Примітки:

Відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$): 1 – у порівнянні з інтактними тваринами;

2 – у порівнянні з контрольною групою.

Notes:

Statistically significant differences ($p < 0.05$): 1 – compared to intact animals; 2 – compared to the control group.

Клінічне значення має різниця між систолічними та діастолічними розмірами структур серця, що в подальшому відіграє роль при обчисленні об'ємів та більш інтегративних показників функціонального

The clinical significance lies in the difference between systolic and diastolic dimensions of cardiac structures, which subsequently plays a role in calculating volumes and more integrative indicators of left

стану ЛШ: фракції викиду, фракції скорочення, а також проценту систолічного потовщення міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ та відносної товщини стінки ЛШ.

Показник ФВ ЛШ в нормі у дорослих тварин дорівнював $64,4 \pm 1,45\%$ і ФС ЛШ – $30,59 \pm 1,14\%$, що свідчить про досить високі можливості скоротливої функції серцевого м'яза ЛШ у щурів, що майже на одному рівні з аналогічним показником у людини (див. табл. 1).

За морфологічними даними серцевого м'яза при епінефриновому пошкодженні в міокарді відбуваються зміни, що призводять до появи особливостей внутрішньосерцевої гемодинаміки, пов'язаної з об'ємним перенавантаженням [4].

У контрольній групі це підтверджувалось тим, що на 7-му добу експерименту відмічали статистично значуще збільшення відносно норми КДД та КСД, що відбивалось на зростанні об'ємно-швидкісних характеристик ЛШ: КДО і КСО на 45 і 62% відповідно та інших показників (УО, ХО) (табл. 1).

Слід зазначити, що незважаючи на підвищення ударного об'єму на 17% фракція викиду статистично вірогідно зменшилась на 16%. Це відбувається за рахунок надмірного збільшення кінцевого систолічного об'єму (на 62% відносно групи норми). У разі порівняння співвідношення КДО/КСО в нормі і контрольній групі відмічено, що вони дорівнюють 2,47 та 2,21. Це в свою чергу свідчить, що об'єм ЛШ як в систолу, так і в діастолу збільшився, проте сила м'язового скорочення (інотропний ефект) зменшилась.

При використанні ЕСцП також відмічалось зростання показників кінцевого систолічного та діастолічного діаметрів, що приводило до зростання об'ємно-швидкісних характеристик ЛШ: КДО, КСО, УО, ХО. Слід зазначити, що завдяки зростанню КДО до $1,6 \pm 0,18$ мл, збільшився і ударний об'єм, який був на 38% більше, в порівнянні з відповідним показником інтактних тварин, та на 18% більше в порівнянні з контрольною групою цього терміну спостереження, що також підкреслює об'ємне перевантаження ЛШ. Проте, зростання ударного та хвилинного об'єму до $0,93 \pm 0,11$ та $379,00 \pm 45,48$ мл, відповідно, свідчить про посилення інотропного та хронотропного ефекту на тлі прийому ЕСцП. Ці зміни відбивались на комплексному показнику фракції викиду, яка в цій групі складала 59,5%, що на 8% менше, ніж показник інтактних тварин, при цьому вона була на 8% вищою по відношенню до групи контролю.

У контрольній групі товщина задньої стінки мала тенденцію до збільшення, як в діастолу, так і в систолу. Це відбивалось на показниках скоротливої функції міокарда: процент систолічного потовщення міжшлуночкової перегородки (СПМП); процент систолічного потовщення задньої стінки ЛШ (СПЗСШ); фракція скорочення (ФС); відносна товщина стінки ЛШ (ВТС); маса ЛШ (МЛШ) і свідчило про зниження систолічної функції серця (табл. 2).

У тварин, яким вводили екстракт серця поросят, також спостерігали збільшення відсотка систолічного потовщення задньої стінки ЛШ, проте в меншому ступені, ніж у контрольній групі (табл. 2). Фракція скорочення знизилась до 28,36%, але була статистично достовірно вищою по відношенню до групи без уведення кріоекстракту (табл. 2).

ventricular (LV) functional status: ejection fraction (EF), fractional shortening (FS), as well as the percentage of systolic thickening of the interventricular septum and LV posterior wall, and relative wall thickness.

In normal conditions in adult animals, LV EF was $64.4 \pm 1.45\%$ and LV FS was $30.59 \pm 1.14\%$, indicating relatively high contractile function of the LV myocardium in rats, almost comparable to that in humans (Table 1).

Morphological changes occur in the myocardium during epinephrine-induced damage, leading to alterations that result in intracardiac hemodynamic changes associated with volumetric overload [4]. In the control group, this was evidenced by statistically significant increases in LVEDD and LVESD relative to normal on the 7th day of the experiment, which reflected increases in LV volumetric indices: LVEDV and LVESV by 45% and 62%, respectively, and other parameters (SV, CO) (Table 1).

It should be noted that despite the increase in stroke volume by 17%, the ejection fraction statistically likely decreased by 16%. This occurred due to excessive enlargement of the end-systolic volume (by 62% compared to the normal group). Comparing the ratio of end-diastolic volume to end-systolic volume in the normal and control groups, they were found to be 2.47 and 2.21, respectively. This indicates that the volume of the left ventricle in both systole and diastole increased, but the strength of myocardial contraction (inotropic effect) decreased.

When using ECsP, increases in end-systolic and diastolic diameters were also noted, leading to increased volume-speed characteristics of the left ventricle: EDV, ESV, SV, CO. It should be noted that due to the increase in EDV to 1.6 ± 0.18 ml, stroke volume also increased, which was 38% higher compared to the corresponding indicator in intact animals and 18% higher compared to the control group at this observation term, emphasizing left ventricular volume overload. However, the increase in stroke and minute volumes to 0.93 ± 0.11 ml and 379.00 ± 45.48 ml, respectively, indicates an enhancement of the inotropic and chronotropic effects in the context of ECsP administration. These changes were reflected in the comprehensive indicator of ejection fraction, which in this group was 59.5%, 8% lower than the indicator in intact animals, yet 8% higher than the control group.

In the control group, the thickness of the posterior wall tended to increase in both diastole and systole. This was reflected in myocardial contractile function indicators and indicated a decrease in cardiac systolic function (Table 2).

In animals administered with porcine heart extract, an increase in the percentage of systolic thickening of the left ventricular posterior wall was also observed, albeit to a lesser extent than in the control group (Table 2). The fractional shortening decreased to 28.36%, but was statistically significantly higher compared to the group without cryoextract administration (Table 2).

It should be noted that the left ventricular mass in the experimental groups did not statistically differ from the corresponding indicator in intact animals.

Thus, on the 7th day of observation, both experimental groups showed an increase in volume-velocity characteristics, indicated by the increase

Слід відзначити, що маса лівого шлуночка в експериментальних групах статистично не відрізнялась від відповідного показника інтактних тварин.

Таким чином, на 7-му добу спостереження в обох експериментальних групах відмічали зростання об'ємно-швидкісних характеристик, про що свідчить зростання кінцевого систолічного та кінцевого діастолічного об'єму ЛШ. Більш виразніше порушення систолічної функції відмічали в контрольній групі, що підтверджувалось вищим показником кінцевого систолічного об'єму, і як наслідок, зниженням співвідношення КДО/КСО до 2,21 (при нормі 2,47) та фракції викиду до 54,1%.

Показники скоротливої функції міокарда лівого шлуночка у групі після введення криоекстракту серця поросят на тлі епінефринового ураження міокарда були статистично достовірно вищими по відношенню до контрольної групи.

in end-systolic and end-diastolic volumes of the left ventricle. More pronounced systolic dysfunction was observed in the control group, confirmed by a higher end-systolic volume and consequently a decrease in the stroke volume/end-diastolic volume ratio to 2.21 (against a norm of 2.47) and an ejection fraction of 54.1%.

The indices of myocardial contractile function of the left ventricle in the group after administration of porcine heart cryoextract against the background of myocardial epinephrine injury were statistically significantly higher compared to the control group.

Таблиця 2. Показники скоротливої функції міокарда лівого шлуночка у щурів на 7-му добу після епінефринового ураження міокарда

Table 2. Indices of myocardial contractile function of the left ventricle in rats on day 7 after myocardial epinephrine injury

Показник / Parameters	Норма / Normal	Епінефрин / Epinephrine	Епінефрин + ЕСцП / Epinephrine + ESCp
СПМП, % / FS, %	37,29±5,4	37,91±3,84	39,41±5,63
СПЗСШ, % / СПЗСШ, %	29,03±1,48	39,41±2,13 ¹	33,9±2,17 ^{1,2}
ФС, % / LVWT, cm	30,59±1,14	25,02±0,97 ¹	28,36±0,93 ²
ВТС / LV mass, g	0,34±0,02	0,20±0,02 ¹	0,25±0,01 ¹
МЛШ, г / MLSh, g	1,02±0,03	0,98±0,02	1,02±0,03

Примітки:

Відмінності на статистичному значущому рівні ($p < 0,05$): 1 – у порівнянні з інтактними тваринами; 2 – у порівнянні з контрольною групою.

Notes:

Statistically significant differences ($p < 0.05$): 1 – compared to intact animals; 2 – compared to the control group.

Ехокардіографічні показники серця щурів на 28-му добу експериментального епінефринового ураження міокарда

На 28-му добу експерименту реєстрували відновлення об'ємно-швидкісних характеристик лівого шлуночка в обох експериментальних групах. Найбільш виразніші зміни відбувались у групі після прийому екстрактів серця поросят. Кінцевий систолічний та діастолічний об'єми сатистично вірогідно не відрізнялись від відповідних показників інтактних тварин (табл. 3).

Echocardiographic indicators of rat hearts on the 28th day of experimental myocardial epinephrine injury

By the 28th day of the experiment, restoration of volume-velocity characteristics of the left ventricle was recorded in both experimental groups. The most pronounced changes occurred in the group after the administration of porcine heart extracts. End-systolic and end-diastolic volumes did not statistically differ from the corresponding indicators in intact animals (Table 3).

Таблиця 3. Об'ємно-швидкісні характеристики лівого шлуночка щурів на 28-му добу після епінефринового ураження міокарда

Table 3. Volumetric and velocity characteristics of the left ventricle in rats on the 28th day after epinephrine-induced myocardial injury

Показник / Parameters	Норма / Normal	Епінефрин / Epinephrine	Епінефрин + ЕСцП / Epinephrine + ESCp
КДО, мл / EDV, ml	0,99±0,08	1,21±0,15 ¹	1,01±0,12
КСО, мл / ESV, ml	0,40±0,04	0,47±0,03	0,35±0,05 ²
УО, мл / SV, ml	0,67±0,05	0,75±0,09	0,66±0,08
ХО, мл / CO, ml/min	276,5±18,3	305,0±31,21	269,00±22,11
ФВ, % / EF, %	64,4±1,4	60,7±0,4 ¹	64,7±0,5 ²

Примітки:

Відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$): 1 – у порівнянні з інтактними тваринами; 2 – у порівнянні з контрольною групою.

Notes:

Statistically significant differences ($p < 0.05$): 1 – compared to intact animals; 2 – compared to the control group.

У порівнянні з попереднім строком спостереження КДО зменшився на 37%, а КСО на 47%.

Ці зміни відбивались і на розрахункових показниках систолічної функції ЛШ. Ударний та хвилинний об'єм, а також фракція викиду на 28-му добу були на рівні норми (табл. 3).

Проте, в контрольній групі повного відновлення об'ємно-швидкісних характеристик не відмічали. Як наслідок, фракція викиду була меншою на 6% по відношенню до норми та групи з введенням ЕСЦП (табл. 3).

Показники скоротливої функції в обох експериментальних групах наближались до норми (табл. 4).

Compared to the previous observation period, the end-systolic volume (КДО) decreased by 37%, and the end-diastolic volume (КСО) by 47%. These changes were reflected in the calculated indices of systolic function of the left ventricle. Stroke volume, minute volume, and ejection fraction on day 28 were within normal range (Table 3).

However, in the control group, complete restoration of volume-speed characteristics was not observed. As a result, the ejection fraction was 6% lower compared to the normal and the group receiving ЕСЦП (Table 3).

Indices of contractile function in both experimental groups approached normal levels (Table 4).

Таблиця 4. Показники скоротливої функції міокарда лівого шлуночка у щурів на 28-му добу після епінефринового ураження міокарда

Table 4. Indices of myocardial contractile function of the left ventricle in rats on the 28th day after myocardial epinephrine exposure

Показник / Parameters	Норма / Normal	Епінефрин / Epinephrine	Епінефрин + ЕСЦП / Epinephrine + ESCp
СПМП, % / SPMP, %	37,29±5,4	34,46±2,96	39,99±5,62
СПЗСШ, % / SPZSH, %	29,03±2,48	22,24±1,79 ¹	29,50±2,20 ²
ФС, % / FS, %	30,59±1,14	29,38±1,59	30,11±1,35
ВТС / VTS	0,34±0,02	0,26±0,01 ¹	0,32±0,02 ²
МЛШ, г / MLSh, g	1,02±0,03	1,04±0,05	1,02±0,04

Примітки:

Відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$): 1 – у порівнянні з інтактними тваринами;
2 – у порівнянні з контрольною групою.

Notes:

Statistically significant differences ($p < 0.05$): 1 – compared to intact animals; 2 – compared to the control group.

Відмінності стосувались лише відсотка систолічного потовщення задньої стінки міокарда та похідної цього показника – відносної товщини стінки ЛШ контрольної групи. Відсоток систолічного потовщення задньої стінки ЛШ був нижче на 24% від відповідного показника інтактних тварин і, як наслідок, відносна товщина стінки ЛШ також на 24% була менше норми, що свідчить про недостатнє відновлення систолічної функції ЛШ у цій групі.

The differences were related only to the percentage of systolic thickening of the posterior wall of the myocardium and the derivative of this indicator – the relative thickness of the LV wall in the control group. The percentage of systolic thickening of the LV posterior wall was 24% lower than the corresponding indicator in intact animals, and as a result, the relative thickness of the LV wall was also 24% below normal, indicating insufficient restoration of LV systolic function in this group.

Обговорення

Отримані результати дають підставу припустити, що на 7-му добу експерименту відбувається виснаження компенсаторних механізмів міокарда. Відомо, що норадреналін є метаболічно менш активним, ніж адреналін, тому його переваження в умовах активації симпатoadреналової системи при емоційному стресі може забезпечити більш тривале зберігання компенсаторно-приспосувальних можливостей серця без виснаження резервів міокарда [3].

Проте, введення великих доз адреналіну різко змінює співвідношення норадреналін/адреналін у м'язовій тканині серця на перевагу останнього. Спазм артеріальних судин, який реєстрували через годину після введення адреналіну, за добу змінюється парезом артеріальних судин, що викликало появу не тільки виражених осередкових деструктивних змін у кардіоміоцитах та судинах (пікноз ядер кардіоміоцитів та ендотеліоцитів, осередкова десквамація ендотелію судин), а й міграцію лейкоцитів за межі судинної стінки [4]. На 7-му добу виявляються ознаки репаративного процесу у вигляді макрофагальної

Discussion

The obtained results provide grounds to suggest that by the 7th day of the experiment, exhaustion of myocardial compensatory mechanisms occurs. It is known that norepinephrine is metabolically less active than adrenaline, so its predominance in conditions of sympathetic-adrenal system activation during emotional stress can ensure longer preservation of cardiac compensatory-adaptive abilities without exhausting myocardial reserves [3]. However, the administration of large doses of adrenaline sharply alters the ratio of norepinephrine/adrenaline in the myocardial tissue in favor of the latter. Arterial vessel spasm, which was recorded one hour after adrenaline administration, is replaced within a day by arterial vessel paresis, leading to the appearance of not only pronounced focal destructive changes in cardiomyocytes and vessels (pyknosis of cardiomyocyte nuclei and endotheliocyte nuclei, focal desquamation of vessel endothelium) but also migration of leukocytes beyond the vessel wall [4]. Signs of a reparative process are detected by the 7th day in the form of macrophageal resorption, affecting necrotized

резорбції, якій піддавалися некротизовані кардіоміоцити. У періартеріальних просторах спостерігають осередкову проліферацію фібробластів з формуванням осередків пухкої грануляційної тканини [4].

Показники ультразвукового дослідження чітко корелюють з морфологічною картиною, яка на 7-му добу демонструвала наявність виразного запального процесу в міокарді. Таким чином, дифузна дрібно-осередкова деструкція кардіоміоцитів з періартеріальною лейкоцитарно-макрофагальною інфільтрацією відзеркалюється в об'ємному перенавантаженні ЛШ. Через асептичне запалення пошкоджений міокард може потоншуватися, а об'єм порожнини серця збільшуватися, що сприяє ремоделюванню ЛШ і, як наслідок, порушенню діастолічного розслаблення і систолічної функції ЛШ.

З літературних джерел відомо, що адреналін у високих концентраціях також провокує метаболічний дисбаланс, зокрема активує систему перекисного окиснення ліпідів, викликає появу активних форм кисню, збільшує накопичення іонів кальцію та ін. Про це свідчить активація процесів ліпопероксидації після ураження міокарда підвищеними дозами адреналіну, що призводить до токсичної дії проміжних продуктів метаболізму на еритроцитарні мембрани та плазматичні мембрани кардіоцитів і викликає зміну їх проникності. На це вказує підвищення активності АсАТ у сироватці крові і зниження її у серці, що може свідчити про розвиток у цей період ішемії міокарда [1].

За результатами наших робіт, проведених раніше, встановлено, що системне введення ЕСЦП тваринам з локальним кріонекрозом серця зменшує вираженість цитолізу та сприяє більш ранньому відновленню лейкоцитарної формули крові та зниженню ендогенної інтоксикації організму [8]. В даному контексті локальний кріонекроз серця слід вважати як модель некрозу міокарда, в розвитку якого пошкоджуючою дією виступають низькі температури, причому запальний процес, що виникає після деструкції серцевого м'язу, відрізняється від моделі інфаркту міокарда – перв'язки коронарної артерії, відсутністю ішемічної фази захворювання [9, 10]. Через 7 діб після початку експерименту активність АсАТ у сироватці крові найбільше виражено знижувалася у тварин, яким вводили ЕСЦП на тлі локального кріонекрозу серця.

У тварин з кріодеструкцією серця, яким вводили ЕСЦП, інтенсивність вільнорадикального окиснення ліпідів та концентрація ТБКАП у сироватці крові зменшуються більш швидкими темпами, у порівнянні з тваринами з контрольної групи [9]. При цьому спостерігається збільшення показника потужності спектру нейрогуморальної регуляції в усіх частотних діапазонах до рівня норми та відновлення балансу вкладів симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи у регуляцію серцевого ритму [9].

Можна припустити, що механізм метаболічної антистресової кардіопротекторної дії ЕСЦП при токсичній дії епінефрину на серце реалізується, у тому числі, через відновлення балансу окисдантно-антиоксидантної системи, що збільшує витривалість міокарда при його токсичному ураженні.

cardiomyocytes. Periarterial spaces exhibit focal fibroblast proliferation forming areas of edematous granulation tissue [4].

Ultrasound study indicators clearly correlate with the morphological picture, demonstrating on the 7th day the presence of a pronounced inflammatory process in the myocardium. Thus, diffuse focal cardiomyocyte destruction with periarterial leukocytic-macrophageal infiltration is reflected in left ventricular volumetric overload. Due to aseptic inflammation, damaged myocardium may become thinner, and the volume of heart cavities may increase, promoting LV remodeling and consequently impairing LV diastolic relaxation and systolic function.

From the literature, it is known that adrenaline at high concentrations also provokes metabolic imbalance, particularly activating the lipid peroxidation system, generating active oxygen forms, increasing calcium ion accumulation, etc. Evidence for this includes lipid peroxidation process activation after myocardial injury with elevated doses of adrenaline, leading to the toxic effect of intermediate metabolism products on erythrocyte membranes and cardiomyocyte plasma membranes, causing changes in their permeability. This is indicated by increased AST activity in serum and its decreased activity in the heart, possibly indicating myocardial ischemia development during this period [1].

Based on our previous studies, systemic administration to animals with local cryonecrosis of the heart by ESCP reduces the severity of cytolysis and promotes earlier restoration of blood leukocyte formula and reduction of endogenous intoxication [8]. In this context, local cryonecrosis of the heart should be considered a model of myocardial necrosis, where low temperatures act damagingly, with the inflammatory process following myocardial destruction differing from the myocardial infarction model – coronary artery ligation, due to the absence of the ischemic phase of the disease [9, 10]. By the 7th day after the start of the experiment, AST activity in serum decreased most significantly in animals injected with ESCP against the background of local cryonecrosis of the heart.

In animals with heart cryodestruction treated with ESCP, the intensity of lipid free radical oxidation and the concentration of TBKAP in serum decrease at a faster rate compared to animals in the control group [9]. Additionally, there is an increase in the power spectrum index of neurohumoral regulation in all frequency ranges to normal levels and a restoration of balance in the contributions of the sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system in regulating heart rhythm [9].

It can be assumed that the mechanism of metabolic anti-stress cardioprotective action of ESCP under the toxic effect of adrenaline on the heart is realized, in part, through restoration of the balance of the oxidant-antioxidant system, increasing myocardial endurance under its toxic damage.

According to the results of the cardiac morphological study [4], by the 30th day after adrenaline administration, more pronounced diffuse intermuscular and perivascular cardiosclerosis is observed with unevenly expressed hypertrophy of cardiomyocytes and perivascular

За даними морфологічного дослідження серця на 30-ту добу після введення адреналіну спостерігається більш виражений дифузний міжм'язовий та периваскулярний кардіосклероз з нерівномірною вираженою гіпертрофією кардіоміоцитів, периваскулярні простори розширені за рахунок надлишкового розвитку в них фуксинофільних сполучнотканинних волокон [4].

В нашому дослідженні відносно відновлення об'ємно-швидкісних характеристик та показників скоротливої функції лівого шлуночка, яке відбувалося на 28-му добу експерименту, ймовірно, зумовлено завершенням активного запального процесу, заміщенням уражених кардіоміоцитів сполучною тканиною, репаративною регенерацією кардіоміоцитів, що залишилися, та адаптацією серцевого м'яза до нових умов гемодинаміки.

В умовах розвитку коронарного синдрому при інфаркті міокарда у людей, коли надмірне виділення адреналіну під час емоційного стресу («відчуття страху смерті») сприяє активації симпатoadреналової системи, і як наслідок, посиленню розвитку запального процесу в серцевому м'язі, представляється достатньо виправданим використання препаратів біологічно-активних речовин, які будуть гальмувати патологічні метаболічні зміни в міокарді.

spaces expanded due to excessive proliferation of fuchsino-philic connective tissue fibers.

In our study, the relative recovery of volume-speed characteristics and indices of left ventricular contractile function, occurring by the 28th day of the experiment, is likely due to the completion of active inflammatory processes, replacement of affected cardiomyocytes with connective tissue, reparative regeneration of remaining cardiomyocytes, and adaptation of cardiac muscle to new hemodynamic conditions.

In the context of coronary syndrome development during myocardial infarction in humans, when excessive adrenaline release during emotional stress («fear of death») promotes sympathetic-adrenal system activation, and consequently intensifies inflammatory process development in cardiac muscle, it seems justified to use biologically active substances that would inhibit pathological metabolic changes in the myocardium.

ВИСНОВКИ

Отже, за результатами ультразвукографічного дослідження серця щурів встановлено, що в період розгорнутого запального процесу (7-ма доба), викликаного епінефріновим ураженням, відбувається порушення систолічної функції міокарда, пов'язане з об'ємним перенавантаженням, про що свідчить зростання кінцевого систолічного об'єму і, як наслідок, зниження фракції викиду на 16% від норми. На тлі щоденного введення ЕСцП зростання ударного та хвилинного об'єму до $0,93 \pm 0,11$ та $379,00 \pm 45,48$ мл, відповідно, свідчить про позитивний інотропний та хронотропний ефект ЕСцП. Фракція викиду, як комплексний показник, у групі з введенням ЕСцП склала 59,5%, що на 8% перевищує відповідний показник нелікованих тварин.

Відносно відновлення об'ємно-швидкісних характеристик та показників скоротливої функції лівого шлуночка на 28-му добу зумовлено завершенням активного запального процесу та адаптацією серцевого м'яза до нових умов гемодинаміки. Найбільш виразніші зміни відбувались у групі з щоденним введенням екстракту серця поросят. Кінцевий систолічний та діастолічний об'єми статистично вірогідно не відрізнялись від відповідних показників інтактних тварин. Ці зміни відбивались і на розрахункових показниках систолічної функції ЛШ. У групі з введенням ЕСцП ударний та хвилинний об'єм, а також фракція викиду на 28-му добу були на рівні норми.

CONCLUSIONS

Therefore, according to the results of the ultrasound study of rats' hearts during the period of pronounced inflammatory process (7th day) induced by adrenaline exposure, there was impairment of myocardial systolic function associated with volumetric overload. This is evidenced by an increase in end-systolic volume and, consequently, a decrease in ejection fraction by 16% from normal. Against the background of daily administration of ESCP, an increase in stroke volume to 0.93 ± 0.11 ml and minute volume to 379.00 ± 45.48 ml indicates a positive inotropic and chronotropic effect of ESCP. The ejection fraction as a comprehensive indicator in the ESCP group was 59.5%, which exceeds the corresponding indicator in untreated animals by 8%.

Relative recovery of volumetric-speed characteristics and indices of left ventricular contractile function by the 28th day is attributed to the completion of active inflammatory processes and adaptation of the myocardium to new hemodynamic conditions. The most pronounced changes were observed in the group receiving daily administration of pig heart extract. End-systolic and end-diastolic volumes did not statistically differ from the corresponding indicators in intact animals. These changes were also reflected in the calculated indices of LV systolic function. In the ESCP group, stroke volume, minute volume, and ejection fraction on the 28th day were within normal range.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексевич К.О., Фіра Л.С., Лихацький П.Г., Грималюк О.І. Динаміка процесів ліпопероксидації та стан клітинних мембран за умов адреналінової кардіопатії. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2014. № 1(35). С. 75–79. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/aptm_2014_1_12

REFERENCES

1. Alekseyev KO, Fira LS, Lyhatskiy PG. Dynamics of lipid peroxidation and the state of the cell membrane under adrenalin cardiomyopathy. *Actual Problems Of Transport Medicine*. 2014;35(1):75–9. (In Ukrainian). URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/aptm_2014_1_12

2. Heubach J.F., Kaumann A.J. Epinephrine activates both Gs and Gi pathways, but norepinephrine activates only the Gs pathway through human beta2-adrenoceptors overexpressed in mouse heart. *Molecular pharmacology*. 2004. Vol. 65. P. 1313–1322. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.65.5.1313>
3. Карнаух Е.В. Кардіопротекторний вплив пірацетаму на баланс тканкових катехоламінів в міокарді при емоціональному стресі. *Медицина сьогодні і завтра*. 2013. № 1(58). С. 56–58. URL: <https://msz.knmu.edu.ua/article/view/174/161>
4. Шканд Т.В., Чиж Н.А., Наумова О.В., Сандомирский Б.П. Морфологічні характеристики серця щурів в умовах експериментального некрозу міокарда. *Morphologia*. 2013. № 2(7). С. 84–89. URL: <https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/4219/1/13stvenm.pdf>
5. Гальченко С.Є. Екстракти криоконсервованих фрагментів ксеноорганів: одержання та біологічна дія. *Проблеми кріобіології*. 2005. № 3(15). С. 403–406. URL: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1142>
6. Шканд Т.В., Волина В.В., Чиж М.О., Слета І.В., Гальченко С.Є., Мусатова І.Б. Перебіг експериментального некрозу міокарда при імплантації альгінатного гідрогелю, насиченого екстрактом криоконсервованих фрагментів серця поросят (гістологічне дослідження). *Morphologia*. 2019. № 1(13). С. 76–82. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.1.76-82>
7. Chyzh M.O., Manchenko A.O., Trofimova A.V., Belochkina I.V. Ultrasound assessment of heart remodelling affected by therapeutic hypothermia and MSC on myocardial infarction model. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2020. Vol. 28(3). P. 222–240. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.222-240>
8. Babaieva A.G., Chizh N.A., Rogoza L.A., Galchenko S.YE., Sandomirsky B.P. effect of extract of cryopreserved piglets' heart fragmentson proceeding of experimental myocardial necrosis. *Scientific bulletins of the Belgorod State University. Medicine series. Pharmacy*. 2014. № 11(182). P. 117–123. URL: https://www.researchgate.net/publication/311306902_
9. Chizh N.A., Babayeva A.G., Sleta I.V., Galchenko S.E., Sandomirsky B.P. Peculiarities of myocardial necrosis development and heart remodeling after coronary artery ligation and left ventricle local cryodestruction. *Problems of cryobiology*. 2011. № 3(21). P. 321–329. URL: <https://www.journal.cryo.org.ua/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/130/161>
10. Sleta I.V., Chizh N.A., Galchenko S.Ye, Sandomirsky B.P. Myocardium necrosis modelingby cryotechnology. *Biotechnology*. 2011. № 4(4). P. 73–79. URL: http://biotechnology.kiev.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=157%3A2011-12-03-18-48-56&catid=34%3A2011no4&Itemid=38&lang=ru
2. Heubach JF, Kaumann AJ. Epinephrine activates both Gs and Gi pathways, but norepinephrine activates only the Gs pathway through human beta2-adrenoceptors overexpressed in mouse heart. *Molecular pharmacology*. 2004;65:1313–22. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.65.5.1313>
3. Karnaukh EV. Cardioprotective influence of pyracetamum on balance of the tissuecatecholamines in the myocardium during times of emotional stress. *Medicine today and tomorrow*. 2013;1(58):56–8. (In Ukrainian). URL: <https://msz.knmu.edu.ua/article/view/174/161>
4. Shkand TV, Chizh NA, Naumova OV, Sandomirsky BP. Morphological characteristics of rat's heart at experimental myocardium necrosis. *Morphologia*. 2013;2(7):84–9. (In Ukrainian). URL: <https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/4219/1/13stvenm.pdf>
5. Galchenko SYe. Extracts of cryopreserved fragments of xenoorgans: procurement and biological effect. *Problems of Cryobiology*. 2005;3(15):403–6. (In Ukrainian). URL: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1142>
6. Shkand TV, Volina VV, Chizh NA, Sleta IV, Galchenko SYe, Musatova IB. Experi-mental myocardial necrosis course during alginate hydrogel implantation, saturated with extract of cryopreserved piglet heart fragments (histological examination). *Morphologia*. 2019;13(1):76–82. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.1.76-82>
7. Chyzh MO, Manchenko AO, Trofimova AV, Belochkina IV. Ultrasound assessment of heart remodelling affected by therapeutic hypothermia and MSC on myocardial infarction model. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2020;3(28): 222–40. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.222-240>
8. Babaieva AG, Chizh NA, Rogoza LA, Galchenko SYE, Sandomirsky BP. Effect of extract of cryopreserved piglets' heart fragmentson proceeding of experimental myocardial necrosis. *Scientific bulletins of the Belgorod State University. Medicine series. Pharmacy*. 2014;11(182):117–23. (In Ukrainian). URL: https://www.researchgate.net/publication/311306902_
9. Chizh NA, Babayeva AG, Sleta IV, Galchenko SE, Sandomirsky BP. Peculiarities of myocardial necrosis development and heart remodeling after coronary artery ligation and left ventricle local cryodestruction. *Problems of cryobiology*. 2011;3(21):321–9. URL: <https://www.journal.cryo.org.ua/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/130/161>
10. Sleta IV, Chizh NA, Galchenko SYe, Sandomirsky BP. Myocardium necrosis modelingby cryotechnology. *Biotechnology*. 2011;4(4):73–9. URL: http://biotechnology.kiev.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=157%3A2011-12-03-18-48-56&catid=34%3A2011no4&Itemid=38&lang=ru

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є подальші клінічні та біохімічні дослідження сироватки крові щурів при епінефриновому ураженні серця.

Prospects for further research

Perspective further research would involve clinical and biochemical studies of rat serum following adrenaline-induced heart damage.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript knowingly declare the absence of any actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, or other organizations whose products, services, or financial support could be related to the subject matter of the materials provided or sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців», номер державної реєстрації 0121U113328, шифр теми: НАН України 2.2.6.147, термін виконання: 2022–2026 рр., керівник – кандидат медичних наук, старший дослідник, завідувач відділу експериментальної медицини М.О. Чиж.

Funding information

Funding is provided by the State Budget of Ukraine. This article is a fragment of the planned research work of the Institute of Cryobiology and Cryomedicine Problems of the National Academy of Sciences of Ukraine titled «Features of the course of destructive-inflammatory and reparative processes under the influence of low temperatures and cryo-extracts of mammalian organs», State registration number 0121U113328, topic code: NAS of Ukraine 2.2.6.147, term of execution: 2022–2026, supervisor – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Acting head of the Department of Experimental Medicine M.O. Chyzh.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Чиж Микола Олексійович – кандидат медичних наук, старший дослідник, завідувач відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: n.chizh@ukr.net
моб.: +38 (097) 361-68-61

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, формулювання мети та висновків роботи, проведення експериментальних досліджень, остаточне затвердження статті.

Белочкіна Ірина Владиславівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: ibelochkina@ukr.net
моб.: +38 (097) 252-55-12

Внесок автора: аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, редагування статті, формулювання мети та висновків роботи.

Глоба Вячеслав Юрійович – доктор філософії в галузі «Охорона здоров'я» науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: globa.1978@gmail.com
моб.: +38 (095) 827-74-13

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті.

Слета Ірина Вадимівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: isleta@ukr.net
моб.: +38 (067) 306-61-52

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті.

Михайлова Ірина Павлівна – науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: irene.mikhailova@gmail.com
моб.: +38 (097) 270-70-04

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, написання тексту статті.

Гладких Федір Володимирович – кандидат медичних наук (доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»), докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; старший науковий співробітник групи променевої патології і паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
моб.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: підбір літературних джерел, узагальнення та написання тексту статті.

Chyzh Mykola Oleksiiovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Experimental Cryomedicine Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23 Pereyaslavsk Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: n.chizh@ukr.net
tel.: +38 (097) 361-68-61

Author's contribution: research concept and design, formulation of the purpose and conclusions of the work, conducting experimental studies, final approval of the article.

Belochkina Iryna Vladyslavivna – Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Department of Experimental Cryomedicine Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23 Pereyaslavsk Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: ibelochkina@ukr.net
tel.: +38 (097) 252-55-12

Author's contribution: analysis of the received data and their statistical processing, editing of the article, formulation of the purpose and conclusions of the work.

Globa Vyacheslav Yuriiovych – Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Department of Experimental Cryomedicine Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23 Pereyaslavsk Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: globa.1978@gmail.com
tel.: +38 (067) 306-61-52

Author's contribution: selection of literary sources according to the topic of the work, participation in conducting experimental research, writing the text of the article.

Sleta Iryna Vadymivna – Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Department of Experimental Cryomedicine Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23 Pereyaslavsk Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: isleta@ukr.net
tel.: +38 (067) 306-61-52

Author's contribution: selection of literary sources according to the topic of the work, participation in conducting experimental research, writing the text of the article.

Mikhailova Iryna Pavlivna – Researcher of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23 Pereyaslavsk Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: irene.mikhailova@gmail.com
моб.: +38 (097) 270-70-04

Author's contribution: analysis and interpretation of data, writing the text of the article.

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty «Medicine», Doctoral student (Doctor of Sciences) of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, 61024, Ukraine;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
tel.: +38 (099) 782-78-72

Author's contribution: selection of literary sources, generalization and writing of the text of the article.

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-07>
УДК: 616-001.45:617.57/59:615.281



Профільна характеристика чутливості до протимікробних хіміотерапевтичних препаратів *Corynebacterium jeikeium*, ізолюваних при мінно-вибухових пораненнях кінцівок

Бурова Л.М., <https://orcid.org/0000-0002-0832-729X>, e-mail: burova.lm@gmail.com
Негреба О.-О.О., <https://orcid.org/0009-0000-7151-2124>, e-mail: nagrebaoles2005@gmail.com

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Міністерства охорони здоров'я України, Львів, Україна

Profile characteristics of sensitivity to antimicrobial chemotherapeutic drugs of *Corynebacterium jeikeium* isolated in explosive mine injuries of the limbs

Burova L.M., <https://orcid.org/0000-0002-0832-729X>, e-mail: burova.lm@gmail.com
Nahreba O.-O.O., <https://orcid.org/0009-0000-7151-2124>, e-mail: nagrebaoles2005@gmail.com

Danylo Halytsky Lviv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, Ukraine

Ключові слова:

мінно-вибухові поранення кінцівок,
протимікробні хіміотерапевтичні пре-
парати.

Для кореспонденції:

Бурова Лариса Михайлівна
Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького
Міністерства охорони здоров'я України,
кафедра мікробіології;
вул. Зелена, буд.12, м. Львів, Україна,
79010;
e-mail: burova.lm@gmail.com

© Бурова Л.М., Негреба О.-О.О., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. З моменту вогнепальних поранень мікробіологічний пейзаж залежить від надання медичної допомоги на кожній ланці евакуації. Успіх антибактеріальної терапії в першу чергу залежить від правильного вибору антибіотика, з урахуванням чутливості до нього збудника, що є метою запобігання розвитку інфекційних ускладнень бойової травми, а це можливо при постійному мікробіологічному моніторингу циркулюючих штамів мікроорганізмів.

Мета роботи – вивчити профіль мікроорганізмів, ізолюваних при мінно-вибухових пораненнях кінцівок пацієнтів, які поступали на останню ланку надання медичної допомоги в регіональний медичний центр міста Львова. Визначити антибіотикочутливість ізолюваного нозокоміального патогену *C.jejikeium* до протимікробних хіміотерапевтичних препаратів.

Матеріали та методи. Досліджували штами мікроорганізмів, ізолювані з вогнепальних ран кінцівок 20 поранених чоловічої статі, віком від 20 до 50 років при їх надходженні в регіональний медичний заклад м. Львова в 2024 році.

Збір матеріалу проводили стерильними тампонами в транспортне поживне середовище. Матеріал засівали на кров'яний агар, середовище Ендо, CHROMID® P. aeruginosa Agar, МПА та інкубували за температури 37°C упродовж 24 год. Біохімічну ідентифікацію проводили за допомогою тест-систем Enterotest 24 та Nefermtest 24 (Lachema, Чехія). Культивування *C. jeikeium* проводили на агарі з овечою кров'ю, з метою прискорення росту використовували Tween 80; ідентифікували за морфотинкторіальними, культуральними властивостями, біохімічну активність вивчали за ферментацією глюкози та галактози. Зважаючи на те, що домінуючими контамінантами бойових ран були 8 штамів *C.jejikeium*, проведено визначення чутливості даних ізолятів до протимікробних хіміотерапевтичних препаратів за допомогою диско-дифузійного методу з використанням стандартних дисків згідно EUCAST. Чутливість вищезазначених ізолятів визначали за допомогою диско-дифузійного методу з використанням стандартних дисків. При оцінці профілів резистентності керувалися стандартом EUCAST.

Результати та їх обговорення. В результаті роботи виділили та ідентифікували 24 чистих культури до виду. На рівні 100% встановлено чутливість виділених ізолятів *C.jejikeium* до ванкоміцину та лінезоліду. Чутливість до тетрацикліну становила 25%, гентаміцину та кліндаміцину – по 12,5%. Зважаючи на те, що чутливість восьми ізолятів *C.jejikeium* виявилась схожою, а більшість випадків інфікування даним мікроорганізмом носить виражений госпітальний характер, ми припускаємо, що виділили нозокоміальний патоген.

Висновки. Підсумовуючи результати дослідження та порівнюючи з даними інших авторів щодо моніторингу мікробіологічного пейзажу поранень кінцівок,

констатуємо, що в нашому дослідженні частота виявлення *Paeruginosa* становила 8,3%, *K.pneumoniae* – 20,8%, жодного випадку ізоляції *A.baumannii*. Найчастіше ізолювали мікроорганізми: *C.jejikeium* – 8 штамів (33,3%) зі схожою чутливістю до протимікробних хіміотерапевтичних препаратів, що може свідчити про ізоляцію нозокоміального патогену.

Препаратами вибору для елімінації *C.jejikeium* є ванкоміцин та лінезолід. Після отримання результату антибіотикочутливості можливе призначення тетрацикліну, гентаміцину, кліндаміцину.

Для цитування:

Бурова Л.М., Нербеба О.-О.О. Профільна характеристика чутливості до протимікробних хіміотерапевтичних препаратів *Corynebacterium jejikeium*, ізолюваних при мінно-вибухових пораненнях кінцівок. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32. № 2(49). С. 198–206. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-07>

Key words:

mine-explosive injuries of limbs, anti-microbial chemotherapeutic drugs.

For correspondence:

Burova Larysa Mykhaylivna
Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Microbiology;
12 Zelena Str., Lviv, Ukraine 79010;
e-mail: burova.lm@gmail.com

© Burova L.M., Nahreba O.-O.O., 2024

ABSTRACT

Background. From the moment of gunshot wounds, the microbiological landscape depends on the provision of medical care at each evacuation link. Effective antibacterial therapy relies on choosing the right antibiotics based on the pathogen's sensitivity to them. This approach aims to prevent infectious complications of combat trauma, and it requires continuous microbiological monitoring of circulating microbial strains.

Purpose – to study the profile of microorganisms isolated from mine-explosive injuries of the limbs of patients who were admitted to the last stage of medical care in the regional centre of the city of Lviv. To determine the antibiotic susceptibility of the isolated nosocomial pathogen *C. jejikeium* to antimicrobial chemotherapeutic agents.

Materials and Methods. The strains of microorganisms isolated from gunshot wounds of the limbs of 20 male casualties, aged 20 to 50 years upon admission to the Lviv Regional Medical Facility in 2024, were investigated.

The collection of material was carried out using sterile swabs in a transport nutrient medium. The material was inoculated onto blood agar, Endo medium, CHROMID® *P. aeruginosa* Agar, MPA, and incubated at 37°C for 24 hours. Biochemical identification was carried out using the Enterotest 24 and Nefermtest (Lachema, Czech Republic). The cultivation of *C.jejikeium* was carried out on sheep blood agar, with the purpose of accelerating growth, Tween 80 was used. It was identified based on morpho-tinctorial and cultural properties, and its biochemical activity was studied through the fermentation of glucose and galactose. Considering the fact that the predominant contaminants of combat wounds were 8 strains of *C.jejikeium*, the sensitivity of these isolates to antimicrobial chemotherapeutic agents was determined using the disc diffusion method with standard discs EUCAST. The sensitivity of the above-mentioned isolates was determined using the disc diffusion method with the use of standard discs. At evaluation of resistance profiles was guided by the EUCAST standard.

Results. As a result of the operation, 24 pure cultures were isolated and identified to the species level. The sensitivity of selected isolates of *C.jejikeium* to vancomycin and linezolid was set at 100%. Sensitivity to tetracycline was 25%, gentamicin and clindamycin – 12.5% each. Given that the sensitivity of 8 isolates of *C.jejikeium* turned out to be similar; that the majority of cases of infection with this microorganism have a pronounced hospital character, we assume that we have isolated a nosocomial pathogen.

Conclusions. Summarizing the results of the study and comparing with the data of other authors, regarding the monitoring of the microbiological landscape of wounds of the limbs, we state that in our study the frequency of detection of *Paeruginosa* was – 8.3%, *K.pneumoniae* – 20.8%, not a single case of isolation of *A.baumannii*. The most frequently isolated microorganisms were: *C.jejikeium* – 8 strains (33.3%) with similar sensitivity to antimicrobial chemotherapeutic drugs, which may indicate the isolation of a nosocomial pathogen.

The drugs of choice for *C.jejikeium* elimination are vancomycin and linezolid. After obtaining the result of sensitivity to antibiotics, it is possible to prescribe tetracycline, gentamicin, clindamycin.

For citation:

Burova LM, Nahreba O-OO. Profile characteristics of sensitivity to antimicrobial chemotherapeutic drugs of *Corynebacterium Jeikeium* isolated in explosive mine injuries of the limbs. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(2(49)):198–206. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-07>

ВСТУП

Вогнепальні поранення завжди є первинно мікробо- забрудненими. З моменту поранення кількість бактерій збільшується в геометричній прогресії, а перші 6 год. є основним періодом контамінації [1, 2]. Мікробіологічний пейзаж поранень напряду залежить від надання першої лікарської допомоги, подальшої кваліфікованої медичної допомоги в польовому госпіталі та в регіональних військових госпіталях. Спектр домінуючих патогенів змінюється з часом і різниться залежно від розташування театру бойових дій, тому неможливо визначити єдиний стандартний режим антибактеріальної терапії, який був би доцільним для всіх таких поранених у майбутньому [3].

Дослідження, проведені з метою моніторингу мікроорганізмів, що контаминують бойові рани, впродовж 2014–2022 рр., підтвердили загальносвітову тенденцію: так, домінуючими були грамнегативні неферментуючі карбапенемрезистентні *Acinetobacter spp.* та металобеталактамазопродукуючі *Pseudomonas aeruginosa* [4, 5].

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27.02.2023 р. № 403 «Про затвердження Порядку проведення посиленого епідеміологічного нагляду за протимікробною резистентністю мікроорганізмів, що спричиняють гнійно-запальні інфекції ран у поранених внаслідок бойових дій» [6], важливим є проведення бактеріологічного дослідження зразків біологічних матеріалів пацієнтів, виділення та ідентифікація мікроорганізмів, визначення та оцінка чутливості мікроорганізмів до протимікробних препаратів відповідно до видової належності мікроорганізму згідно з методологією Європейського комітету з визначення чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST).

Успіх антибактеріальної терапії в першу чергу залежить від правильного вибору антибіотика, з урахуванням чутливості до нього збудника, що є метою запобігання розвитку інфекційних ускладнень бойової травми [1], а це можливо при постійному мікробіологічному моніторингу циркулюючих штамів мікроорганізмів.

Мета роботи – вивчити профіль мікроорганізмів, ізольованих при мінно-вибухових пораненнях кінцівок пацієнтів, які поступали на останню ланку надання медичної допомоги в регіональний центр міста Львова. Визначити антибіотикочутливість ізольованого нозокоміального патогену *C. jeikeium* до протимікробних хіміотерапевтичних препаратів.

INTRODUCTION

Gunshot wounds are always primarily microbially contaminated with microbes. From the moment of injury, the number of bacteria increases in a geometric progression, and the first 6 hours are the main period of contamination [1, 2]. The microbiological landscape of wounds directly depends on the provision of first aid, further qualified medical care in the field hospital, and in regional military hospitals. The spectrum of predominant pathogens changes over time and varies depending on the location of the theatre of operations, so it is impossible to establish a single standard regimen of antibacterial therapy that would be appropriate for all such future casualties [3].

Research conducted to monitor microorganisms contaminating combat wounds from 2014 to 2022 confirmed a global trend: the dominant microorganisms were carbapenem-resistant, non-fermenting, gram-negative *Acinetobacter spp.* and metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. [4, 5].

In accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 403 dated February 27, 2023 «On approval of the Procedure for conducting enhanced epidemiological surveillance of antimicrobial resistance of microorganisms causing purulent-inflammatory infections in wounds of the wounded as a result of hostilities» [6], it is important to conduct bacteriological examination of samples of biological materials from patients, isolation and identification of microorganisms, determination and assessment of microorganism sensitivity to antimicrobial agents in accordance with the species affiliation of the microorganism according to the methodology of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

The success of antibacterial therapy primarily depends on the correct choice of antibiotics, taking into account the sensitivity of the pathogen, which is aimed at preventing the development of infectious complications of combat trauma [1], and this is possible with constant microbiological monitoring of circulating strains of microorganisms.

Objective – to study the profile of microorganisms isolated from patients' limb injuries caused by mine explosions, who were admitted to the final stage of medical care at the Lviv regional centre. To determine the antibiotic susceptibility of the isolated nosocomial pathogen *C. jeikeium* to antimicrobial chemotherapeutic agents (ACA).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджували штами мікроорганізмів, ізольовані з вогнепальних ран кінцівок 20 поранених, віком від 20 до 50 років при їх госпіталізації в регіональний медичний заклад м. Львова в 2024 році. В середньому етап евакуації, з моменту поранення, тривав три тижні. При заборі матеріалу брали письмову згоду на проведення обстеження відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України та міжнародних актів.

MATERIALS AND METHODS

The strains of microorganisms isolated from gunshot wounds of the limbs of 20 male casualties, aged 20 to 50 years upon admission to the Lviv Regional Medical Facility in 2024, were investigated. The evacuation stage from the moment of injury lasted on average three weeks. According to the patients, during medical care, they underwent surgical treatment and administration of antimicrobial chemotherapeutic drugs (ACD). Data on the number of sanitizations and antibacterial therapy were not available to us for verification. When

Забір матеріалу проводили стерильними тампонами в транспортне поживне середовище. Матеріал засівали на кров'яний агар, середовище Ендо, CHROMID® P. aeruginosa Agar, МПА та інкубували за температури 37°C упродовж 24 год. Біохімічну ідентифікацію проводили за допомогою тест-систем Enterotest 24 та Nefermtest 24 (Lachema, Чехія). Культивування *C.jejkeium* проводили на агарі з овечою кров'ю, з метою прискорення росту використовували Tween 80; ідентифікували за ферментацією глюкози та галактози. Зважаючи на те, що домінуючими контамінантами бойових ран були 8 штамів *C.jejkeium*, проведено визначення чутливості даних ізолятів до протимікробних хіміотерапевтичних препаратів (ПХП). Чутливість вищезазначених ізолятів визначали за допомогою диско-дифузійного методу з використанням стандартних дисків (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.04.2007 р. № 167 «Про затвердження методичних вказівок визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». При оцінці профілів резистентності керувалися стандартом EUCAST [7].

За допомогою програми Excel для персонального комп'ютера проводили статистичне опрацювання результатів. Значущість різниці між двома показниками оцінювали за критерієм Стюдента. Різницю вважали достовірною за $p < 0,05$.

collecting material, written consent of patients for examination was obtained in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights, the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine, relevant laws of Ukraine and international acts.

The collection of material was carried out using sterile swabs in a transport nutrient medium. The material was inoculated onto blood agar, Endo medium, CHROMID® P. aeruginosa Agar, MPA, and incubated at 37°C for 24 hours. Biochemical identification was carried out using the Enterotest 24 and Nefermtest 24 (Lachema, Czech Republic). The cultivation of *C.jejkeium* was carried out on sheep blood agar, with the purpose of accelerating growth, Tween 80 was used. It was identified based on morpho-tinctorial and cultural properties, and its biochemical activity was studied through the fermentation of glucose and galactose. Considering that the predominant contaminants of combat wounds were 8 strains of *C.jejkeium*, the sensitivity of these isolates to antimicrobial chemotherapeutic agents was determined. The sensitivity of the above-mentioned isolates was determined using the disc diffusion method with the use of standard discs (order of the Ministry of Health of Ukraine No. 167 of April 5, 2007 «On Approval of Methodological Instructions Determination of Sensitivity of Microorganisms to Antibacterial Drugs»). When assessing resistance profiles, the EUCAST standard was used as a guideline. [7].

Statistical processing of the results was carried out using the Excel program for a personal computer. The significance of the difference between the two indicators was assessed using the Student's t-test. The difference was considered significant if $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

У результаті роботи виділили та ідентифікували 24 чистих культури до виду, а саме: *P.aeruginosa* – 10^5 КУО/мл (2 штами – 8,3%), *K.pneumoniae* – 10^4 – 10^5 КУО/мл (5 штамів – 20,8%), *S.aureus* – 10^3 КУО/мл (4 штами – 16,7%), *S.β-haemolyticus* – 10^2 – 10^3 КУО/мл (2 штами – 8,3%), *C.jejkeium* – 10^3 КУО/мл (8 штамів – 33,3%), *E.faecium* – 10^3 КУО/мл (3 штами – 12,5%) (рис.1).

У чотирьох пацієнтів мікроорганізми ізолювали в дисоціації, а саме: *P.aeruginosa* + *S.aureus*; *K.pneumoniae* + *E.faecium*; *S.aureus* + *C.jejkeium*; *C.jejkeium* + *E.faecium*.

З огляду на дослідження щодо верифікації мікроорганізмів при бойовій травмі можна вважати, що на 3-тю добу в мікрофлорі рани переважали умовно-патогенні мікроорганізми: *E.coli*, *S.haemolyticus*, *P.mirabilis*. До 7-ї доби відбувалася контамінація рани госпітальною флорою на фоні успішної елімінації вихідної флори: *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *S.haemolyticus*. На 10-ту добу, незважаючи на антибіотикотерапію, госпітальна флора продовжувала зростати, і у переважній більшості поранених виявляли *A.baumannii*, *P.aeruginosa* [8]. Аналіз наукових досліджень з даної тематики за останні роки визначає, що неферментуючі грамнегативні бактерії залишаються провідними патогенами в розвитку нозо-

As a result of the operation, 24 pure cultures were isolated and identified to the species level, namely. As a result of the work, 24 pure cultures were isolated and identified to species, namely: *P.aeruginosa* – 10^5 CFU/ml (2 strains – 8.3%), *K.pneumoniae* – 10^4 – 10^5 CFU/ml (5 strains – 20.8). %, *S.aureus* – 10^3 CFU/ml (4 strains – 16.7%), *S.β-haemolyticus* – 10^2 – 10^3 CFU/ml (2 strains – 8.3%), *C.jejkeium* – 10^3 CFU/ml. ml (8 strains – 33.3%), *E.faecium* – 10^3 CFU/ml (3 strains – 12.5%) (Fig. 1)

In four patients, microorganisms were isolated in diasociation, namely: *P.aeruginosa* + *S.aureus*; *K.pneumoniae* + *E.faecium*; *S.aureus* + *C.jejkeium*; *C.jejkeium* + *E. faecium*.

Referring to the study on the verification of microorganisms in combat trauma, it is observed that on the 3rd day, the microflora of the wound was predominantly represented by opportunistic pathogens: *E.coli*, *S.haemolyticus*, *P.mirabilis*. Over the course of seven days, wound contamination with hospital flora occurred against the background of successful elimination of the initial flora: *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *S.haemolyticus*. On the 10th day, despite antibiotic therapy, the hospital flora continued to grow, and the vast majority of the wounded showed signs of *A. baumannii*, *P.aeruginosa* [8]. Analysing scientific research on this topic in recent

коміальних інфекцій. Збільшилися і питома вага бактерій роду *Klebsiella* у мікробному спектрі контамінантів вогнепальної рани з 9,4 до 30% [9, 10].

years it is possible to conclude that non-fermenting gram-negative bacteria remain leading pathogens in the development of nosocomial infections. The specific gravity of *Klebsiella* bacteria in the microbial spectrum of contaminants has increased from 9.4 to 30% [9, 10].

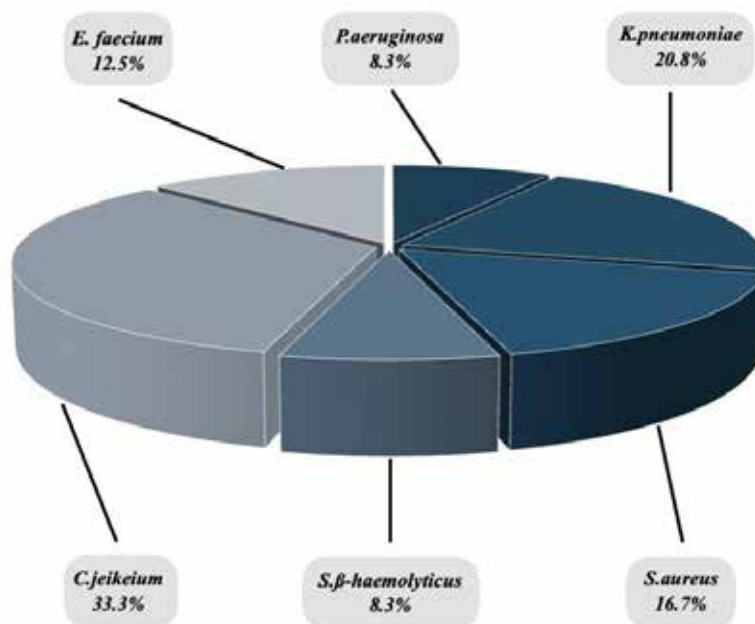


Рис.1. Мікробіологічний пейзаж ізолятів, виділених з вогнепальних ран кінцівок
Fig. 1. Microbiological landscape of isolates extracted from gunshot wounds to the extremities

Ми часто зустрічали визначення антибіотикочутливості вище згаданих мікроорганізмів [4, 11–14] і зовсім не зустрічали результатів щодо *C. jeikeium*, який ми найчастіше ізолювали (33,3%), саме тому звузили наші дослідження виключно на даному мікроорганізмі, оскільки не слід недооцінювати його значення при ускладненні інфекційного процесу.

Вважається, що інфекція розвивається при проникненні *C. jeikeium* через розриви слизової оболонки. Мікроорганізм перебуває в ґрунті, воді та є частиною нормальної мікрофлори шкірних покривів людини. Переважно його виділяють у чоловіків, що, скоріш всього, зумовлено наявністю на шкірі великої кількості вільних жирних кислот, необхідних для його розмноження. Цей мікроорганізм викликає шкірні ураження, пневмонії, ендокардити, перитоніти та інфікує рани; більшість випадків зараження носить виражений госпітальний характер, особливо в осіб з порушеннями імунітету, та у тих, хто отримує багаторазовий або тривалий курс(и) антибіотикотерапії антибіотиками широкого спектра дії [15, 16].

C. jeikeium – нерухома грампозитивна паличка, яка може виглядати як кокобактерія. Саме таку мікроскопічну картину ми спостерігали у трьох випадках: за морфологічними властивостями мікроорганізми мали кокоподібну форму. Окрім культуральних та біохімічних властивостей ідентифікація часто підтверджується на підставі стійкості до багатьох антибіотиків, включаючи β-лактами, аміноглікозиди, еритроміцин і тетрациклін. Ванкоміцин, як правило, є найактивнішим антибіотиком і препаратом вибору при інфекціях. Лінезолід має хорошу активність *in vitro*.

We often encountered definitions of antibiotic susceptibility of the mentioned microorganisms [4, 11–14] and did not encounter any results regarding *C. jeikeium*, which we most frequently isolated, (33,3%), that is why we narrowed down our research exclusively on this microorganism, as its significance should not be underestimated in complicating the infectious process.

It is considered that the infection develops when *C. jeikeium* penetrates through the ruptures of the mucous membrane. The microorganism is present in the soil, water, and is part of the normal microflora of human skin coverings. It is mainly allocated to men, which is most likely due to the presence of large amounts of free fatty acids on the skin, necessary for their reproduction. It causes humans skin lesions, pneumonia, endocarditis, peritonitis, and infects wounds; most cases of infection have a pronounced nosocomial character, especially in individuals with immune system disorders and in those who receive repeated or prolonged courses of antibiotic therapy; broad-spectrum antibiotics [15, 16].

C. jeikeium is a nonmotile, gram-positive bacillus that may appear to be coccobacillary. We observed just such a microscopic picture in three cases: according to the morphological properties, the microorganisms had a cocoon-like shape. In addition to cultural and biochemical characteristics, identification is often confirmed by resistance to many antibiotics, including β-lactams, aminoglycosides, erythromycin, and tetracycline. Vancomycin is generally the most active antibiotic and the drug of choice for infections. Linezolid demonstrated *in vitro* activity. Determination of the sensitivity pheno-

Визначення фенотипів чутливості досліджуваних штамів до широкого кола ПХП подані в таблиці 1. types of the studied strains to a wide range of antimicrobial chemotherapeutic drugs are presented in Table 1.

Таблиця 1. Чутливість ізолятів *C. jeikeium* до протимікробних хіміотерапевтичних препаратів
Table 1. Susceptibility of 20 isolates of *C. jeikeium* to antimicrobial chemotherapeutic drugs

Групи і назви протимікробних хіміотерапевтичних препаратів Groups and names of antimicrobial chemotherapeutic drugs			Кількість чутливих штамів (частка чутливих штамів у %)/ помірно чутливі штами Number of sensitive strains (share of sensitive strains in %)/ moderately sensitive strains	Чутливість штамів Strain sensitivity
β-лактамі β-lactam	пеніциліни penicillins	бензилпеніцилін (10 мкг/диск) benzylpenicillin (10 mcg/disc)	0*	–
		амоксацилін (10 мкг/диск) amoxicillin (10 mcg/disc)	0 / 3	4,29 ± 0,16
	цефалоспорины cephalosporins	цефотаксим (30 мкг/диск) cefotaxime (30 mcg/disc)	0	–
аміноглікозиди aminoglycosides	гентаміцин (10 мкг/диск) gentamicin (10 mcg/disc)	1 (12,5%) / 2	6,75 ± 0,54	
глікопептиди glycopeptides	ванкомицин (30 мкг/диск) vancomycin (30 mcg/disc)	8 (100%) / 0	23,38 ± 0,16	
оксазолідинони oxazolidinones	лінезолід (10 мкг/диск) linezolid (10 mcg/disc)	8/100% / 0	38,50 ± 0,14	
карбапенеми carbapenems	меропенем (10 мкг/диск) meropenem (10 mcg/disc)	0	–	
лінкозаміни lincosamines	кліндаміцин (10 мкг/диск) clindamycin (10 mcg/disc)	1 (12,5%) / 2	6,0 ± 0,33	
рифампіцини rifampicins	рифампіцин (5 мкг/диск) rifampicin (5 mcg/disc)	0 / 3	6,75 ± 0,53	
тетрацикліни tetracyclines	тетрациклін (30 мкг/диск) tetracycline (30 mcg/disc)	2 (25%) / 2	8,75 ± 0,68	
фторхінолони fluoroquinolones	ципрофлоксацин (5 мкг/диск) ciprofloxacin (5 mcg/disc)	0	–	
	моксифлоксацин (5 мкг/диск) moxifloxacin (5 mcg/disc)	0 / 2	3,50 ± 0,23	
сульфоніаміди sulfonylamides	sulfamethoxazole/ trimethoprim (25 mcg/disc)	0	–	

Примітка: 0* – всі досліджувані штами виявили резистентність.
Note: 0* – all tested strains showed resistance.

В ході аналізу отриманих результатів дослідження (табл. 1 та 2) встановлено високу чутливість виділених ізолятів *C. jeikeium* до ванкомицину, лінезоліду (100%), тетрацикліну – 2 штами (25%), гентаміцину та кліндаміцину – по 1 штаму (12,5%). У трьох штамів проявилась помірна чутливість до амоксициліну та рифампіцину, по два штами до гентаміцину, кліндаміцину, тетрацикліну, моксифлоксацину. Штами з помірною чутливістю згідно з рекомендаціями Європейського комітету (версія 13.0) із визначення чутливості до антибіотиків відносили до резистентних [7].

Analysing the obtained research results (Table 1 and 2), a high sensitivity of the isolated *C. jeikeium* strains to vancomycin, linezolid (100%), tetracycline – 2 strains (25%), gentamicin and clindamycin – 1 strain each (12.5%) has been established. Three strains showed moderate sensitivity to amoxicillin and rifampicin, while two strains showed moderate sensitivity to gentamicin, clindamycin, tetracycline, and moxifloxacin. Strains with moderate sensitivity were classified as resistant according to the recommendations of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (version 13.0) [7].

Таблиця 2. Характеристика профілів антибіотикочутливості штамів *C. jeikeium*
Table 2. Characteristics of antibiotic susceptibility profiles of *C. jeikeium* strains

№	Профілі чутливості до ПХП / Sensitivity profiles to ACD	Кількість чутливих штамів / Number of sensitive strains
1	V* L	4
2	V LTe	2
3	VLK	1
4	GVL	1

Примітка: *код антибіотика: G – гентаміцин, V – ванкомицин, L – лінезолід, K – кліндаміцин, Te – тетрациклін.
Note: *antibiotic code: G – gentamicin, V – vancomycin, L – linezolid, K – clindamycin, Te – tetracycline.

Підсумовуючи результати дослідження та порівнюючи з даними інших авторів констатуємо, що в нашому випадку частота виявлення *P.aeruginosa* становить – 8,3%, *K.pneumoniae* – 20,8%, жодного випадку ізоляції *Acinetobacter baumannii*. Це свідчить про високий професіоналізм наших військових медиків у наданні першої і подальшої медичної допомоги.

Оскільки чутливість восьми ізолятів *C.jejkeium* виявилась схожою (див. табл. 2), ми припускаємо, що виділили нозокоміальний патоген. Чи це так, чи це супутнє контамінування рани – питання залишається відкритим. Ми відбирали матеріал на етапі надходження пацієнтів на останню ланку надання медичної допомоги і мікробний пейзаж біоматеріалів, який описали, стосується, по суті, проміжного періоду евакуації поранених з польового госпіталю до регіонального.

З метою профілактика нозокоміальної передачі *C.jejkeium*, контамінації рани даним/чи іншими мікроорганізмами слід дотримуватись основних положень щодо профілактики інфекційних ускладнень при бойових травмах [1].

Стандартні заходи:

- гігієна рук (за настановами Всесвітньої організації охорони здоров'я);
- використання води з милом або дезінфікуючого засобу на спиртовій основі перед контактом із пацієнтом;
- використання води з милом або дезінфікуючого засобу на спиртовій основі перед асептичними процедурами;
- використання води з милом або дезінфікуючого засобу на спиртовій основі перед контактом із біологічними рідинками;
- використання води з милом або дезінфікуючого засобу на спиртовій основі після контакту із хворим;
- використання води з милом або дезінфікуючого засобу на спиртовій основі після контакту з оточенням пацієнта, навіть якщо були використані рукавички;
- використання ізолюючих халатів; захисних масок; захисних окулярів або лицьових щитків.

Summarizing the research results and comparing them with the data of other authors, we can state that in our case, the detection frequency is: *P.aeruginosa* constitutes 8,3%, *K.pneumoniae* – 20,8%, and no isolation case *Acinetobacter baumannii*. This demonstrates the high professionalism of our military medical personnel in providing initial and subsequent medical assistance.

As the sensitivity of 8 isolates of *C.jejkeium* was found to be similar (table 2), we assume that a nosocomial pathogen has been isolated. Whether this is so, or whether it is a concomitant contamination of the wound – the question remains open.

We selected material at the stage of admitting patients to the final stage of providing medical assistance, and the microbial landscape of biomaterials described essentially related to the intermediate period of evacuating the wounded from the field hospital to the regional one.

In order to prevent nosocomial transmission of *C.jejkeium*, contamination of the wound with these and/or other microorganisms it is necessary to adhere to the basic principles of preventing infectious complications in combat injuries [1].

Standard measures:

- hand hygiene (according to the guidelines of the World Health Organization);
- use of water with soap or an alcohol-based disinfectant before contact with the patient;
- use of water with soap or alcohol-based disinfectant before aseptic procedures;
- use of water with soap or alcohol-based disinfectant before coming into contact with biological fluids;
- use of water with soap or alcohol-based disinfectant after contact with a sick person;
- use of water with soap or alcohol-based disinfectant after contact with the patient's surroundings, even if gloves were used;
- use of protective suits; safety masks; safety goggles or face shields.

ВИСНОВКИ

Вивчено і охарактеризовано мікробний пейзаж при мінно-вибухових пораненнях кінцівок пацієнтів при їх надходженні в регіональний медичний заклад м. Львова. Найчастіше ізолювали мікроорганізми: *C.jejkeium* – 8 штамів (33,3%) та *K.pneumoniae* – 5 штамів (20,8%).

Препаратами вибору для елімінації *C.jejkeium* є ванкомицин та лінезолід. Після отримання результату антибіотикочутливості можливе призначення тетрацикліну, гентаміцину, кліндаміцину.

CONCLUSIONS

The microbial landscape in patients' limb injuries caused by mine and explosive devices upon admission to the Lviv regional medical facility has been studied and characterized. The most frequently isolated microorganisms were: *C.jejkeium* – 8 strains (33,3%) and *K.pneumoniae* – 5 strains (20,8%).

Drugs of choice for *C.jejkeium* elimination are vancomycin and linezolid. After obtaining the result of sensitivity to antibiotics, it is possible to prescribe tetracycline, gentamicin, clindamycin.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Лоскутов О.А. Мікробіологічний пейзаж та антибіотикотерапія при мінно-вибуховій травмі. Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія». 2022. № 52(5). 7 с. URL: <https://health-ua.com/article/72244-mkroblogchnij-pejzazh-taantibiotikoterapiya-pri-mnnovibuhovj-travm>

REFERENCES

1. Loskutov OA. Microbiological landscape and antibiotic therapy in mine-explosive injury. Thematic number «Surgery. Orthopedics. Traumatology. Intensive therapy». 2022;52(5):7. (In Ukraine). URL: <https://health-ua.com/article/72244-mkroblogchnij-pejzazh-taantibiotikoterapiya-pri-mnnovibuhovj-travm>

- Wallum T.E., Yun H.C., Rini E.A., Carter K., Guymon C.H., Akers K.S. et al. Pathogens present in acute mangled extremities from Afghanistan and subsequent pathogen recovery. *Military Medicine*. 2015. № 180(1). P. 97–103. DOI: <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-14-00301>
- Ковальчук В.П., Кондратюк В.М. Динаміка видового складу мікрофлори бойових (вогнепальних та мінновибухових) ран кінцівок, одержаних під час антитерористичної операції на сході України у 2014 році. *Хірургія України*. 2016. № (2). С. 13–18.
- Фомін О.О., Фоміна Н.С., Ковальчук В.П., Асланян С.А. Мікрофлора сучасної бойової рани та її чутливість до антибіотиків – що нового? Частина I. *Український медичний часопис*. 2023. № 155(3). С. 82–89. DOI: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.157.247288>
- Kovalchuk P.V., Kondratiuk M.V. Bacterial flora of combat wounds from eastern Ukraine and time-specified changes of bacterial recovery during treatment in Ukrainian military hospital. *BMC Research Notes*. 2017. № 10. 152 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2481-4>
- Про затвердження Порядку проведення посиленого епідеміологічного нагляду за протимікробною резистентністю мікроорганізмів, що спричиняють гнійно-запальні інфекції ран у поранених внаслідок бойових дій: Наказ МОЗ від 27.02.2023 р. № 403. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0489-23#Text>
- EUCAST – ГО «БАКТЕРІОЛОГІЧНА СТАНЦІЯ» – AC «La station bactériologique». URL: <https://acsb.org.ua/eucast/>
- Kaspar R.L., Griffith M.E., Mann P.B., Lehman D.J., Conger N.G., Hopenhath D.R., Murray C.K. Association of bacterial col-onization at the time of presentation to a combat support hospital in a combat zone with subsequent 30-day colonization or infection. *Military Medicine*. 2009. № 174(9). P. 899–903. DOI: <https://doi.org/10.7205/milmed-d-04-3908>
- Фомін О.О., Фоміна Н.С., Кондратюк В.М., Колодій С.А. Характеристика ефективності лікування вогнепальних поранень з використанням VAC-терапії. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2020. Т. 24, №1. С. 106–109. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(1\)-19](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(1)-19)
- Karimi K., Zarei O., Sedighi P., Taheri M., Doosti-Irani A., Shokoozhizadeh L. Investigation of antibiotic resistance and biofilm formation in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Microbiology*. 2021. № 2021. 5573388 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/5573388>
- Karakonstantis S., Kritsotakis E.I., Gikas A. Treatment options for *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* and *A.baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. *Infection*. 2020. № 48(6). P. 835–851. DOI: <https://doi.org/10.7205/milmed-d-04-3908>
- Petrosillo N., Petersen E., Antoniak S. Ukraine war and antimicrobial resistance. *The Lancet Infectious Diseases*. 2023. № 23(6). P. 653–654. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00264-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00264-5)
- Nasser M., Ogali M., Kharat A.S. Prevalence of MDR *Pseudomonas aeruginosa* of war-related wound and burn ward infections from some conflict areas of Western Yemen. *Wound Medicine*. 2018. № 20. P. 58–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wndm.2018.02.001>
- Weintrob A.C., Roediger M.P., Barber M., Summers A., Fieberg A.M., Dunn J. et al. Natural history of colonization with gram-negative multidrug-resistant organisms among hospitalized patients. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2010. № 31(4). P. 330–337. DOI: <https://doi.org/10.1086/651304>
- Rose K., Annette C.R. 207 – Other Coryneform Bacteria and Rhodococci. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2015. № 2. P. 2373–2382. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00207-1>
- Smith K.F., Oram D.M. Corynebacteria (including diphtheria). *Encyclopedia of Microbiology (Third Edition)*. 2009. P. 94–106. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-012373944-5.00216-9>
- Wallum TE, Yun HC, Rini EA, Carter K, Guymon CH, Akers KS, Tyner SD, White CE, Murray CK. Pathogens present in acute mangled extremities from Afghanistan and subsequent pathogen recovery. *Military Medicine*. 2015;180(1):97–103. DOI: <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-14-00301>
- Kovalchuk VP, Kondratiuk VM. Dynamics of the species composition of the microflora of combat (fire and mine-explosive) wounds of the limbs, received during the anti-terrorist operation in the east of Ukraine in 2014. *Surgery of Ukraine*. 2016;(2):13–8. (In Ukraine).
- Fomin OO, Fomina NS, Kovalchuk VP, Aslanian SA. The microflora of a modern combat wound and its sensitivity to antibiotics – what's new? Part II. *Ukrainian medical journal*. 2023;155(3):82–9. (In Ukraine). DOI: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.157.247288>
- Kovalchuk PV, Kondratiuk MV. Bacterial flora of combat wounds from eastern Ukraine and time-specified changes of bacterial recovery during treatment in Ukrainian military hospital. *BMC Research Notes*. 2017;10:152. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2481-4>
- On the approval of the Procedure for enhanced epidemiological surveillance of antimicrobial resistance of microorganisms that cause purulent-inflammatory wound infections in the wounded as a result of hostilities: Order of the Ministry of Health of February 27. 2023;403. (In Ukraine). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0489-23#Text>
- EUCAST – NGO «BACTERIOLOGICAL STATION». GO «BACTERIOLOGICAL STATION» – AC «La station bactériologique». URL: <https://acsb.org.ua/eucast/>
- Kaspar RL, Griffith ME, Mann PB, Lehman DJ, Conger NG, Hopenhath DR, Murray CK. Association of bacterial col-onization at the time of presentation to a combat support hospital in a combat zone with subsequent 30-day colonization or infection. *Military Medicine*. 2009;174(9):899–903. DOI: <https://doi.org/10.7205/milmed-d-04-3908>
- Fomin OO, Fomina NS, Kondratiuk VM, Kolodii SA. Improving the methods of local treatment in case of aphthous lesions on the oral mucosa. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. 2020;24(1):106–9. (In Ukraine). DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(1\)-19](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(1)-19)
- Karimi K, Zarei O, Sedighi P, Taheri M, Doosti-Irani A, Shokoozhizadeh L. Investigation of antibiotic resistance and biofilm formation in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Microbiology*. 2021;2021:5573388. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/5573388>
- Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. Treatment options for *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* and *A.baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. *Infection*. 2020;48(6):835–51. DOI: <https://doi.org/10.7205/milmed-d-04-3908>
- Petrosillo N, Petersen E, Antoniak S. Ukraine war and antimicrobial resistance. *Lancet Infectious Diseases*. 2023;23(6):653–4. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00264-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00264-5)
- Nasser M, Ogali M, Kharat AS. Prevalence of MDR *Pseudomonas aeruginosa* of war-related wound and burn ward infections from some conflict areas of Western Yemen. *Wound Medicine*. 2018;20:58–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wndm.2018.02.001>
- Weintrob AC, Roediger MP, Barber M, Summers A, Fieberg AM, Dunn J et al. Natural history of colonization with gram-negative multidrug-resistant organisms among hospitalized patients. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2010;31(4):330–7. DOI: <https://doi.org/10.1086/651304>
- Rose K, Annette CR. 207 – Other Coryneform Bacteria and Rhodococci. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2015;2:2373–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00207-1>
- Smith KF, Oram DM. Corynebacteria (including diphtheria). *Encyclopedia of Microbiology (Third Edition)*. 2009:94–106. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-012373944-5.00216-9>

Перспективи подальших досліджень

Ми припускаємо, що ізолювали нозокоміальний патоген *C.jejikeium*, який є не розповсюдженим мікроорганізмом та мало вивченим, тому доцільно продовжувати його дослідження. При цьому плануємо: проводити забір матеріалу при мінно-взбухових пораненнях кінцівок не лише від пацієнтів чоловічої статі, а й жіночої; порівняти частоту ізоляції даного мікроорганізму відносно сезону; провести визначення чутливості патогенів до більшої кількості протимікробних хіміотерапевтичних препаратів.

Prospects for further research

As we assume that the nosocomial pathogen *C.jejikeium* has been isolated, which is an uncommon and poorly studied microorganism, it is advisable to continue the research. We plan to: conduct material sampling in cases of limb mine-blast injuries not only from male patients, but also from female ones; compare the frequency of isolation of this microorganism relative to the season; perform sensitivity testing of pathogens to a wider range of antimicrobial chemotherapeutic agents.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи.

Conflict of interest

The authors of the manuscript declare that they have no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work. Financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the research conducted.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.
Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України «Дослідження протимікробної та проти-запальної активностей гетероциклічних та сполук природного походження», номер державної реєстрації: 0123U100153, шифр теми: 2301020, фундаментальне дослідження, термін виконання: 2023–2025р.р, керівник – доцент кафедри мікробіології, доктор філософії Ю.Т. Конечний.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.
The article is a fragment of the planned research work of the Department of Microbiology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, «Study of antimicrobial and anti-inflammatory activity of heterocyclic compounds and compounds of natural origin», state registration number 0123U100153, cipher of subject 2301020, fundamental research, deadline: 2023–2025, Supervisor – Associate Professor of Department of Microbiology Yu.T. Konechnyi.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Бурова Лариса Михайлівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України; вул. Зелена, буд. 12, м. Львів, Україна, 79010;

е-mail: burova.lm@gmail.com

моб.: +38 (067) 793-64-49

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті.

Негреба Олесь-Олексій Олегович – студент 2-го курсу медичного факультету № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України; вул. Зелена, буд. 12, м. Львів, Україна, 79010;

е-mail: nagrebaoles2005@gmail.com

моб.: +38 (093) 668-19-59

Внесок автора: збір даних, їх аналіз та інтерпретація, пошук наукової літератури, аналіз джерел.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Burova Larysa Mykhaylivna – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of Department of Microbiology Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 12 Zelena Str., Lviv, Ukraine 79010;

е-mail: burova.lm@gmail.com

tel.: +38 (067) 793-64-49

Author's contribution: research concept and design, collection and/or assembly of data, data analysis and interpretatio, writing the article, critical revision of the article, final approval of the article.

Nahreba Oles-Oleksii Olegovich – student of the 2nd year of the medical faculty №1 Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 12 Zelena Str., Lviv, Ukraine 79010;

е-mail: nagrebaoles2005@gmail.com

tel.: +38 (093) 668-19-59

Author's contribution: collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation, search in the scientific literature, and analysis of sources.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
12.03.2024

Отримано після рецензування
Received after review
29.04.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
02.05.2024

Опубліковано
Published
28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-08>
УДК: 616.36-002.951.21-018-053-055



Патоморфологічні та статеві-вікові аспекти ехінококозу печінки

Ткаченко Н.О.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5500-3303>, e-mail: nataly.tkachenko2020@gmail.com

Проценко О.С.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6998-9783>, e-mail: pathology@karazin.ua

Ремньова Н.О.¹, <https://orcid.org/0000-0002-6027-2601>, e-mail: remnyova.natalia@gmail.com

Чумак Л.І.¹, <https://orcid.org/0000-0002-1381-6821>, e-mail: lu2112122003@gmail.com

Омельченко В.Ф.², <https://orcid.org/0000-0002-5430-3483>, e-mail: omelchenko0671@gmail.com

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Державна установа «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева

Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Pathomorphological and gender-age aspects of echinococcosis of the liver

Tkachenko N.O.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5500-3303>, e-mail: nataly.tkachenko2020@gmail.com

Protsenko O.S.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6998-9783>, e-mail: pathology@karazin.ua

Remnyova N.O.¹, <https://orcid.org/0000-0002-6027-2601>, e-mail: remnyova.natalia@gmail.com

Chumak L.I.¹, <https://orcid.org/0000-0002-1381-6821>, e-mail: lu2112122003@gmail.com

Omelchenko V.F.², <https://orcid.org/0000-0002-5430-3483>, e-mail: omelchenko0671@gmail.com

¹V.N. Karazin Kharkiv National University

of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²State Institution «V.T. Zaitsev Institute of General and Urgent Surgery

of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

ехінококова кіста, печінка, доросле населення.

Для кореспонденції:

Ткаченко Наталія Олександрівна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра загальної та клінічної патології;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: nataly.tkachenko2020@gmail.com

© Ткаченко Н.О., Проценко О.С.,
Ремньова Н.О., Чумак Л.І.,
Омельченко В.Ф., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Ехінококоз – це хронічне паразитне захворювання, що належить до зооантропогельмінтозів і характеризується розвитком солітарних або множинних кістозних утворень в печінці, легенях, мозку й інших органах. Сьогодні частота захворюваності різко зростає в тих країнах, які не належать до ендемічних, і поширення хвороби здебільшого пов'язане з глобальною міграцією населення.

Мета роботи – проаналізувати патоморфологічні та статеві-вікові особливості прооперованих пацієнтів з ехінококозом печінки за період 2011–2021 рр.

Матеріали та методи. Ретроспективно було проаналізовано медичну документацію та автопсійний матеріал усіх випадків хірургічного втручання у пацієнтів з ехінококозом печінки на базі патологоанатомічного відділення Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України» за період 2011–2021 рр. Вивчено статеві-вікові особливості хворих на ехінококоз. Проведено патоморфологічне дослідження післяопераційного матеріалу з урахуванням розміру й типу кіст, і локацій їх утворення. Препарати забарвлювалися гематоксиліном і еозином і за методом Ван Гізона.

Результати та їх обговорення. За період 2011–2021 рр. було зафіксовано 36 прооперованих пацієнтів з ехінококозом. Здебільшого ехінококоз печінки виявляли у чоловіків – 52,8% ($p \leq 0,05$), середній вік пацієнтів складав $46,9 \pm 3,1$ роки. Серед прооперованих питома вага осіб до 50 років складала 69,4%, з переважанням чоловіків (52%).

У разі первинного й рецидивного ехінококозу печінки виявляли одиничні кісти у більшості пацієнтів, а саме у 26 (72,2%) з переважною локалізацією у правій частці (88,5%). Множинні кісти виявили у 10 пацієнтів (27,8%); ураження правої частки печінки – 70,0%, лівої – 10,0%, обох часток – 20,0%.

Встановлено, що діаметр ехінококових кіст у середньому складав $13,8 \pm 2,5$ см, окремі кісти сягали 17 см. Товщина всіх шарів стінки кісти складала $1,3 \pm 0,3$ см. Зовнішній ацелюлярний шар стінки кісти – $0,8 \pm 0,1$ см.

У більшості випадків (61,1%, $p \leq 0,05$) паразит був живим, про що свідчила прозора, безкольорова рідина кісти з наявністю поодиноких дочірніх кіст діаметром від 0,1 до 2 см, які мали аналогічну материнській кісті макро- і мікроскопічну структуру. Колір всієї мембрани паразита був біло-рожевий.

Висновки. За 10-річний період було зафіксовано 36 прооперованих пацієнтів з приводу ехінококозу печінки, більшість випадків складали чоловіки (52,8%, $p \leq 0,05$).

У разі первинного й рецидивного ехінококозу печінки виявили одиничні кісти у більшості пацієнтів, а саме у 26 (72,2%), з переважною локалізацією у правій частці (88,5%). Множинні кісти виявили у 10 пацієнтів (27,8%); ураження правої частки печінки – 70,0%, лівої – 10,0%, обох часток – 20,0%.

Діаметр ехінококових кіст у середньому складав $13,8 \pm 2,5$ см, окремі кісти сягали 17 см. Товщина всіх шарів стінки кісти складала $1,3 \pm 0,3$ см. Зовнішній ацелюлярний шар стінки кісти був $0,8 \pm 0,1$ см. У більшості випадків паразит був живим (61,1%, $p \leq 0,05$).

Для цитування:

Ткаченко Н.О., Проценко О.С., Ремньова Н.О., Чумак Л.І., Омельченко В.Ф. Патоморфологічні та статеві вікові аспекти ехінококозу печінки. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32. № 2(49). С. 207–213. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-08>

Key words:

echinococcal cyst, liver, adult population.

For correspondence:

Tkachenko Nataliia Olexandrivna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of General and
Clinical pathology;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: nataly.tkachenko2020@gmail.com

© *Tkachenko N.O., Protsenko O.S.,
Remnyova N.O., Chumak L.I.,
Omelchenko V.F., 2024*

ABSTRACT

Background. Echinococcosis is a chronic parasitic disease that belongs to zoonanthropohelminthosis and is characterized by the development of solitary or multiple cystic formations in the liver, lungs, brain and other organs. Today, the incidence is increasing dramatically in non-endemic countries, and the spread of the disease is largely linked to global population migration.

Purpose – To analyze the pathomorphological and sex-age characteristics of operated patients with echinococcosis of the liver for the period 2011–2021.

Materials and Methods. Medical documentation and autopsy material of all cases of surgical intervention in patients with liver echinococcosis at the pathology department of the State Institution «Zaycev V.T. Institute of general and urgent surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» for the period 2011–2021. Sex-age characteristics of patients with echinococcosis were studied. A pathomorphological study of the postoperative material was carried out, taking into account the size and type of cysts, and the location of their formation. The preparations were stained with hematoxylin and eosin and by the Van Gieson method.

Results. During the period 2011–2021, 36 operated patients with echinococcosis were recorded. Liver echinococcosis was mostly detected in men – 52.8% ($p \leq 0.05$), the average age of patients was 46.9 ± 3.1 years. Among the operated, the percentage of people under 50 was 69.4%, with a predominance of men (52%).

In the case of primary and recurrent echinococcosis of the liver, single cysts were found in most patients, namely in 26 (72.2%) with predominant localization in the right lobe (88.5%). Multiple cysts were found in 10 patients (27.8%); lesions of the right lobe of the liver – 70.0%, left – 10.0%, both lobes – 20.0%.

It was established that the average diameter of echinococcal cysts was 13.8 ± 2.5 cm, individual cysts reached 17 cm. The thickness of all layers of the cyst wall was 1.3 ± 0.3 cm. The outer acellular layer of the cyst wall was 0.8 ± 0.1 cm.

In most cases (61.1%, $p \leq 0.05$), the parasite was alive, as evidenced by the clear, colorless cyst fluid with the presence of single daughter cysts with a diameter of 0.1 to 2 cm, which had the same macro- and microscopic characteristics as the mother cyst structure. The color of the entire membrane of the parasite was white-pink.

Conclusions. Over a 10-year period, 36 patients operated on for echinococcosis of the liver were recorded, the majority of cases were men (52.8%, $p \leq 0.05$). The average age of the patients was 46.9 ± 3.1 years and ranged from 26 to 69 years. Among those operated on, the percentage of people under 50 was 69.4%, with a predominance of males in the gender structure.

In the case of primary and recurrent echinococcosis of the liver, single cysts were found in most patients, namely in 26 (72.2%) with predominant localization in the right lobe (88.5%). Multiple cysts were found in 10 patients (27.8%); lesions of the right lobe of the liver – 70.0%, left – 10.0%, both lobes – 20.0%.

The average diameter of echinococcal cysts was 13.8 ± 2.5 cm, individual cysts reached 17 cm. The thickness of all layers of the cyst wall was 1.3 ± 0.3 cm. The outer acellular layer of the cyst wall was 0.8 ± 0.1 cm. In most cases, the parasite was alive (61.1%, $p \leq 0.05$).

For citation:

Tkachenko NO, Protsenko OS, Remnyova NO, Chumak LI, Omelchenko VF. Pathomorphological and gender-age aspects of echinococcosis of the liver. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(2(49)):207–213. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-08>

ВСТУП

Ехінококоз – це хронічне паразитне захворювання, що належить до зооантропогельмінтозів і характеризується розвитком солітарних або множинних кістозних утворень в печінці, легенях, мозку й інших органах [1, 2]. Європейське багаточентрове дослідження, яке тривало три роки, виявило епідеміологічні особливості ехінококозу в різних країнах Європи, а також встановило, що показник захворюваності в чотири рази перевищив показники Європейської системи епіднадзора, а епіцентром цистного ехінококозу в Європі стали країни Балканського півострова [3].

Однак, віднедавна частота захворюваності почала різко зростати і в країнах, які не належать до ендемічних, і поширення хвороби перш за все пов'язане з глобальною міграцією населення [4, 5]. У людини цю патологію спричиняє личинкова стадія ціп'яка *Echinococcus granulosus*, а інфікування відбувається під час контакту з хворими тваринами, збирання ягід і трав, пиття забрудненої яйцями гельмінта води з різноманітних джерел тощо. Шкідлива дія паразита на організм людини зумовлена токсичними продуктами його обміну і механічним тиском ехінококової кісти на навколишні тканини й органи; ступінь тяжкості перебігу ехінококозу залежить від місця локалізації і розміру кісти [5–7]. Найчастіше зустрічається ехінококоз печінки (50–70% випадків). Здебільшого хвороба виявляється випадково, переважно після появи ускладнень із боку гепатобіліарної системи або жовтяниці невідомого ґенезу [8–10]. Останнім часом ехінококоз набуває актуальності в Україні, що пов'язано з ростом захворюваності й розвитком різноманітних ускладнень захворювання.

Мета роботи – проаналізувати патоморфологічні та статеві-вікові особливості прооперованих пацієнтів з ехінококозом печінки за період 2011–2021 рр.

INTRODUCTION

Echinococcosis is a chronic parasitic disease that belongs to zooanthropohelminthosis and is characterized by the development of solitary or multiple cystic formations in the liver, lungs, brain, and other organs [1, 2]. The European multicenter study, which lasted 3 years, revealed the epidemiological features of echinococcosis in various European countries, and also established that the incidence rate exceeded the indicators of the European surveillance system by 4 times, and the epicenter of cystic echinococcosis in Europe became the countries of the Balkan Peninsula [3]. However, recently, the frequency of the disease is increasing sharply in countries that are not endemic, and the spread of the disease is primarily associated with global population migration [4, 5]. In humans, this pathology is caused by the larval stage of *Echinococcus granulosus*, and infection occurs during contact with sick animals, picking berries and herbs, drinking water contaminated with helminth eggs from various sources, etc. The harmful effect of the parasite on the human body is due to the toxic products of its metabolism and the mechanical pressure of the echinococcal cyst on the surrounding tissues and organs; the degree of severity of the course of echinococcosis depends on the location and size of the cyst [5–7]. Liver echinococcosis is the most common (50–70% of cases). In most cases, the disease is detected accidentally, mainly after the appearance of complications from the hepatobiliary system or jaundice of unknown origin [8–10]. Recently, echinococcosis has gained relevance in Ukraine, which is connected with the growth of morbidity and the development of various complications of the disease.

The purpose of the work is to analyze the pathomorphological and sex-age characteristics of operated patients with echinococcosis of the liver for the period 2011–2021.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ретроспективно було проаналізовано медичну документацію та автопсійний матеріал усіх випадків хірургічного втручання у пацієнтів з ехінококом печінки на базі патологоанатомічного відділення Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України» за період 2011–2021 рр. Вивчено статеві-вікові особливості хворих з ехінококозом. Проведено патоморфологічне дослідження післяопераційного матеріалу з урахуванням розміру й типу кіст, і локації їх утворення. Для визначення стану паренхіми печінки брали фрагменти фіброзної капсули й біоптати паренхіми печінки пошкодженої частки. Під час дослідження паразитних кіст реєстрували їхній діаметр, товщину стінки, прозорість вмісту, колір мембрани паразита (кутикулярний і гермінальний). Шматочки тканини печінки та фрагменти фіброзної капсули фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну; після цього відбувалося стандартне проведення матеріалу й виготовлення парафінових блоків; з готових блоків отримали серійні зрізи

MATERIALS AND METHODS

Medical documentation and autopsy material of all cases of surgical intervention in patients with liver echinococcosis at the pathology department of the State Institution «V.T. Zaitsev Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» for the period 2011–2021. Sex-age characteristics of patients with echinococcosis were studied. A pathomorphological study of the postoperative material was carried out, taking into account the size and type of cysts, and the location of their formation. To determine the state of the liver parenchyma, fragments of the fibrous capsule and biopsies of the liver parenchyma of the damaged part were taken. During the study of parasitic cysts, their diameter, wall thickness, transparency of contents, color of parasite membrane (cuticular and germinal) were recorded. Pieces of liver tissue and fragments of the fibrous capsule were fixed in a 10% solution of neutral formalin; after that, the standard processing of the material and the production of paraffin blocks took place; serial sections with a thickness of 4–5 µm were obtained from the finished

товщиною 4–5 мкм. Препарати забарвлювалися гематоксилином і еозином і за методом Ван Гізона. Статистичний аналіз матеріалів дослідження проводили за допомогою програми «STATISTICA 10.0» (Stat Soft, Inc., США) методами описової статистики з розрахунком середньої величини та її похибки та U-критерію Манна–Уїтні (МУ).

blocks. The preparations were stained with hematoxylin and eosin and according to the Van Gieson method. Statistical analysis of research materials was carried out using the program «STATISTICA 10.0» (Stat Soft, Inc., USA) using methods of descriptive statistics with calculation of the average value and its error and the Mann–Whitney U-criterion (MU).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

За період 2011–2021 рр. було зафіксовано 36 прооперованих пацієнтів з ехінококозом печінки. Ехінококоз печінки виявляли у чоловіків частіше, ніж у жінок, відповідно у 52,8% ($p \leq 0,05$). Середній вік пацієнтів складав $46,9 \pm 3,1$ роки. В структурі прооперованих питома вага осіб до 50 років складала 69,4%, з переважанням чоловіків (52%), а осіб старше 51 року – 30,6%, також із переважанням чоловіків (54,5%). Найбільша кількість прооперованих була в 2017 році, 39,0% із загальної кількості.

У разі первинного й рецидивного ехінококозу печінки виявили одиничні кісти у більшості пацієнтів, а саме у 26 (72,2%) з переважною локалізацією у правій частці (88,5%). Множинні кісти виявили у 10 пацієнтів (27,8%); ураження правої частки печінки – 70,0%, лівої – 10,0%, обох часток – 20,0%. Переважну локалізацію ехінококових кіст в правій частці печінки відмічають й інші дослідники [4, 7].

Ехінококові кісти визначалася різного розміру. Їх діаметр у середньому складав $13,8 \pm 2,5$ см, окремі кісти сягали 17 см. Товщина всіх шарів стінки кісти складала $1,3 \pm 0,3$ см. Зовнішній ацелюлярний шар стінки кісти складав $0,8 \pm 0,1$ см.

Зовні ехінококові кісти були оточені щільною фіброзною капсулою, яка щільно прилягала до паренхіми печінки (рис. 1).

Вмістом кісти був сам паразит і його тканини (рис. 2).

During the period 2011–2021, 36 operated patients with echinococcosis of the liver were recorded. For the most part, echinococcosis of the liver was detected more often in men than in women, respectively in 52.8% ($p \leq 0.05$). The average age of the patients was 46.9 ± 3.1 years. In the structure of the operated persons, the specific weight of persons under 50 years of age was 69.4%, with a predominance of men (52%), and persons over 51 years of age – 30.6%, also with a predominance of men (54.5%). The largest number of operated patients was in 2017, 39.0% of the total number.

In the case of primary and recurrent echinococcosis of the liver, single cysts were found in most patients, namely in 26 (72.2%) with predominant localization in the right lobe (88.5%). Multiple cysts were found in 10 patients (27.8%); lesions of the right lobe of the liver – 70.0%, left – 10.0%, both lobes – 20.0%. Other researchers also note the predominant localization of echinococcal cysts in the right lobe of the liver [4, 7].

Echinococcal cysts were determined in different sizes. Their average diameter was 13.8 ± 2.5 cm, individual cysts reached 17 cm. The thickness of all layers of the cyst wall was 1.3 ± 0.3 cm. The outer acellular layer of the cyst wall was 0.8 ± 0.1 cm.

From the outside, the echinococcal cysts were surrounded by a dense fibrous capsule that closely adjoined the liver parenchyma (Fig. 1).

The contents of the cyst were the parasite itself and its tissues (Fig. 2).



Рис. 1. Ехінококова кіста печінки, макроскопічний вигляд. Кіста паразита щільно прилягає до паренхіми печінки (вид з боку печінки)

Fig. 1. Echinococcal liver cyst, macroscopic view. The cyst of the parasite tightly adheres to the parenchyma of the liver (view from the side of the liver)



Рис. 2. Ехінококова кіста печінки на розрізі, макроскопічний вигляд.

Сформована капсула з тканинами паразита всередині
Fig. 2. Echinococcal liver cyst on section, macroscopic view. A capsule is formed with parasite tissues inside

Якщо паразит був живий на момент видалення, то вміст кісти був прозорий, якщо загинув – вміст був мутний з пластівцями внаслідок некрозу тканин паразита. Здебільшого паразит був живим на момент видалення (61,1%, $p \leq 0,05$), про що свідчила прозора, безкольорова рідина кісти, з наявністю одиничних дочірніх кіст діаметром від 0,1 до 2 см, які мали аналогічну материнській макро- і мікроскопічну структуру. Колір всієї мембрани паразита був біло-рожевий.

При первинному ехінококозі печінки макроскопічно фіброзна капсула зсередини гладка з блискучим відтінком, м'яко-еластичної консистенції, майже рівномірної товщини, з наявністю судинної мережі різного ступеня вираженості. Мікроскопічно фіброзна капсула представлена пухкою, сполучною тканиною та фіброзною тканиною, з наявними колагеновими волокнами, вираженою судинною мережею та мізерним клітинним компонентом. При рецидивних ехінококових кістах макроскопічно фіброзна капсула була різної товщини, місцями з вираженими склеротичними поверхневими виразками, мікроскопічно – містила осередки грануляційної тканини й численні еозинофіли.

Макроскопічно ехінококові ураження печінки були представлені як класичний *Echinococcus granulosus*: вони мали сферичну форму, їхній середній діаметр складав $13,8 \pm 2,5$ см, вони мали фіброзну капсулу й містили декілька дочірніх кіст.

Мікроскопічно стінки ехінококових кіст мали тришарову структуру. Зовнішній ацелюлярний шар в середньому був завтовшки $0,8 \pm 0,1$ мм, середній гермінальний шар мав вигляд прозорої тонкої вистілки з гіпохромними ядрами, внутрішній шар (протосколекс) містив фрагменти тканини паразита.

Важливим показником життєздатності паразита є стан його гермінативної мембрани, яка є основою для ремультіплікації паразита. Стан гермінативної мембрани визначає макро- і мікроскопічний характер змін у його кутикулярній мембрані.

Усе це, разом зі структурними особливостями будови перипаразитної капсули, визначає біологічну активність паразита та ехінококової кісти печінки [6] і потребує поглибленого дослідження.

If the parasite was alive at the time of removal, the contents of the cyst were transparent, if dead, the contents were cloudy with flakes due to necrosis of the parasite's tissues. The parasite was mostly alive at the time of removal (61.1%, $p \leq 0.05$), as evidenced by a clear, colorless cyst fluid, with the presence of single daughter cysts with a diameter of 0.1 to 2 cm, which had a similar macro- and microscopic structure. The color of the entire membrane of the parasite was white-pink.

In primary echinococcosis of the liver, the macroscopically fibrous capsule is smooth from the inside with a shiny shade, soft-elastic consistency, almost uniform thickness, with the presence of a vascular network of varying degrees of severity. Microscopically, the fibrous capsule is composed of loose, connective tissue and fibrous tissue, with collagen fibers present, a prominent vascular network, and a scant cellular component. In case of recurrent echinococcal cysts, macroscopically, the fibrous capsule was of different thickness, in places with pronounced sclerotic surface ulcers, and microscopically, it contained cells of granulation tissue and numerous eosinophils.

Macroscopically, the echinococcal lesions of the liver presented as classical *Echinococcus granulosus*: they were spherical in shape, their mean diameter was 13.8 ± 2.5 cm, they had a fibrous capsule and contained several daughter cysts.

Microscopically, the walls of echinococcal cysts had a three-layered structure. The outer acellular layer was on average 0.8 ± 0.1 mm thick, the middle germinal layer had the appearance of a transparent thin lining with hypochromic nuclei, the inner layer (protoscolex) contained fragments of parasite tissue.

An important indicator of the viability of the parasite is the state of its germinal membrane, which is the basis for the remultiplication of the parasite. The state of the germinal membrane determines the macro- and microscopic nature of changes in its cuticular membrane.

All this, together with the structural features of the structure of the periparasitic capsule, determines the biological activity of the parasite and echinococcal liver cyst [6] and requires in-depth research.

ВИСНОВКИ

За десятирічний період було зафіксовано 36 прооперованих пацієнтів з приводу ехінококозу печінки, більшість випадків склали чоловіки (52,8%, $p \leq 0,05$). Середній вік хворих складав $46,9 \pm 3,1$ роки і коливався від 26 до 69 років. Серед прооперованих питома вага осіб до 50 років складала 69,4% з переважанням чоловіків.

У разі первинного й рецидивного ехінококозу печінки виявили одиничні кісти у більшості пацієнтів, а саме у 26 (72,2%) з переважною локалізацією у правій частці (88,5%). Множинні кісти виявили у 10 пацієнтів (27,8%); ураження правої частки печінки – 70,0%, лівої – 10,0%, обох часток – 20,0%.

Діаметр ехінококових кіст у середньому складав $13,8 \pm 2,5$ см, окремі кісти сягали 17 см. Товщина всіх шарів стінки кісти складала $1,3 \pm 0,3$ см. Зовнішній ацелюлярний шар стінки кісти складав $0,8 \pm 0,1$ см. У більшості випадків паразит був живим (61,1%, $p \leq 0,05$).

CONCLUSIONS

Over a 10-year period, 36 patients operated on for echinococcosis of the liver were recorded, the majority of cases were men (52.8%, $p \leq 0.05$). The average age of the patients was 46.9 ± 3.1 years and ranged from 26 to 69 years. Among those operated on, the percentage of people under 50 was 69.4%, with a predominance of men.

In the case of primary and recurrent echinococcosis of the liver, single cysts were found in most patients, namely in 26 (72.2%) with predominant localization in the right lobe (88.5%). Multiple cysts were found in 10 patients (27.8%); lesions of the right lobe of the liver – 70.0%, left – 10.0%, both lobes – 20.0%.

The average diameter of echinococcal cysts was 13.8 ± 2.5 cm, individual cysts reached 17 cm. The thickness of all layers of the cyst wall was 1.3 ± 0.3 cm. The outer acellular layer of the cyst wall was 0.8 ± 0.1 cm. In most cases, the parasite was alive (61.1%, $p \leq 0.05$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. He W., Wang L.Y., Yu W.J., Zhang G.J., Zhong B., Liao S. et al. Prevalence and spatial distribution patterns of human echinococcosis at the township level in Sichuan Province. *Infectious Diseases of Poverty*. 2021. № 10(1). 82 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00862-z>
2. Casulli F., Abela-Ridder B., Petrone Dstat D., Fabiana Dstat M., Bobic B. et al. Unveiling the incidences and trends of the neglected zoonosis cystic echinococcosis in Europe: a systematic review from the MEmE project. *The Lancet Infectious Diseases*. 2023. № 23(3). P. e95–e107. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00638-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00638-7)
3. Hoge M.O., Ciomaga B.F., Muntean M.M., Muntean A.A., Popa M.I., Popa G.L. Cystic Echinococcosis in the Early 2020s: A Review. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2024. № 9. 36 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed9020036>
4. Tamarozzi F., Deplazes P., Casulli A. Reinventing the Wheel of Echinococcus granulosus sensu lato Transmission to Humans. *Trends in Parasitology*. 2020. № 36 (5). P. 427–434. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.02.004>
5. Mahmoudi S., Mamishi S., Banar M., Pourakbari B., Keshavarz H. Epidemiology of echinococcosis in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2019. № 19(1). 929 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4458-5>
6. Manukyan A., Avetisyan L., Sahakyan G., Jimenez A.P., Paronyan L., Gevorgyan K., Vanyan A. et al. A review of human alveolar echinococcosis in the Republic of Armenia from 2008 to 2020. *Parasite Epidemiology and Control*. 2022. № 17. e00246 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parepi.2022.e00246>
7. Paduraru A.A., Lupu M.A., Sima L., Cozma G.V., Olariu S.D., Chiriac S.D. et al. Cystic Echinococcosis in Hospitalized Adult Patients from Western Romania: 2007–2022. *Microorganisms*. 2023. № 11(10). 2388 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11102388>
8. Покидько М.І., Форманчук Т.В., Вознюк О.В., Вовчук І.М., Форманчук А.М. Випадок ехінококової кістки з локалізацією у воротах печінки та розвитком гострого некалькульозного холецистити. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2020. № 24 (1). P. 92–97. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(1\)-17](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(1)-17)
9. Romig T., Deplazes D., Jenkins D., Giraudoux P., Massalo A. et al. Chapter Five-Ecology and Life Cycle Patterns of Echinococcus Species. *Advances in Parasitology*. 2017. № 95. P. 213–314. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2016.11.002>
10. Shumuye N.A., Ohiolele J.A., Gebremedhin M.B., Yan H.B., Li L., Li W.H. et al. A systematic review and meta-analysis on prevalence and distribution of Taenia and Echinococcus infections in Ethiopia. *Parasit Vectors*. 2021. № 14(1). 447 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04925-w>
1. He W, Wang LY, Yu WJ, Zhang GJ, Zhong B, Liao S et al. Prevalence and spatial distribution patterns of human echinococcosis at the township level in Sichuan Province. *Infectious Diseases of Poverty*. 2021;5;10(1):82. DOI: 10.1186/s40249-021-00862-z
2. Casulli F, Abela-Ridder B, Petrone Dstat D., Fabiana Dstat M., Bobic B et al. Unveiling the incidences and trends of the neglected zoonosis cystic echinococcosis in Europe: a systematic review from the MEmE project. *The Lancet Infectious Diseases*. 2023;23(3):e95–107. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00638-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00638-7)
3. Hoge MO, Ciomaga BF, Muntean MM, Muntean AA, Popa MI, Popa GL. Cystic Echinococcosis in the Early 2020s: A Review. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2024;9:36. DOI: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed9020036>
4. Tamarozzi F, Deplazes P, Casulli A. Reinventing the Wheel of Echinococcus granulosus sensu lato Transmission to Humans. *Trends in Parasitology*. 2020;36(5):427–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.02.004>
5. Mahmoudi S, Mamishi S, Banar M, Pourakbari B, Keshavarz H. Epidemiology of echinococcosis in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19(1):929. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4458-5>
6. Manukyan A, Avetisyan L, Sahakyan G, Jimenez AP, Paronyan L, Gevorgyan K, Vanyan A et al. A review of human alveolar echinococcosis in the Republic of Armenia from 2008 to 2020. *Parasite Epidemiology and Control*. 2022;17:e00246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parepi.2022.e00246>
7. Paduraru AA, Lupu MA, Sima L, Cozma GV, Olariu SD, Chiriac SD et al. Cystic Echinococcosis in Hospitalized Adult Patients from Western Romania: 2007–2022. *Microorganisms*. 2023;11(10):2388. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11102388>
8. Pokidko MI, Formanchuk TV, Voznyuk OV, Vovchuk IM, Formanchuk AM. A case of echinococcal bone with localization in the gate of the disease and the development of acute noncalculous cholecystitis. *Bulletin of the Vinnytsia National Medical University*. 2020;24(1):92–97. (In Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(1\)-17](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(1)-17)
9. Romig T, Deplazes D, Jenkins D, Giraudoux P, Massalo A et al. Chapter Five-Ecology and Life Cycle Patterns of Echinococcus Species. *Advances in Parasitology*. 2017;95:213–314. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2016.11.002>
10. Shumuye NA, Ohiolele JA, Gebremedhin MB, Yan HB, Li L, Li WH et al. A systematic review and meta-analysis on prevalence and distribution of Taenia and Echinococcus infections in Ethiopia. *Parasit Vectors*. 2021;14(1):447. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04925-w>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Необхідне подальше проведення проспективного патоморфологічного і клініко-епідеміологічного дослідження іншої медичної документації для поглибленого вивчення етіопатогенезу ехінококозу й встановлення кореляційно-регресивного зв'язку з даними імуноферментного аналізу.

It is necessary to conduct a prospective pathomorphological and clinical-epidemiological study of other medical documentation for an in-depth study of the etiopathogenesis of echinococcosis and to establish a correlation-regression relationship with the data of enzyme immunoassay.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів.

The authors of the manuscript are aware of actual or resulting conflicts of interest regarding this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, and other organizations whose products, services, and financial support may be related to the subject of the submitted materials.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України. Дослідження не є частиною наукової програми. Тему дослідження вибрано з урахуванням актуальності, росту захворюваності і зростаючої кількості оперативних втручань на дану патологію в м. Харкові та області.

Financed by the state budget of Ukraine. Research is not part of the academic program. The topic of the study was chosen taking into account the relevance, the increase in morbidity and the growing number of surgical interventions for this pathology in the city of Kharkiv and the region.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ткаченко Наталія Олександрівна – кандидат медичних наук, доцентка кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: nataly.tkachenko2020@gmail.com
моб.: +38 (068) 879-93-19

Внесок автора: ретроспективний аналіз медичної документації, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, написання тексту статті.

Проценко Олена Сергіївна – доктор медичних наук, професорка, завідувачка кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: pathology@karazin.ua
моб.: +38 (050) 608-05-96

Внесок автора: формулювання мети та визначення методів дослідження за темою роботи, формулювання висновків.

Ремньова Наталія Олексіївна – кандидат медичних наук, доцентка кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: remnyova.natalia@gmail.com
моб.: +38 (057) 707-56-25

Внесок автора: проведення патоморфологічних досліджень, написання тексту статті.

Чумак Любов Ігорівна – кандидат медичних наук, доцентка кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: lu2112122003@gmail.com
моб.: +38 (057) 707-56-25

Внесок автора: аналіз літературних джерел, написання тексту статті, формулювання висновків.

Омельченко Володимир Федорович – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; завідувач патологоанатомічного відділення Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України», в'їзд Балакірева, буд. 1, м. Харків, Україна, 61103;
e-mail: omelchenko0671@gmail.com
моб.: +38 (057) 707-56-25

Внесок автора: написання тексту статті, формулювання висновків.

Tkachenko Nataliia Olexandrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of General and Clinical Pathology of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: nataly.tkachenko2020@gmail.com
tel.: +38 (068) 879-93-19

Author's contribution: retrospective analysis of medical documentation, analysis of received data and their statistical processing, writing the text of the article.

Protsenko Olena Sergiivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of General and Clinical Pathology of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: pathology@karazin.ua
tel.: +38 (050) 608-05-96

Author's contribution: formulation of the goal and definition of research methods according to the topic of the work, formulation of conclusions.

Remnyova Natalia Oleksiivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of General and Clinical Pathology of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: remnyova.natalia@gmail.com
tel.: +38 (057) 707-56-25

Author's contribution: conducting pathomorphological studies, writing the text of the article.

Chumak Lubov Igorivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of General and Clinical Pathology of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: lu2112122003@gmail.com
tel.: +38 (057) 707-56-25

Author's contribution: analysis of literary sources, writing the text of the article, formulation of conclusions.

Omelchenko Volodymyr Fedorovich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of General and Clinical Pathology of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; Head of pathological department of State Institution «Zaycev V.T. Institute of general and urgent surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 1 Balakireva entry, Kharkiv, Ukraine, 61103;
e-mail: omelchenko0671@gmail.com
tel.: +38 (057) 707-56-25

Author's contribution: writing the text of the article, formulation of conclusion.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
27.02.2024

Отримано після рецензування
Received after review
10.04.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
20.04.2024

Опубліковано
Published
28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-09>
УДК: 611.36.018.2:612.647/.648]:616.12-008.331.1-055.26



Морфологічні особливості стромально-паренхіматозного компонента печінки плодів та новонароджених, що розвивалися в умовах материнської гіпертонічної хвороби

Зотова А.Б., <http://orcid.org/0000-0001-5859-1796>, e-mail: zotova@karazin.ua
Шерстюк С.О., <http://orcid.org/0000-0001-6062-7962>, e-mail: anatomy@karazin.ua
Храмова Т.О., <http://orcid.org/0000-0002-7445-6786>, e-mail: tetianakhramova@karazin.ua
Наконежна С.А., <http://orcid.org/0000-0002-4718-1465>, e-mail: s.nakonechna@karazin.ua

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Morphological characteristics of the stromal-parenchymatous component of the liver of fetal and newborn developed under the conditions of maternal hypertension disease

Zotova A.B., <http://orcid.org/0000-0001-5859-1796>, e-mail: zotova@karazin.ua
Sherstiuk S.O., <http://orcid.org/0000-0001-6062-7962>, e-mail: anatomy@karazin.ua
Khramova T.O., <http://orcid.org/0000-0002-7445-6786>, e-mail: tetianakhramova@karazin.ua
Nakonechna S.A., <http://orcid.org/0000-0002-4718-1465>, e-mail: s.nakonechna@karazin.ua

V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, плоди, новонароджені, печінка.

Для кореспонденції:

Зотова Алла Борисівна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра нормальної анатомії та фізіології людини; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: zotova@karazin.ua

© Зотова А.Б., Шерстюк С.О.,
Храмова Т.О., Наконежна С.А., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Екстрагенітальна патологія матері може викликати різноманітні зміни в організмі новонародженого, які в майбутньому є причиною порушень у фізичному і розумовому розвитку, а також викликає підвищення соматичної та інфекційної захворюваності у таких дітей. Тож своєчасна діагностика захворювань печінки у новонароджених та дітей раннього віку залишається актуальною проблемою на сьогоднішній день.

Мета роботи – вивчення морфологічних особливостей стромально-паренхіматозного компонента печінки плодів та новонароджених, що розвивалися в умовах материнської гіпертонічної хвороби.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на препаратах печінки плодів та новонароджених, які загинули у віці 37 тижнів гестації – 1-ша доба постнатального життя. Весь досліджуваний матеріал було поділено на дві групи. До групи контролю (група К) увійшли плоди та новонароджені від здорових матерів (18 випадків), які померли через гостре порушення пуповинно-плацентарного кровообігу та родової травми. Групу порівняння (група П) склали 36 плодів та новонароджених від матерів з гіпертонічною хворобою II стадії. Отримані мікропрепарати забарвлювалися гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за методом Ван Гісона, та за методом Маллорі. Підраховували паренхіматозний, стромальний та судинний компоненти у процентному співвідношенні, а потім обчислювали стромально-паренхіматозний коефіцієнт.

Результати та їх обговорення. Отримані нами результати під час проведеного дослідження вказували на те, що вплив хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, яка розвивалася на фоні гіпертонічної хвороби II стадії у матері призводить до розвитку деструктивно-дистрофічних змін в тканині печінки плодів і новонароджених. Хронічна внутрішньоутробна гіпоксія на фоні материнської артеріальної гіпертензії призводить до паренхіматозних втрат та має виражений стимулюючий ефект на стромальний компонент печінки, і це може привести, під дією певних тригерів, до значного зниження функціональної активності печінки та підвищує ризик розвитку печінкової недостатності та цирозу печінки в майбутньому.

Висновки. Під час проведеного дослідження було встановлено, що хронічна внутрішньоутробна гіпоксія, яка розвивається на фоні гіпертонічної хвороби II стадії у матері, призводить до розвитку значних деструктивно-дистрофічних

змін у тканині печінки плодів та новонароджених. Відбувається зниження об'єму паренхіми за рахунок об'єму гепатоцитів та підвищення об'єму стромы з судинами за рахунок об'єму портальних трактів ($11,2 \pm 2,2\%$ у порівнянні з контролем – $3,4 \pm 0,3\%$), об'єму центральних вен ($12,9 \pm 1,3\%$ у порівнянні з контролем – $9,4 \pm 0,4\%$), об'єму синусоїдів ($13,3 \pm 1,1\%$ у порівнянні з контролем – $11,3 \pm 0,8\%$). Встановлено, що описані нами морфологічні зміни в печінці плодів та новонароджених у подальшому онтогенезі можуть стати передумовою розвитку патології гепатобіліарної системи у таких дітей.

Для цитування:

Зотова А.Б., Шерстюк С.О., Храмова Т.О., Наконечна С.А. Морфологічні особливості стромально-паренхіматозного компонента печінки плодів та новонароджених, що розвивалися в умовах материнської гіпертонічної хвороби. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32. № 2(49). С. 214–221. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-09>

Key words:

hypertensive disease, fetuses, new-borns, liver.

For correspondence:

Zotova Alla Borysivna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Normal Human
Anatomy and Physiology;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: zotova@karazin.ua

© Zotova A.B., Sherstyuk S.O.,
Khramova T.O., Nakonechna S.A., 2024

ABSTRACT

Background. Extragenital pathology of the mother can cause various changes in the body of the newborn, which in the future are the cause of violations in physical and mental development, and also causes an increase in somatic and infectious diseases in such children. Therefore, timely diagnosis of liver diseases in newborns and young children remains an urgent problem today.

Purpose – the article is devoted to the study of the morphological features of the stromal-parenchymal component of the liver of fetuses and newborns that developed under conditions of maternal hypertension.

Materials and Methods. Research was conducted on liver preparations of fetuses and newborns who died at the age of 37 weeks of gestation – the 1st day of postnatal life. All the studied material was divided into two groups. The control group (group K) included fetuses and newborns from healthy mothers (18 cases) who died due to acute disruption of umbilical-placental circulation and birth trauma. The comparison group (group C) consisted of 36 fetuses and newborns from mothers with stage II hypertension. The obtained micropreparations were stained with hematoxylin and eosin, picrofuchsin according to the van Gizon method, and according to the Mallory method. The parenchymal, stromal, and vascular components were calculated as a percentage, and then the stromal-parenchymal ratio was calculated.

Results. The results we obtained during the conducted research indicated that the influence of chronic intrauterine hypoxia, which developed against the background of stage II hypertensive disease in the mother, leads to the development of destructive-dystrophic changes in the liver tissue of fetuses and newborns. Chronic intrauterine hypoxia with maternal arterial hypertension leads to parenchymal losses and has a pronounced stimulating effect on the stromal component of the liver, and this can lead to a significant decrease in the functional activity of the liver under the influence of certain triggers and increases the risk of developing liver failure and liver cirrhosis in the future.

Conclusions. During our research, it was established that chronic intrauterine hypoxia, which develops against the background of stage II hypertensive disease in the mother, leads to the development of significant destructive-dystrophic changes in the liver tissue of fetuses and newborns. There is a decrease in the volume of the parenchyma due to the volume of hepatocytes and an increase in the volume of the stroma with vessels due to the volume of the portal tracts ($11,2 \pm 2,2\%$ compared to the control – $3,4 \pm 0,3\%$), the volume of the central veins ($12,9 \pm 1,3\%$ compared to the control – $9,4 \pm 0,4\%$), the volume of sinusoids ($13,3 \pm 1,1\%$ compared to the control – $11,3 \pm 0,8\%$). It was established that the morphological changes described by us in the liver of fetuses and newborns in the subsequent ontogenesis may become a prerequisite for the development of hepatobiliary system pathology in such children.

For citation:

Zotova AB, Sherstyuk SO, Khramova TO, Nakonechna SA. Morphological features of the stromal-parenchymal component of the liver of fetuses and newborns that developed under conditions of maternal hypertension. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(2(49)):214–221. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-09>

ВСТУП

На сьогоднішній день встановлено, що екстрагенітальна патологія матері, серед якої виділяють

INTRODUCTION

To date, it has been established that maternal extragenital pathology, including hypertension in pregnancy,

гіпертензію вагітних, призводить до розвитку вторинної плацентарної недостатності, яка в свою чергу веде до хронічної внутрішньоутробної гіпоксії (ХВГ) та гіпотрофії плода та новонародженого, а в тяжких випадках до перинатальної смертності. Також екстрагенітальна патологія матері викликає численні зміни в організмі дитини, які впродовж перших років життя є причиною порушень у її фізичному і розумовому розвитку, та викликає підвищення соматичної та інфекційної захворюваності у таких дітей [1]. На жаль, своєчасна діагностика захворювань печінки у новонароджених та дітей раннього віку залишається актуальною проблемою на сьогодні, оскільки різноманітні порушення функції печінки часто мають досить схожі початкові клінічні прояви, або взагалі мають латентний перебіг. Слід зазначити, що раннє виявлення патології дає можливість почати лікування якомога швидше та значно покращити прогноз у таких дітей [2, 3]. Діагностика захворювань печінки у дітей проводиться за допомогою клінічно-лабораторних даних та нерідко має не досить точний характер. Тому прогноз захворювань печінки потребує дослідження більш точних морфологічних даних, і це насамперед стосується оцінки стромально-паренхіматозного компонента печінки [4].

Мета роботи – виявити морфологічні особливості стромально-паренхіматозного компонента печінки плодів та новонароджених, що розвивалися в умовах материнської гіпертонічної хвороби.

leads to the development of secondary placental insufficiency, which in turn leads to chronic intrauterine hypoxia (CIH) and fetal and neonatal hypotrophy, and in severe cases, perinatal mortality. Also, maternal extragenital pathology causes numerous changes in the child's body, which during the first years of life cause disorders in his or her physical and mental development, and causes an increase in somatic and infectious morbidity in such children [1]. Unfortunately, the timely diagnosis of liver diseases in newborns and young children remains an urgent problem today, as various liver dysfunctions often have quite similar initial clinical manifestations or even a latent course. It should be noted that early detection of pathology allows to start treatment as soon as possible and significantly improve the prognosis in such children [2, 3].

Diagnosis of liver diseases in children is based on clinical and laboratory data and is often inaccurate. Therefore, the prognosis of liver diseases requires the study of more accurate morphological data, and this primarily concerns the assessment of the stromal-parenchymal component of the liver [4].

Objective – to determine the morphological features of the stromal-parenchymal component of the liver of fetuses and newborns developing under conditions of maternal hypertension.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводили на препаратах печінки плодів та новонароджених, які загинули у віці 37 тижнів гестації – 1-ша доба постнатального життя. Препарати були отримані під час секційних досліджень, виконаних на базі Комунальної установи охорони здоров'я «Харківський міський перинатальний центр».

Увесь досліджуваний матеріал було поділено на дві групи. До групи контролю (група К) увійшли плоди та новонароджені у віці 37 тижнів гестації – 1-ша доба постнатального життя від здорових матерів (18 випадків), які померли через гостре порушення пуповинно-плацентарного кровообігу та родової травми. Групу порівняння (група П) склали 36 плодів та новонароджених, від матерів з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії у віці 37 тижнів гестації – 1-ша доба постнатального життя. Діагноз ГХ встановлено згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24.05.2012 р. З історій хвороб і пологів аналізували клінічні дані матерів із ГХ: вік, маса тіла, клінічні прояви основного захворювання, дані лабораторних та інструментальних досліджень, лікування, раніше перенесені захворювання, кількість попередніх вагітностей та їх результат, перебіг і результат останніх пологів. Це були жінки низького соціально-економічного рівня, які не планували вагітність, та які відмовилися взаємодіяти з лікувальними установами під час вагітності.

З історій хвороб і пологів також аналізували клінічні дані плодів та новонароджених від матерів із ГХ:

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted on liver preparations of fetuses and newborns who died at the age of 37 weeks of gestation – the 1st day of postnatal life. The preparations were obtained during sectional studies performed at the Kharkiv City Perinatal Center.

All the study material was divided into two groups. The control group (group K) included fetuses and newborns at the age of 37 weeks of gestation – the 1st day of postnatal life from healthy mothers (18 cases) who died due to acute umbilical cord-placental circulation disorder and birth trauma. The comparison group (group C) consisted of 36 fetuses and newborns from mothers with stage II hypertension (HD) at the age of 37 weeks of gestation – the 1st day of postnatal life. The diagnosis of hypertension was established in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 384 of May 24, 2012. Clinical data of mothers with hypertension were analyzed from the medical and delivery histories: age, body weight, clinical manifestations of the underlying disease, laboratory and instrumental studies, treatment, previous diseases, number of previous pregnancies and their outcome, course and outcome of the last delivery.

Clinical data of fetuses and newborns from mothers with HD were also analyzed from the medical and delivery histories: body weight, height, weight-for-height ratio, life expectancy, and cause of death.

In all cases, the fetuses died antenatally (fetus without maceration) or intranatally as a result of acute utero-placental circulatory disorders (premature detachment

маса тіла, зріст, масо-ростовий коефіцієнт, тривалість життя, причина смерті.

В усіх випадках плоди загинули антенатально (плід без мацерації) або інтранатально внаслідок гострого порушення матково-плацентарного кровообігу (передчасне відшарування нормально розташованої плаценти), пуповинного кровообігу (обвивання пуповини навколо тіла або шиї плода, істинні вузли пуповини, коротка пуповина) або від родової травми. Новонароджені групи порівняння загинули від постнатальної асфіксії внаслідок ішемічно-гіпоксичного ураження центральної нервової системи (ЦНС), тривалість життя в усіх випадках дослідження не перевищувала 24 годин. Причиною смерті плодів і новонароджених групи контролю стала тяжка родова черепно-мозкова травма, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти.

Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за методом Ван Гісона, а також за методом Маллорі. Для оцінки стану стромального, паренхіматозного та судинного компонентів печінки використовували мікроскопічну морфометричну сітку Автандилова [5]. Усі гістологічні та морфометричні дослідження проводили на мікроскопі Olympus BX-41 (Японія) з цифровою фотокамерою та використанням програм Olympus Db-soft (Version 3:1).

of a normally located placenta), umbilical circulation (umbilical cord wrapping around the fetal body or neck, true umbilical cord knots, short umbilical cord), or birth trauma. Newborns died of postnatal asphyxia due to ischemic-hypoxic CNS damage, and life expectancy in all cases of the study did not exceed 24 hours. The cause of death of fetuses and newborns in the control group was severe birth trauma or premature detachment of a normally located placenta.

Histologic sections were stained with hematoxylin and eosin, and picrofuchsin using the van Gieson method and the Mallory method. To assess the state of the stromal, parenchymal, and vascular components of the liver, the Avtandilov microscopic morphometric grid was used [5]. All histological and morphometric studies were performed on an Olympus BX-41 microscope (Japan) with a digital camera and using Olympus Db-soft software (Version 3:1).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Печінка групи контролю мала помірно розвинену строму переважно в ділянці портальних трактів. Строма була представлена пухкими пучками колагенових волокон з помірною лімфогістіоцитарною інфільтрацією.

У печінці групи порівняння звертало на себе увагу значне розростання строми, особливо в ділянці портальних трактів у вигляді щільних пучків колагенових волокон з помірною лімфогістіоцитарною інфільтрацією.

Зміни маси та розмірів печінки можуть відбуватися за рахунок паренхіми, строми, зокрема судин. Для детального з'ясування характеру змін було проведено морфометричне дослідження об'ємних параметрів паренхіми, строми з судинами печінки у плодів та новонароджених від здорових матерів та матерів із ГХ II стадії (табл. 1).

The liver of the control group had a moderately developed stroma mainly in the area of portal tracts. The stroma was represented by loose bundles of collagen fibers with moderate lymphohistiocytic infiltration.

In the liver of the comparison group, a significant proliferation of stroma was observed, especially in the portal tracts in the form of dense bundles of collagen fibers with moderate lymphohistiocytic infiltration.

Changes in liver weight and size can occur due to parenchyma, stroma, and vessels in particular. To clarify in detail the nature of the changes, a morphometric study of the volumetric parameters of the parenchyma, stroma and liver vessels in fetuses and newborns from healthy mothers and mothers with stage II HD (Table 1).

Таблиця 1. Стромально-паренхіматозне співвідношення печінки плодів і новонароджених від матерів з ГХ та групи контролю ($M \pm m$)

Table 1. Stromal-parenchymal ratio of the liver of fetuses and newborns from mothers with HD and control group ($M \pm m$)

Показник / Indicator	Група К / Group K	Група П / Group C
Об'єм паренхіми / Parenchyma volume, %	73,1 $\pm$ 8,2	60,2 $\pm$ 4,5*
Об'єм строми з судинами / Volume of stroma with vessels, %	26,9 $\pm$ 6,4	39,8 $\pm$ 3,4*
Стромально-паренхіматозний коефіцієнт / Stromal-parenchymal coefficient	0,36 $\pm$ 0,04	0,66 $\pm$ 0,04*

Примітка:

* $p < 0,05$ у порівнянні з групою К.

Note:

* $p < 0,05$ compared to the group K.

Під час аналізу даних об'ємних параметрів паренхіми, строми та судин печінки було встановлено, що в групі П достовірно знижувався ($p < 0,05$) об'єм

After analyzing the data of volumetric parameters of the liver parenchyma, stroma and vessels, it was found that in group C the volume of the parenchyma

паренхіми та достовірно підвищувався ($p < 0,05$) об'єм строми печінки з судинами у порівнянні з контролем (табл. 1). Достовірне збільшення відносного об'єму судинно-стромального компонента походило за рахунок розростання строми портальних трактів, підвищення об'єму синусоїдів і об'єму центральних вен (табл. 2), що дає нам можливість припустити значний пошкоджуючий вплив хронічної внутрішньоутробної гіпоксії (ХВГ), оскільки прогресування склерозу в настільки ранньому віці, за даними багатьох авторів, найчастіше пов'язане із впливом саме цього патологічного фактора [6, 7].

significantly decreased ($p < 0.05$) and the volume of the liver stroma with vessels significantly increased ($p < 0.05$) compared to the control (Table 1). A significant increase in the relative volume of the vascular-stromal component was due to the proliferation of the portal tract stroma, increased volume of sinusoids and central veins (Table 2), which allows us to assume a significant damaging effect of chronic intrauterine hypoxia, since the progression of sclerosis at such an early age, according to many authors, is most often associated with the influence of this pathological factor [6, 7].

Таблиця 2. Морфометричні показники печінки та її компонентів плодів і новонароджених від матерів з ГХ та групи контролю ($M \pm m$)
Table 2. Morphometric parameters of the liver and its components of fetuses and newborns from mothers with HD and control group ($M \pm m$)

Показник / Indicator	Групи / Groups	
	Група К / Group K	Група П / Group C
Об'єм усіх компонентів печінки / Volume of all liver components, %	100	100
Об'єм гепатоцитів / Hepatocyte volume, %	$73,1 \pm 8,2$	$60,2 \pm 4,5^*$
Об'єм центральних вен / Central vein volume, %	$9,4 \pm 0,4$	$12,9 \pm 1,3^*$
Об'єм синусоїдів / Volume of sinusoids, %	$11,3 \pm 0,8$	$13,3 \pm 1,1^*$
Об'єм жовчних протоків / The volume of the bile ducts, %	$2,8 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,1^*$
Об'єм портальних трактів / Volume of portal paths, %	$3,4 \pm 0,3$	$11,2 \pm 2,2^*$

Примітка:

* $p < 0,05$ у порівнянні з групою К.

Note:

* $p < 0,05$ compared to the group K.

Таким чином, тканина печінки плодів та новонароджених від матерів із ГХ II стадії зазнає змін у вигляді редукції паренхіми (за рахунок зниження об'єму гепатоцитів), та розростання строми. Такі зміни можна пояснити пролонгованою дією ХВГ [8, 9].

ХВГ при материнській артеріальній гіпертензії призводить до паренхіматозних втрат та має виражений стимулюючий ефект на стромальний компонент печінки, і це може привести до значного зниження функціональної активності печінки та підвищує ризик розвитку печінкової недостатності та цирозу печінки в майбутньому [10].

Очевидно, що всі діти, народжені на фоні материнської ГХ, мають бути віднесені до групи високого ризику щодо розвитку у них в подальшому онтогенезі різних патологічних процесів. Необхідно відзначити, що проведення своєчасних і адекватних профілактичних заходів у групах новонароджених від матерів з ГХ дозволить запобігти розвитку ускладнень, у тому числі і з боку печінки.

Отже результати, що були отримані в нашому дослідженні, розширюють знання про структурну реорганізацію печінки та механізми клітинної регенерації у плодів та новонароджених, котрі зазнали впливу хронічної внутрішньоутробної гіпоксії на фоні материнської гіпертонічної хвороби.

Thus, the liver tissue of fetuses and newborns from mothers with stage II HD undergoes changes in the form of parenchymal reduction (due to a decrease in hepatocyte volume) and stromal proliferation. These changes can be explained by the prolonged effect of chronic intrauterine hypoxia [8, 9].

Chronic intrauterine hypoxia in maternal hypertension leads to parenchymal losses and has a pronounced stimulating effect on the stromal component of the liver, and this can lead to a significant decrease in liver function and increases the risk of developing liver failure and cirrhosis in the future[10].

Obviously, all children born against the background of maternal HD should be classified as a high-risk group for the development of various pathological processes in their further ontogeny. It should be noted that timely and adequate preventive measures in groups of newborns born to mothers with HD will prevent the development of complications, including those from the liver.

Thus, the results obtained in our study expand the knowledge about the structural reorganization of the liver and the mechanisms of cellular regeneration in fetuses and newborns exposed to chronic intrauterine hypoxia in the setting of maternal hypertension.

ВИСНОВКИ

Хронічна внутрішньоутробна гіпоксія, що розвивається на фоні гіпертонічної хвороби II стадії у матері,

CONCLUSIONS

Chronic intrauterine hypoxia developing on the background of stage II hypertension in the mother leads to

призводить до розвитку значних деструктивно-дистрофічних змін у тканині печінки плодів та новонароджених.

Встановлено, що при материнській гіпертонічній хворобі II стадії відбувається зниження об'єму паренхіми за рахунок об'єму гепатоцитів та підвищення об'єму стромы з судинами за рахунок об'єму портальних трактів ($11,2 \pm 2,2\%$ у порівнянні з контролем – $3,4 \pm 0,3\%$), об'єму центральних вен ($12,9 \pm 1,3\%$ у порівнянні з контролем – $9,4 \pm 0,4\%$), об'єму синусоїдів ($13,3 \pm 1,1\%$ у порівнянні з контролем – $11,3 \pm 0,8\%$).

У ході проведеного дослідження описані нами морфологічні зміни в печінці в подальшому онтогенезі можуть стати передумовою розвитку патології гепатобіліарної системи у таких дітей.

the development of significant destructive and dystrophic changes in the liver tissue of fetuses and newborns.

It has been established that in maternal hypertension of the second stage there is a decrease in the volume of parenchyma due to the volume of hepatocytes and an increase in the volume of stroma with vessels due to the volume of portal tracts ($11,2 \pm 2,2\%$ compared to control – $3.4 \pm 0.3\%$), central vein volume ($12.9 \pm 1.3\%$ compared to control – $9.4 \pm 0.4\%$), sinusoidal volume ($13.3 \pm 1.1\%$ compared to control – $11.3 \pm 0.8\%$).

In the course of the study, the morphological changes in the liver described by us in the further ontogeny may become a prerequisite for the development of pathology of the hepatobiliary system in such children.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Король Т.М. Фетоплацентарна недостатність (ФПН)-актуальна проблема медицини. Клініко-етіопатогенетичні критерії діагностики, лікування та профілактики. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. № 1. С. 49–54.
2. Sherstiuk S.O., Panov S.I., Liadova T.I., Tsivenko O.I., Sherstiuk L.L. The morphometric parameters of the parenchymal and stromal liver components of healthy newborns from healthy mothers with a physiological course of pregnancy. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020. № 73. С. 1895–1899. DOI: <https://doi.org/10.36740/wlek202009201>
3. Finegold M. Pathology of the liver in children: Where would I (we) be without "Pepper"? *Semin Diagn Pathol*. 2016. № 33(6). P. 367–376. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2016.08.002>
4. Deirdre A. Kelly. Diseases of the liver and biliary system in children. Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. 2017. 636 p.
5. Zotova A., Zubova Y., Sherstiuk L., Khramova T., Nakonechna S. Pathomorphological peculiarities of liver of fetuses and newborns born in conditions of hypertensive disease in the mother. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University, series «Medicine»*. 2020. № 39. С. 98–105. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2020-39-11>
6. Марковский В.Д. Морфологические особенности строения внутренних органов плодов от матерей, беременность которых протекала на фоне первичной плацентарной дисфункции. *Медицина сегодня и завтра*. 2014. №4(65). С. 12–17.
7. Проценко Е.С. Показатели массы печени и массы тела плодов и новорожденных от матерей с железодефицитной анемией, преэклампсией и сахарным диабетом. *Морфология*. 2013. № 1. С. 65–72. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2013.1.65-72>
8. Robinson M.W., Harmon C., O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cellular & molecular immunology*. 2016. № 3. P. 267–276. DOI: <https://doi.org/10.1038/cmi.2016.3>
9. Sherstiuk S.O., Panov S.I., Belozorov I.V., Liadova T.I. Morphological features of non-parenchymal liver cells of full-term stillbirths from HIV-mono-infected mothers. *Polish journal of Pathology*. 2021. № 72(1). P. 57–63. DOI: <https://doi.org/10.5114/pjp.2021.106444>
10. Akil A., Endsley M., Shanmugam S., Saldarriaga O., Somasunderam A., Spratt H. et al. Fibrogenic gene expression in hepatic stellate cells induced by HCV and HIV replication in a three cell co-culture model system. *Scientific reports*. 2019. № 9(1). 568 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37071-y>
1. Korol TM. Fetoplacental insufficiency (FPN) is an actual medical problem. Clinical and etiopathogenetic criteria for diagnosis, treatment and prevention. *Herald of problems of biology and medicine*. 2013;1:49–54. (In Ukraine).
2. Sherstiuk SO, Panov SI, Liadova TI, Tsivenko OI, Sherstiuk LL. The morphometric parameters of the parenchymal and stromal liver components of healthy newborns from healthy mothers with a physiological course of pregnancy. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020;73:1895–9. Doi: <https://doi.org/10.36740/wlek202009201>
3. Finegold M. Pathology of the liver in children: Where would I (we) be without «Pepper»? *Semin Diagn Pathol*. 2016;33(6):367–76. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2016.08.002>
4. Deirdre A. Kelly. Diseases of the liver and biliary system in children. Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2017;636.
5. Zotova A, Zubova Y, Sherstiuk L, Khramova T, Nakonechna S. Pathomorphological peculiarities of liver of fetuses and newborns born in conditions of hypertensive disease in the mother. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University, series «Medicine»*. 2020;39:98–105. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2020-39-11>
6. Markovskii VD. Morphological features of the structure of the internal organs of fetuses from mothers whose pregnancy occurred against the background of primary placental dysfunction. *Medicine today and tomorrow*. 2014;4(65):12–7. (In Ukraine).
7. Protsenko ES. Indicators of liver weight and body weight of fetuses and newborns of mothers with iron deficiency anemia, preeclampsia, and diabetes. *Morphology*. 2013;VII(1):65–72. (In Ukraine). DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2013.1.65-72>
8. Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cellular & molecular immunology*. 2016;3:267–76. DOI: <https://doi.org/10.1038/cmi.2016.3>
9. Sherstiuk SO, Panov SI, Belozorov IV, Liadova TI. Morphological features of non-parenchymal liver cells of full-term stillbirths from HIV-mono-infected mothers. *Polish journal of Pathology*. 2021;72(1):57–63. DOI: <https://doi.org/10.5114/pjp.2021.106444>
10. Akil A, Endsley M, Shanmugam S, Saldarriaga O, Somasunderam A, Spratt H et al. Fibrogenic gene expression in hepatic stellate cells induced by HCV and HIV replication in a three cell co-culture model system. *Scientific reports*. 2019;9(1):568. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37071-y>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Перспективним є вивчення імуногістохімічних особливостей стромального компонента печінки плодів та новонароджених, що розвивалися в умовах материнської гіпертонічної хвороби.

It is promising to study the immunohistochemical features of the stromal component of the liver of fetuses and newborns developing under conditions of maternal hypertension.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript knowingly declare that there is no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, or other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the materials provided or who sponsored the research.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.
Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедри нормальної анатомії та фізіології людини «Виявлення впливу патології матері на розвиток організму плода та дітей раннього віку», номер державної реєстрації 0124U001606, шифр теми: 76.29.47, прикладна, термін виконання: 2024–2027 рр., керівник – завідувач кафедри нормальної анатомії та фізіології людини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, доктор медичних наук, професор С.О. Шерстюк.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.
The article is a fragment of the planned research work of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, School of Medicine of the department of normal anatomy and physiology «Identification of the influence of maternal pathology on the development of the body of the fetus and young children», state registration number 0124U001606, subject code: 76.29.47, declared, implementation period: 2024–2027, MD, PhD, Full Professor, Head of Department of Human Anatomy and Physiology, School of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine S.O. Sherstyuk.

Подяка

Ми високо цінуємо редакційну допомогу, надану редакційною колегією журналу «Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія "Медицина"». Також вдячні Харківському національному університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України за надання необхідних ресурсів для цього дослідницького проекту.

Acknowledgments

We highly appreciate the editorial assistance provided by the editorial board of «The Journal V.N. Karazin Kharkiv National University. Series "Medicine"». Also grateful to V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine for providing the necessary resources for this research project.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Зотова Алла Борисівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: zotova@karazin.ua
tel.: +38 (057) 786-57-60

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті.

Шерстюк Сергій Олексійович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: anatomy@karazin.ua
tel.: +38 (057) 786-57-60

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті.

Храмова Тетяна Олександрівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: tetianakhramova@karazin.ua
tel.: +38 (057) 786-57-60

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті.

Zotova Alla Borysivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Human Anatomy and Physiology School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022
e-mail: zotova@karazin.ua
tel.: +38 (057) 786-57-60

Author's contribution: conception and design of the study, data collection, data analysis and interpretation, writing of the article, revision of the article.

Sherstyuk Sergey Oleksiyovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Human Anatomy and Physiology School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: anatomy@karazin.ua
tel.: +38 (057) 786-57-60

Author's contribution: concept and design of the study, analysis and interpretation of data, final approval of the article.

Khramova Tetyana Oleksandrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Human Anatomy and Physiology School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: tetianakhramova@karazin.ua
tel.: +38 (057) 786-57-60

Author's contribution: data analysis and interpretation, final approval of the article.

Наконечна Світлана Анатоліївна – кандидат біологічних наук, доцент кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: s.nakonechna@karazin.ua

+38 (057) 786-57-60

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті.

Nakonechna Svitlana Anatoliivna – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of Department of Human Anatomy and Physiology School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: s.nakonechna@karazin.ua

tel.: +38 (057) 786-57-60

Author's contribution: data analysis and interpretation, final approval of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
16.03.2024

Отримано після рецензування
Received after review
28.04.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
02.05.2024

Опубліковано
Published
28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-10>
УДК: 616-001.5/.718.19:616.71-001.5-089.84-08



Результати ранньої реабілітації хворих з нестабільними ушкодженнями тазового кільця і поєднаним ушкодженням нижніх кінцівок

Журавльов В.Б., <https://orcid.org/0000-0001-5456-3253>, e-mail: oksanamail2013@gmail.com

Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Results of early rehabilitation of patients with unstable injuries of the pelvic ring and combined injuries of the lower extremities

Zhuravlov V.B., <https://orcid.org/0000-0001-5456-3253>, e-mail: oksanamail2013@gmail.com

Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

нестабільний перелом тазового кільця, ушкодження нижніх кінцівок, хірургічне лікування, рання реабілітація.

Для кореспонденції:

Журавльов Валентин Борисович
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра травматології та ортопедії;
просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: oksanamail2013@gmail.com

© Журавльов В.Б., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Функціональний результат хірургічного лікування нестабільних переломів тазового кільця значною мірою залежить від ранньої активізації пацієнтів й своєчасного дозованого навантаження з урахуванням поєднаних ушкоджень нижніх кінцівок.

Мета роботи – розробити програму ранньої реабілітації пацієнтів з нестабільними переломами тазового кільця й поєднаними ушкодженнями нижніх кінцівок та дослідити результати її застосування.

Матеріали та методи. Матеріал – протоколи клініко-рентгенологічного обстеження 42 хворих з нестабільними переломами тазового кільця (типи В і С), як домінантною травмою з поєднаними ушкодженнями нижніх кінцівок, які склали основну групу А (n = 25) та контрольну групу В (n = 17). Всім пацієнтам проводилось хірургічна стабілізація переломів в травматологічному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» Харківської міської ради, і в ранньому післяопераційному періоді застосовувались програми реабілітації: в групі В – загальноприйнята в даному лікувальному закладі, в групі А – нова, яка відрізнялася наявністю навчальних бесід, ізометричних вправ для паравертебральних, сідничних м'язів, ідеомоторних вправ та релаксаційних технік мануальної терапії для м'язів ноги на боці ацетабулярного перелому, переломів стегнової кістки та кісток гомілки, статичні вправи для м'язів тазового дна. Методи: клінічний, в тому числі з оцінкою болю за цифровою рейтинговою шкалою (NRS); функціонального стану після переломів таза за шкалою Majeeed, оцінкою кінезіофобії за шкалою Тампа TSK; а також рентгенологічний та статистичний.

Результати та їх обговорення. Результатом застосування розробленої програми ранньої реабілітації стала активна усвідомлена участь пацієнтів основної групи у процесі лікування, позитивний емоційний настрій, відсутність страху руху в кінцівках під час виконання ЛФК (TSK для групи А (31,7 ± 10,6) балів; для групи В (46,6 ± 13,2) балів), суттєве зниження інтенсивності болю (NRS (3,6 ± 2,4) та (4,8 ± 1,8) балів відповідно). Ці чинники сприяли ранній активізації пацієнтів з достовірним (p < 0,05) зниженням середнього терміну постільного режиму у групі А.

Висновки. Застосування розробленої програми ранньої реабілітації даного контингенту хворих виявило значне превалювання відмінних та хороших результатів групи А, порівняно з групою В (61,8 і 72,6% відповідно), та зменшення незадовільних результатів (14,2 і 7,4% відповідно).

Для цитування:

Журавльов В.Б. Результати ранньої реабілітації хворих з нестабільними ушкодженнями тазового кільця і поєднаним ушкодженням нижніх кінцівок. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2024. Т. 32. № 2(49). С. 222–229. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-10>

Key words:

unstable pelvic ring fracture, lower limb injuries, surgical treatment, early rehabilitation.

For correspondence:

Zhuravlov Valentin Borisovich
Kharkiv National Medical University of the
Ministry of Health of Ukraine, Department
of Traumatology and Orthopedics;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: oksanamail2013@gmail.com

© Zhuravlev V.B., 2024

ABSTRACT

Background. The functional outcome of surgical treatment of unstable fractures of the pelvic ring largely depends on the early activation of patients and timely dosed load taking into account concomitant injuries of the lower extremities.

Purpose – to develop a program of early rehabilitation of patients with unstable fractures of the pelvic ring and combined injuries of the lower extremities and to investigate the results of its application.

Materials and Methods. The material is clinical and radiological examination protocols of 42 patients with unstable fractures of the pelvic ring (types B and C) as a dominant injury with combined injuries of the lower extremities, which made up the main group A (n = 25) and the control group B (n = 17). All patients underwent surgical stabilization of fractures in the trauma department of the «City Clinical Hospital Of Emergency And Urgent Medical Care Named After Prof. O. I. Meshchaninov, Municipal Non-Profit Enterprise Of The City Council Of Kharkiv», and in the early postoperative period, rehabilitation programs were used: in group B – generally accepted in this hospital, in group A – a new one, which was distinguished by the presence of educational program, isometric exercises for the paravertebral and gluteal muscles, ideomotor exercises and relaxation techniques of manual therapy for the muscles of the leg on the side of the acetabular fracture, fractures of the femur and tibia, static exercises for the muscles of the pelvic floor. Methods: clinical, including pain assessment using a numerous rating scale (NRS); functional status after pelvic fractures according to the Majeed scale, assessment of kinesiophobia according to the Tampa TSK scale; radiological; statistical.

Results. The result of the application of the developed early rehabilitation program was the active and conscious participation of patients of the main group in the treatment process, a positive emotional mood, the absence of fear of movement in the limbs during exercise therapy (TSK for group A (31.7 ± 10.6) points; for group B (46.6 ± 13.2) points), a significant decrease in the intensity of the pain syndrome (NRS (3.6 ± 2.4) points and (4.8 ± 1.8) points, respectively). These factors contributed to the early activation of patients with a significant ($p < 0.05$) decrease in the average duration of bed rest in group A.

Conclusions. The application of the developed early rehabilitation program for this contingent of patients revealed a significant prevalence of excellent and good results in group A compared to group B (61.8 and 72.6%, respectively) and a decrease in unsatisfactory results (14.2 and 7.4%, respectively).

For citation:

Zhuravlov VB. Results of early rehabilitation of patients with unstable injuries of the pelvic ring and combined injuries of the lower extremities. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2024;32(2(49)):222–229. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-10>

ВСТУП

Переломи кісток таза, особливо тазового кільця, є однією з складних проблем травматології. Частота таких переломів складає 3–10% від усіх ушкоджень опорно-рухової системи [1], однак, через високо-енергетичний механізм травми, майже 70–90% переломів таза супроводжуються супутніми ушкодженнями інших органів і систем [2] з рівнем летальності до 10–18% [3].

Основним методом лікування нестабільних переломів таза є оперативний. Хірургічна реконструкція анатомії таза є складною задачею, особливо в умовах політравми, і лише першим етапом тривалого відновлення функціональних можливостей поясу нижніх кінцівок і опорно-рухової системи в цілому. Неусунене зміщення кісток таза є достовірним фактором розвитку незадовільних функціональних результатів з рівнем інвалідності 30–50% [4]. Ефективність лікування даної категорії пацієнтів значною мірою залежить від адекватної реабілітації, яка в ранньому післяопераційному періоді спрямована переважно на профілактику м'язової атрофії та контрактур

INTRODUCTION

Fractures of the pelvic bones, especially of the pelvic ring, are one of the complex problems of traumatology. The frequency of such fractures is 3–10% of all injuries of the musculoskeletal system [1], however, due to the high-energy mechanism of injury, almost 70–90% of pelvic fractures are accompanied by concomitant injuries of other organs and systems [2] with a mortality rate of up to 10–18% [3].

The main method of treatment of unstable pelvic ring fractures is operative. Surgical reconstruction of the anatomy of the pelvis is a difficult task, especially in conditions of polytrauma, and only the first stage of a long-term recovery of the functional capabilities of the lower limb girdle and the locomotor system as a whole. Uncorrected displacement of the pelvic bones is a reliable factor in the development of unsatisfactory functional results with a disability level of 30–50% [4]. The effectiveness of the treatment of this patients category largely depends on adequate rehabilitation, which in the early postoperative period is aimed mainly at the prevention of muscle atrophy and contractures

у суглобах нижніх кінцівок [5, 6]. Ми вважаємо, що існує можливість і навіть необхідність розширення засобів реабілітації в ранні терміни після операції з метою покращення функціонального стану опорно-рухової системи в тривалій період відсутності повноцінного навантаження через зростання переломів тазового кільця.

Мета роботи – розробити програму ранньої реабілітації пацієнтів з нестабільними переломами тазового кільця й супутніми ушкодженнями нижніх кінцівок та дослідити результати її застосування.

in the joints of the lower extremities [5, 6]. We believe that there is a possibility and even a need to expand the means of rehabilitation in the early days after surgery in order to improve the functional state of the locomotor system during a long period of absence of full load due to the increase in pelvic ring fractures.

Objective – to develop a program of early rehabilitation of patients with unstable fractures of the pelvic ring and accompanying injuries of the lower extremities and to investigate the results of its application.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріал дослідження – протоколи клініко-рентгенологічного обстеження 42 хворих з нестабільними переломами тазового кільця, як домінуючою травмою та поєднаними ушкодженнями нижніх кінцівок, які склали основну групу А (n = 25) та контрольну групу В (n = 17). Середній вік пацієнтів – (34,5 ± 14,9) та (38,8 ± 18,2) років відповідно. Всім пацієнтам проводилась хірургічна стабілізація переломів у травматологічному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» Харківської міської ради. У групі А 11 (44%) чоловіків, 14 (56%) жінок застосовувалась розроблена програма реабілітації в ранньому післяопераційному періоді, яка включала навчальні бесіди щодо отриманої травми та її впливу на опорно-рухову систему, особливостей ортопедичного режиму у післяопераційному періоді; профілактику контрактур у суглобах нижніх кінцівок, профілактику атрофії паравертебральних м'язів, м'язів таза та нижніх кінцівок засобами фізичної реабілітації. В групі В 6 (35%) чоловіків, 11 (65%) жінок використовували програму ЛФК, загальноприйняту в Комунальному некомерційному підприємстві «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» Харківської міської ради, для профілактики контрактур суглобів та атрофії м'язів нижніх кінцівок. Методи дослідження: клінічний, у тому числі з оцінкою інтенсивності болю за цифровою рейтинговою шкалою (NRS) від 0 до 10 (0 – відсутність болю; 10 – нестерпний біль); функціонального стану після переломів таза за шкалою Majeed [7], оцінкою кінезіофобії за однойменною шкалою Трампа TSK [8] від 17 (відсутність або незначний ступінь кінезіофобії) до 68 (максимальний страх руху); рентгенологічний; статистичний. Враховуючи той факт, що оцінка функціонального стану проводилась у ранньому післяопераційному періоді, коли пацієнти ходили за допомогою додаткової опори з дозованим навантаженням, такі розділи шкали Majeed, як ходьба без сторонньої допомоги, не оцінювались.

Критерії включення в дослідження: закриті нестабільні переломи тазового кільця як домінуюча травма.

Критерії виключення з дослідження: відкриті переломи таза; нестабільні переломи таза, поєднані з тяжкою черепно-мозковою травмою, або травмою грудної клітки з переломами ребер та гемопневмотораксом, або травмою черевної порожнини з внутрішньочеревною кровотечею, або відкритими переломами кінцівок III типу.

MATERIALS AND METHODS

The material of the study is the clinical and radiological examination protocols of 42 patients with unstable fractures of the pelvic ring as a dominant injury and combined injuries of the lower extremities, which made up the main group A (n = 25) and the control group B (n = 17). The average age of the patients is (34.5 ± 14.9) and (38.8 ± 18.2) years, respectively. All patients underwent surgical stabilization of fractures in the trauma department of the «City Clinical Hospital Of Emergency And Urgent Medical Care Named After Prof. O.I. Meshchaninov, Municipal Non-Profit Enterprise Of The City Council Of Kharkiv». In group A 11 (44%) of men, 14 (56%) of women, a developed rehabilitation program was used in the early postoperative period, which included educational program about the received injury and its impact on the musculoskeletal system, the peculiarities of the orthopedic regime in the postoperative period; prevention of contractures in the joints of the lower limbs, prevention of atrophy of paravertebral muscles, muscles of the pelvis and lower limbs by means of physical rehabilitation. Group B 6 (35%) of men, 11 (65%) of women used the physical therapy program generally accepted in the «City Clinical Hospital Of Emergency And Urgent Medical Care Named After Prof. O.I. Meshchaninov, Municipal Non-Profit Enterprise Of The City Council Of Kharkiv», for the prevention of joint contractures and muscle atrophy of the lower extremities. Research methods: clinical, including assessment of pain intensity on a numerous rating scale (NRS) from 0 to 10 (0 – no pain; 10 – unbearable pain); functional state after pelvic fractures according to the Majeed scale [7], kinesiophobia assessment according to the Trump TSK scale [8] from 17 (absence or slight degree of kinesiophobia) to 68 (maximum fear of movement); radiological; statistical. Given the fact that the assessment of functional status was performed in the early postoperative period, when patients were walking with the help of an additional support with dosed loading, such sections of the Majeed scale as walking without external assistance were not evaluated.

Criteria for inclusion in the study: closed unstable fractures of the pelvic ring as the dominant injury.

Exclusion criteria from the study: open pelvic fractures; unstable pelvic fractures combined with severe head trauma, or chest trauma with rib fractures and hemopneumothorax, or abdominal trauma with intra-abdominal bleeding, or type III open limb fractures.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Основний механізм травми в обох групах А і В – дорожньо-транспортні пригоди (ДТП) (76 і 71% спостережень відповідно). В інших випадках в обох групах спостерігалась кататравма (24 і 29% відповідно). За класифікацією АО/ASIF в основній групі ротаційно нестабільні переломи типу В виявлено у 19 (76%) постраждалих, ротаційно та вертикально нестабільні переломи типу С – у 6 (24%) пацієнтів. В контрольній групі зареєстровано 12 (71%) та 5 (29%) випадків відповідно. На нашому матеріалі нестабільні переломи таза з розривом ККЗ були домінантною травмою і найчастіше поєднувалися з переломами інших сегментів опорно-рухової системи – 72 і 76% відповідно. Найрідше спостерігали ушкодження органів промежини та сечового міхура (табл. 1).

The main mechanism of injury in both groups A and B is road traffic accidents (RTA) (76 and 71% of observations, respectively). In other cases, catatrama was observed in both groups (24 and 29%, respectively). According to the AO/ASIF classification, in the main group, rotationally unstable fractures of type B were found in 19 (76%) victims, rotationally and vertically unstable fractures of type C – in 6 (24%) patients. In the control group, 12 (71%) and 5 (29%) cases were registered, respectively. In our material, unstable fractures of the pelvic ring as a dominant injury were most often combined with fractures of other segments of the musculoskeletal system – 72 and 76%, respectively. Damage to the organs of the perineum and bladder was observed most rarely (table. 1).

Таблиця 1. Частота поєднаної травми у хворих з нестабільними переломами тазового кільця
Table 1. Frequency of combined trauma in patients with unstable fractures of the pelvic ring

Поєднані ушкодження / Combined injuries	Група / Groups	
	A (n = 25)	B (n = 17)
Поєднана черепно-мозкова травма / Combined craniocerebral injury	22 (88%)	12 (71%)
Поєднана травма грудної клітки / Combined chest injury	9 (36%)	5 (29%)
Поєднана травма живота / Combined abdominal trauma	12 (48%)	8 (47%)
Поєднана травма опорно-рухової системи / Combined injury of the musculoskeletal system	18 (72%)	13 (76%)
Поєднана травма сечового міхура / Combined bladder injury	4 (16%)	2 (12%)
Поєднана травма органів промежини / Combined trauma of the perineal organs	3 (12%)	1 (6%)

Нестабільні переломи таза є результатом дії травмуючого агента зі значною кінетичною енергією і нерідко супроводжуються поєднаними ушкодженнями. Одними з найчастіших є ацетабулярні переломи, переломи нижніх кінцівок, ушкодження внутрішньотазових органів, хребта, черепно-мозкові травми, травми грудної клітки й живота різного ступеня тяжкості [9, 10]. Враховуючи критерії включення до даного дослідження – нестабільний перелом тазового кільця як домінантна травма, на нашому матеріалі найчастіше поєднувався з ацетабулярним переломом – майже третина спостережень у кожній з груп. За класифікацією АО/ASIF ацетабулярний перелом типу А1 виявлено у 5 випадках в основній групі і у 3 – в контрольній; перелом типу А2 – по одному спостереженню в кожній із груп. Також відмітимо поєднання перелому таза з переломами стегнової кістки й кісток гомілки (табл. 2).

Unstable fractures of the pelvis are the result of the action of a traumatic agent with significant kinetic energy and are often accompanied by combined injuries. One of the most frequent are acetabular fractures, fractures of the lower extremities, injuries of intrapelvic organs, spine, craniocerebral injuries, thoracic and abdominal injuries of varying degrees of severity [9, 10]. Considering the criteria for inclusion in this study – an unstable fracture of the pelvic ring as a dominant injury – in our material, it was most often combined with an acetabular fracture – almost a third of the observations in each of the groups. According to the AO/ASIF classification, an acetabular fracture of type A1 was found in 5 cases in the main group and in 3 cases in the control group; type A2 fracture – one observation in each of the groups. Also note the combination of a pelvic fracture with fractures of the femur and tibia (table. 2).

Таблиця 2. Частота ушкоджень сегментів опорно-рухової системи у хворих з нестабільними переломами тазового кільця
Table 2. The frequency of damage to segments of the musculoskeletal system in patients with unstable fractures of the pelvic ring

Поєднані ушкодження опорно-рухової системи / Combined damage of the musculoskeletal system	Група / Groups	
	A (n = 25)	B (n = 17)
Ацетабулярний перелом / Acetabular fracture	6 (24%)	4 (24%)
Перелом проксимального відділу стегнової кістки / Proximal fracture of the femur	2 (8%)	1 (6%)
Перелом діафізу стегнової кістки / Fracture of the diaphysis of the femur	3 (12%)	2 (12%)
Перелом кісток гомілки / Fracture of the tibia	3 (12%)	2 (12%)
Перелом плечової кістки / Fracture of the humerus	1 (4%)	2 (12%)
Перелом променевої кістки в типовому місці / Fracture of the radius in a typical site	1 (4%)	1 (6%)
Перелом фаланг кисті / Fracture of the phalanges of the hand	1 (4%)	–
Перелом зовнішньої кісточки / External ankle fracture	1 (4%)	1 (6%)

Поєднання перелому таза й ацетабулярного перелому представляє певні труднощі як під час хірургічної корекції, так і впродовж післяопераційної реабілітації. Однією з основних проблем є терміни початку і ступеня навантаження нижньої кінцівки, іпсилатеральної до ацетабулярного перелому, оскільки строки зрощення останнього варіюють від 12 до 22 тижнів, зрощення переломів таза відбувається протягом 12–18 тижнів, а стан консолидації перелому за даними загальноприйнятого рентгенологічного контролю у деяких випадках визначається недостовірно [11, 12]. Також певної корекції потребували терміни навантаження нижніх кінцівок у разі переломів стегнової кістки та кісток гомілки на боці перелому таза.

З урахуванням вищенаведеного, а також з метою покращення функціонального стану опорно-рухової системи в ранньому післяопераційному періоді, була розроблена програма ранньої реабілітації пацієнтів з нестабільними переломами тазового кільця тривалістю 4 тижні. У ході застосування нової програми ранньої реабілітації використовували принцип безперервності відновлювального лікування, дозованості лікувальних засобів з урахуванням функціонального стану пацієнта, поступового збільшення лікувальних навантажень.

У найближчому післяопераційному періоді (10–12 діб після операції) програма реабілітації була спрямована на профілактику післяопераційних ускладнень, активізацію пацієнтів, покращення репаративних процесів. Проводили навчальні бесіди щодо отриманої травми та її впливу на опорно-рухову систему, особливостей ортопедичного режиму у післяопераційному періоді; використовували засоби лікувальної фізичної культури (ЛФК) – дихальні, загальнорозвиваючі, ідеомоторні (уявне відтворення рухів) вправи, ізометричні вправи для паравертебральних, сідничних м'язів, м'язів-згиначів та розгиначів стегна, гомілки, активні рухи суглобами верхніх кінцівок, пальцями стоп. У разі ацетабулярного перелому та перелому нижньої кінцівки лікувальні вправи виконувалися на інтактній нозі, а для м'язів оперованої кінцівки застосовували ідеомоторні вправи, а також м'які техніки мануальної терапії, спрямовані на розслаблення спазмованих м'язів (постреципрокна релаксація) та профілактику післяопераційних спайок (розтягування, або редресація фасцій). Пацієнти виконували часті повороти у ліжку для профілактики пролежнів.

На відміну від розробленої програми ранньої реабілітації для основної групи, в контрольній групі були відсутніми навчальні бесіди, ізометричні вправи для паравертебральних, сідничних м'язів, ідеомоторні вправи та релаксаційні техніки мануальної терапії для м'язів ноги на боці ацетабулярного перелому, переломів стегнової кістки та кісток гомілки, статичні вправи для м'язів тазового дна.

У міру покращення загального стану пацієнта й функціонального стану опорно-рухової системи руховий режим розширювали з щадного до напівщадного, поступово зростало фізичне навантаження з додаванням активних поперемінних та одночасних рухів у суглобах нижніх кінцівок з пасивним, а потім і активним опором, обтяженням, статичні вправи

The combination of a pelvic fracture and an acetabular fracture presents certain difficulties both during surgical correction and during postoperative rehabilitation. One of the main problems is the timing of the onset and degree of loading of the lower limb, ipsilateral to the acetabular fracture, since the timing of the union of the latter varies from 12 to 22 weeks, the healing of pelvic fractures occurs within 12–18 weeks [11], and the state of consolidation of the fracture on X-ray control in some cases is determined unreliably [12]. Also, a certain correction required the timing of the loading of the lower extremities in the case of fractures of the femur and tibia bones on the side of the pelvic fracture.

Taking into account the above, as well as with the aim of improving the functional state of the musculoskeletal system in the early postoperative period, a program of early rehabilitation of patients with unstable pelvic ring fractures lasting 4 weeks was developed. When applying the new early rehabilitation program, we used the principle of continuity of rehabilitation treatment, dosage of therapeutic agents taking into account the functional state of the patient, and a gradual increase in therapeutic loads.

In the immediate postoperative period (10–12 days after surgery), the rehabilitation program was aimed at preventing postoperative complications, activating patients, and improving reparative processes. Conducted educational conversations regarding the injury and its impact on the musculoskeletal system, features of the orthopedic regimen in the postoperative period; used means of therapeutic physical culture (physical therapy) – breathing, general developmental, ideomotor (mental reproduction of movements) exercises, isometric exercises for paravertebral, gluteal muscles, flexor and extensor muscles of the hip, lower leg, active movements of the joints of the upper extremities, toes. In the case of an acetabular fracture and a fracture of the lower limb, therapeutic exercises were performed on the intact leg, and ideomotor exercises were used for the muscles of the operated limb, as well as soft manual therapy techniques aimed at relaxing spasmodic muscles (post-reciprocal relaxation) and preventing postoperative adhesions (stretching or fascial redress). Patients performed frequent turns in bed to prevent bedsores.

In contrast to the developed early rehabilitation program for the main group, the control group did not have educational conversations, isometric exercises for the paravertebral and gluteal muscles, ideomotor exercises and relaxation techniques of manual therapy for the leg muscles on the side of the lower limb injury, and static exercises for the pelvic floor muscles.

As the general condition of the patient and the functional state of the musculoskeletal system improved, the motor mode was expanded from gentle to semi-gentle, physical activity gradually increased with the addition of active alternating and simultaneous movements in the joints of the lower extremities with passive and then active resistance, weights, static in the muscles pelvic floor. After the patient was transferred to an upright position, learning to walk began with the help of crutches with a dosed load on the operated limb in case of an acetabular fracture or a fracture of the lower limb.

для м'язів тазового дна. Після переведення пацієнта у вертикальне положення починали навчання ходьби за допомогою милиць з дозованим навантаженням на оперовану кінцівку у разі ацетабулярного перелому або перелому нижньої кінцівки.

Оцінка ефективності програм ранньої реабілітації в групах А і В виявила таке: результатом застосування навчальних бесід стала активна усвідомлена участь пацієнтів основної групи у процесі лікування, позитивний емоційний настрій, відсутність страху руху в кінцівках під час виконання ЛФК (TSK для групи А ($31,7 \pm 10,6$) балів; для групи В ($46,6 \pm 13,2$) балів), суттєве зниження інтенсивності больового синдрому (NRS ($3,6 \pm 2,4$) та ($4,8 \pm 1,8$) балів відповідно). Менше виражені больові відчуття, збільшення амплітуди безболісних рухів у суглобах нижніх кінцівок, перш за все на боці ушкодження, сприяли ранній активізації пацієнтів з можливістю вставати з опорою на милиці на 3-тю – 4-ту добу після операції. Середній термін постільного режиму у пацієнтів склав ($8,2 \pm 3,7$) діб та ($16,9 \pm 10,2$) діб відповідно; $p < 0,05$.

Аналіз функціональних результатів лікування за шкалою Majeed виявив значне превалювання відмінних та хороших результатів в групі А порівняно з групою В (61,8 та 72,6% відповідно), та зменшення незадовільних результатів (14,2 та 7,4% відповідно).

Сучасне відновлювальне лікування пацієнтів з нестабільними травмами тазового кільця спрямоване на ранню активізацію пацієнтів у післяопераційному періоді з використанням різних засобів реабілітації: ЛФК, фізіолікування, лікувального масажу, механотерапії, дозованого навантаження на кінцівку з ушкодженого боку вже з перших кроків ходьби з використанням додаткової опори [13, 14]. Така активна тактика дозволяє покращити функціональні результати лікування хворих, сприяє покращенню якості їх життя [5, 13, 14]. У доступній літературі ми не зустріли відомостей про застосування релаксаційних технік мануальної терапії для оперованої кінцівки. На нашому матеріалі застосування таких прийомів не виявило негативних реакцій з боку пацієнтів, а певною мірою сприяло відновленню функціональних можливостей нижніх кінцівок у післяопераційному періоді.

Evaluation of the effectiveness of early rehabilitation programs in groups A and B revealed the following. The result of the use of educational program was the actively conscious participation of patients of the main group in the treatment process, a positive emotional mood, and the absence of fear of movement in the limbs during exercise therapy (TSK for group A (31.7 ± 10.6) points; for group B (46.6 ± 13.2), a significant decrease in the intensity of pain (NRS (3.6 ± 2.4) and (4.8 ± 1.8), respectively). Less severe pain, increased range of painless movements in the joints of the lower extremities, primarily on the side of the injuries, contributed to the early activation of patients with the ability to stand with support on crutches on 3–4 days after surgery. The average period of bed rest in patients was (8.2 ± 3.7) days and (16.9 ± 10.2) days, respectively; $p < 0.05$.

Analysis of the functional results of treatment according to the Majeed scale revealed a significant prevalence of excellent and good results in group A compared to group B (61.8 and 72.6%, respectively) and a decrease in unsatisfactory results (14.2 and 7.4%, respectively).

Modern rehabilitation treatment of patients with unstable injuries of the pelvic ring is aimed at early activation in the postoperative period using various means of rehabilitation: physical therapy, therapeutic massage, mechanotherapy [13], dosed load on the limb from the damaged side already from the first steps of walking with the use of additional support [14]. Such an active tactic makes it possible to improve the functional results of the treatment of patients, contributes to improving the quality of life [5, 13, 14]. In the available literature, we did not find information about the use of relaxation techniques of manual therapy for the operated limb. In our material, the use of such techniques did not reveal any negative reactions from the patients, and to a certain extent contributed to the restoration of the functional capabilities of the lower limbs in the postoperative period.

ВИСНОВКИ

Нестабільні переломи тазового кільця, як домінантна травма супроводжуються поєднаними ушкодженнями, найчастішими з яких є черепно-мозкова травма (88% в групі А та 71% в групі В), ушкодження опорно-рухової системи (72 та 76% відповідно) та травма живота (48 і 47% відповідно).

Серед ушкоджень опорно-рухової системи нестабільні переломи тазового кільця найчастіше супроводжують ацетабулярні переломи (по 24%) та переломи стегнової кістки (20 і 18% відповідно).

Розроблено програму ранньої реабілітації хворих після хірургічного лікування нестабільних переломів тазового кільця з поєднаним ушкодженням нижніх кінцівок, яку відрізняє застосування навчальних бесід щодо отриманої травми та її впливу на опорно-рухову систему, особливостей ортопедичного режиму

CONCLUSIONS

Unstable pelvic ring fractures as a dominant injury are accompanied by associated injuries, the most common of which are traumatic brain injury (88% in group A and 71% in group B), damage to the musculoskeletal system (72 and 76%, respectively) and abdominal trauma (48 and 47%, respectively).

Among injuries to the musculoskeletal system, unstable fractures of the pelvic ring most often accompany acetabular fractures (24% each) and fractures of the femur (20 and 18%, respectively).

A program of early rehabilitation of patients after surgical treatment of unstable fractures of the pelvic ring with concomitant injuries of the lower extremities has been developed, which is distinguished by the use of educational conversations regarding the injury received and its effect on the musculoskeletal system, features

у післяопераційному періоді, ізометричні вправи для паравертебральних, сідничних м'язів, ідеомоторні вправи та релаксацийні техніки мануальної терапії для м'язів ноги на боці ацетабулярного перелому, переломів стегнової кістки та кісток гомілки, статичні вправи для м'язів тазового дна.

Аналіз результатів застосування розробленої програми ранньої реабілітації показав, що в основній групі, порівняно з контрольною, відмічалось суттєве зниження інтенсивності больового синдрому (NRS ($3,6 \pm 2,4$) і ($4,8 \pm 1,8$) балів відповідно), рівня кінезіофобії за шкалою Тампа (TSK ($31,7 \pm 10,6$) і ($46,6 \pm 13,2$) балів відповідно), достовірне зменшення терміну постільного режиму ($8,2 \pm 3,7$) та ($16,9 \pm 10,2$) днів відповідно; $p < 0,05$), значне превалювання відмінних та хороших результатів (61,8 та 72,6% відповідно) та зменшення незадовільних результатів (14,2 та 7,4% відповідно) за шкалою Majeed.

of the orthopedic regime in the postoperative period, isometric exercises for paravertebral, gluteal muscles, ideomotor exercises and relaxation techniques of manual therapy for the leg muscles on the side of the acetabular fracture, fractures of the femur and shin bones, static exercises for the pelvic floor muscles.

Analysis of the results of applying the developed early rehabilitation program showed that in the main group, compared with the control group, there was a significant decrease in the intensity of the pain syndrome (NRS (3.6 ± 2.4) and (4.8 ± 1.8) points, respectively), the level of kinesiophobia on the Tampa scale (TSK (31.7 ± 10.6) and (46.6 ± 13.2) points, respectively), significant decrease in the period of bed rest (8.2 ± 3.7) and (16.9 ± 10.2) days, respectively; significant prevalence of excellent and good results (61.8 and 72.6%, respectively) and a decrease in unsatisfactory results (14.2 and 7.4%, respectively) on the Majeed scale.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

- Ponkilainen V., Kuitunen I., Liukkonen R., Vaajala M., Reito A., Uimonen M. The incidence of musculoskeletal injuries: a systematic review and meta-analysis. *Bone & joint research*. 2022. № 11(11). P. 814–825. DOI: <https://doi.org/10.1302/2046-3758.1111.BJR-2022-0181.R1>
- Hu S., Guo J., Zhu B., Dong Y., Li F. Epidemiology and burden of pelvic fractures: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Injury*. 2023. № 54(2). P. 589–597. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.12.007>
- Chung H.J., Kim D.S., Kwon H.Y., Bae K.S., Park J. Risk Factors for Mortality Associated With Pelvic Fractures at a Level I Trauma Center. *Orthopedics*. 2021. № 44(6). P. 724–728. DOI: <https://doi.org/10.3928/01477447-20211001-17>
- Nana C.T., Ngo-Yamben M.A., Fokam P., Mahamat A., Bombah F. M. et al. Functional outcome of unstable pelvic fractures treated in a level III hospital in a developing country: a 10-year prospective observational study. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2022. № 17. 198 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13018-022-03088-3>
- Piccione F., Maccarone M.C., Cortese A.M., Rocca G., Sansubirino U., Piran G., Masiero S. Rehabilitative management of pelvic fractures: a literature-based update. *European Journal of Translational Myology*. 2021. № 31(3). 9933 p. DOI: <https://doi.org/10.4081/ejtm.2021.9933>
- Duchateau J., Stragier S., Baudry S., Carpentier A. Strength Training: In Search of Optimal Strategies to Maximize Neuromuscular Performance. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2021. № 49(1). P. 2–14. DOI: <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000234>
- Majeed S. Grading the Outcome of Pelvic Fractures. *Journal of Bone and Joint Surgery (British)*. 1989. № 71(2). P. 304–306. DOI: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.71B2.2925751>
- Dupuis F., Cherif A., Batcho C., Massé-Alarie H., Roy J.S. The Tampa Scale of Kinesiophobia: A Systematic Review of Its Psychometric Properties in People With Musculoskeletal Pain. *Clinical Journal of Pain*. 2023. № 39(5). P. 236–247. DOI: <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000001104>
- Hu S., Guo J., Zhu B., Dong Y., Li F. Epidemiology and burden of pelvic fractures: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Injury*. 2023. № 54(2). P. 589–597. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.12.007>
- Schindler C.R., Sturm R., Horauf J.A., Marzi I., Stormann P. The sequence of the treatment of combined fractures of the pelvis, spine, and extremities in polytraumatized patients. *EFORT Open Review*. 2023. № 8(5). P. 372–381. DOI: <https://doi.org/10.1530/EOR-23-0046>
- Cai L., Lou Y., Guo X., Wang J. Surgical treatment of unstable pelvic fractures with concomitant acetabular fractures. *International Orthopaedics*. 2017. № 41(9). P. 1803–1811. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3532-0>
- Nicholson J.A., Yapp L.Z., Keating J.F., Simpson A.H.R.W. Monitoring of fracture healing. Update on current and future imaging modalities to predict union. *Injury*. 2021. № 52S2. P. S29–S34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.08.016>
- Sobantu N.A., Tshabalala M.D., Chetty V. Rehabilitation Approaches and Strategies in the Management of Adult Patients Following Pelvic Fractures: Protocol for a Scoping Review. *Journal of Medical Internet Research Protocol*. 2023. № 12. e38884 p. DOI: <https://doi.org/10.2196/38884>
- Ponkilainen V., Kuitunen I., Liukkonen R., Vaajala M., Reito A., Uimonen M. The incidence of musculoskeletal injuries: a systematic review and meta-analysis. *Bone & joint research*. 2022;11(11):814–25. DOI: <https://doi.org/10.1302/2046-3758.1111.BJR-2022-0181.R1>
- Hu S., Guo J., Zhu B., Dong Y., Li F. Epidemiology and burden of pelvic fractures: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Injury*. 2023;54(2):589–97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.12.007>
- Chung HJ, Kim DS, Kwon HY, Bae KS, Park J. Risk Factors for Mortality Associated With Pelvic Fractures at a Level I Trauma Center. *Orthopedics*. 2021;44(6):724–8. DOI: <https://doi.org/10.3928/01477447-20211001-17>
- Nana CT, Ngo-Yamben MA, Fokam P, Mahamat A, Bombah FM et al. Functional outcome of unstable pelvic fractures treated in a level III hospital in a developing country: a 10-year prospective observational study. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2022;17:198. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13018-022-03088-3>
- Piccione F, Maccarone MC, Cortese AM, Rocca G, Sansubirino U, Piran G, Masiero S. Rehabilitative management of pelvic fractures: a literature-based update. *European Journal of Translational Myology*. 2021;31(3):9933. DOI: <https://doi.org/10.4081/ejtm.2021.9933>
- Duchateau J, Stragier S, Baudry S, Carpentier A. Strength Training: In Search of Optimal Strategies to Maximize Neuromuscular Performance. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2021;49(1):2–14. DOI: <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000234>
- Majeed S. Grading the Outcome of Pelvic Fractures. *Journal of Bone and Joint Surgery (British)*. 1989;71(2):304–6. DOI: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.71B2.2925751>
- Dupuis F, Cherif A, Batcho C, Massé-Alarie H, Roy JS. The Tampa Scale of Kinesiophobia: A Systematic Review of Its Psychometric Properties in People With Musculoskeletal Pain. *Clinical Journal of Pain*. 2023;39(5):236–47. DOI: <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000001104>
- Hu S, Guo J, Zhu B, Dong Y, Li F. Epidemiology and burden of pelvic fractures: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Injury*. 2023;54(2):589–97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.12.007>
- Schindler CR, Sturm R, Horauf JA, Marzi I, Stormann P. The sequence of the treatment of combined fractures of the pelvis, spine, and extremities in polytraumatized patients. *EFORT Open Review*. 2023;8(5):372–81. DOI: <https://doi.org/10.1530/EOR-23-0046>
- Cai L, Lou Y, Guo X, Wang J. Surgical treatment of unstable pelvic fractures with concomitant acetabular fractures. *International Orthopaedics*. 2017;41(9):1803–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3532-0>
- Nicholson JA, Yapp LZ, Keating JF, Simpson AHRW. Monitoring of fracture healing. Update on current and future imaging modalities to predict union. *Injury*. 2021;52S2:S29–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.08.016>
- Sobantu NA, Tshabalala MD, Chetty V. Rehabilitation Approaches and Strategies in the Management of Adult Patients Following Pelvic Fractures: Protocol for a Scoping Review. *Journal of Medical Internet Research Protocol*. 2023;12:e38884. DOI: <https://doi.org/10.2196/38884>

14. Meys G., Kalmet P.H.S., Sanduleanu S., van Horn Y.Y., Maas G.J., Poeze M., Brink P.R.G., Seelen H.A.M. A protocol for permissive weight-bearing during allied health therapy in surgically treated fractures of the pelvis and lower extremities. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2019. № 51(4). P. 290–297. DOI: <https://doi.org/10.2340/16501977-2532>

14. Meys G., Kalmet PHS, Sanduleanu S, van Horn YY, Maas GJ, Poeze M, Brink PRG, Seelen HAM. A protocol for permissive weight-bearing during allied health therapy in surgically treated fractures of the pelvis and lower extremities. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2019;51(4):290–7. DOI: <https://doi.org/10.2340/16501977-2532>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Подальші дослідження представляються перспективними в напрямку розробки програми реабілітації для пацієнтів з нестабільними переломами тазового кільця та поєднаними ушкодженнями нижніх кінцівок на амбулаторному етапі.

Further research is promising in the direction of development of a rehabilitation program for patients with unstable fractures of the pelvic ring and combined injuries of the lower extremities at the ambulatory stage.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The author of the manuscript certifies that there is no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри травматології та ортопедії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Діагностика остеопорозу при інфекційних запальних захворюваннях опорно-рухового апарату», номер державної реєстрації 0120U102453, термін виконання: 2021–2024 рр., керівник – завідувач кафедри, доктор медичних наук, професор Г.Г. Голка

Financed by the State Budget of Ukraine. The article is a fragment of the planned research work of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Kharkiv National Medical University the Ministry of Education and Science of Ukraine «Diagnosis of osteoporosis in infectious inflammatory diseases of the musculoskeletal system», state registration number 0120U102453, implementation period: 2021–2024, supervisor – Head of the Department, Doctor Medical Sciences, Professor H.G. Golka.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Журавльов Валентин Борисович – завідувач ортопедо-травматологічного відділення науково-навчального медичного центру «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Олександра Шпейера, буд. 4, м. Харків, Україна, 61157;
e-mail: oksanamail2013@gmail.com
моб.: +38 (067) 706-75-12

Внесок автора: збір, обробка, аналіз інформації, написання тексту статті.

Zhuravlov Valentin Borisovych – head of the orthopedic and traumatology department of the scientific and educational medical center «University Clinic» of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Oleksandr Speyer Str., Kharkiv, Ukraine, 61157;
e-mail: oksanamail2013@gmail.com
tel.: +38 (067) 706-75-12

Author's contribution: collecting, processing and analyzing information, writing article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
04.04.2024

Отримано після рецензування
Received after review
29.05.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
31.05.2024

Опубліковано
Published
28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-11>
УДК: 618.19-006.6-085.277.3-036:612.017



Вивчення динаміки показників імунного статусу у хворих на рак грудної залози на фоні неoad'ювантної хіміотерапії

Отченаш Н.М.^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0004-0848-7308>, e-mail: nat.otchenash@gmail.com

¹Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний центр онкології»
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Study of the dynamics of parameters of immune status in patients with breast cancer against the background of neoadjuvant chemotherapy

Otchenash N.M.^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0004-0848-7308>, e-mail: nat.otchenash@gmail.com

¹Communal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council «Regional Center of Oncology»
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

рак грудної залози, неoad'ювантна поліхіміотерапія, імунний статус.

Для кореспонденції:

Отченаш Наталя Миколаївна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: nat.otchenash@gmail.com

© Отченаш Н.М., 2024.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. У структурі сучасних онкологічних захворювань однією із актуальних проблем онкології є рак грудної залози (РГЗ), який посідає друге місце серед онкологічної патології у всьому світі. Незважаючи на профілактичні заходи та успіхи, що досягнуті у терапії РГЗ, рівень захворюваності невпинно зростає. Аналіз даних Всесвітньої організації охорони здоров'я довів, що РГЗ є найпоширенішим онкологічним захворюванням у світі. Кількість втрачених років здорового життя (DALYs) жінок із цим діагнозом у світі перевищує аналогічний показник щодо будь-якого іншого виду раку у жінок. РГЗ зустрічається в усіх країнах світу у жінок будь-якого віку після досягнення статевої зрілості, однак у старшому віці рівень захворюваності зростає.

Сучасне лікування РГЗ на сьогодні лишається етапним, багатокomпонентним процесом, який передбачає індивідуальний підхід. При місцево-поширеному РГЗ основним стандартом є неoad'ювантна поліхіміотерапія (НАПХТ). Проведення неoad'ювантної системної терапії дозволяє *in vivo* визначити чутливість пухлини до хімотерапевтичних засобів, виявити прогностичні «маркери», «зменшити» стадію онкологічного процесу і виконати органозберігальне оперативне втручання у даної категорії хворих. Однак, застосування поліхіміотерапії (ПХТ) при РГЗ може призводити до появи побічних ефектів, наявність яких залежить від типу препарату, дози діючої речовини, тривалості лікування і особливостей імунного статусу хворої.

Мета роботи – вивчення та аналіз даних показників імунограми у хворих на РГЗ, які знаходилися на лікуванні у Комунальному некомерційному підприємстві Харківської обласної ради «Обласний центр онкології», при проведенні курсу неoad'ювантної ПХТ.

Матеріали та методи. Імунологічне дослідження було проведено у 42 хворих на рак грудної залози віком 32–58 років. Середній вік пацієнток складав $44,8 \pm 12,4$ роки. Контрольну групу склали 20 здорових осіб без ознак явної гострої та хронічної соматичної патології.

Стан системної імунної відповіді був оцінений за популяційним та субклітинним станом лімфоцитів периферичної крові. Дослідження було проведено у динаміці лікування до початку 1-го курсу (I період), після останнього курсу (II період) НАПХТ. Матеріалом для дослідження була сироватка крові хворих на РГЗ, яка була досліджена в динаміці лікування. Кров для досліджень забирали натще із ліктьової вени у кількості 10 мл у стерильну пробірку типу «Епендорф».

Визначення фенотипу лімфоцитів крові проводилося за допомогою проточної лазерної цитометрії з використанням апарата FACS-Calibur (США) та моноклональних антитіл (МАТ). Для ідентифікації на клітинах CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD8⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁻ використовували відповідні антитіла, помічені FITC. Для ідентифікації в цитоплазмі Т-лімфоцитів ІНФγ

(Th1-клітини), IL-4 (Th2-клітини) ТФРβ1 (Th3-клітини) використовували моноклональні антитіла ІНФγ – PC-5, IL-4 – PE, ТФРβ – FITC (eBioscience, Beckman Coulter, R&D System). Усі стадії підготовки проб для лазерної цитофлюориметрії проводили відповідно до протоколів виробника.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програмного пакета «Statistica 10.0 for Windows». Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Для виявлення вірогідних відмінностей використовували t -критерій Стюдента. Відмінності вважали вірогідними при рівні значень $p < 0,05$. Також використовувалися методи параметричної й непараметричної статистики.

Результати та їх обговорення. Дослідження динаміки основних показників клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на фоні неoad'ювантної хіміотерапії дозволило встановити різке пригнічення відносного вмісту основних субпопуляцій лімфоцитів з фенотипом CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺ та CD8⁺CD28⁺-клітин, що, безумовно, свідчить про виражений імуносупресивний ефект хіміотерапії. Вміст ЦІК ум.од. у хворих після проведення курсу НАПХТ мав тенденцію до підвищення, порівняно з показниками контрольних значень, та до початку проведення курсу лікування, що зумовлено реакцією імуннокомпетентних клітин щодо елімінації продуктів розпаду пухлини на фоні НАПХТ.

Висновки. Дослідження стану клітинної та гуморальної ланки імунітету виявило вірогідні зміни у хворих на РГЗ на фоні проведення НАПХТ.

Для профілактики ускладнень при проведенні НАПХТ може бути використано динамічне спостереження за показниками імунного статусу та їх корекція.

Для цитування:

Отченаш Н.М. Вивчення динаміки показників імунного статусу у хворих на рак грудної залози на фоні неoad'ювантної хіміотерапії. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32. № 2(49). С. 230–237. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-11>

Key words:

breast cancer, neoadjuvant polychemotherapy, immune status.

For correspondence:

Отченаш Наталія Миколаївна
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Infectious
Diseases and Clinical Immunology;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: nat.otchenash@gmail.com

© Отченаш Н.М., 2024

ABSTRACT

Background. In the structure of modern oncological diseases, one of the actual problems of oncology is breast cancer (BC), which ranks second among oncological pathologies in the world. Despite the preventive measures and successes achieved in the therapy of BC, the incidence rate is constantly increasing. Analysis of data from the World Health Organization proved that BC is the most common cancer in the world. The number of healthy life years (DALYs) lost to women with this diagnosis is greater than that of any other type of cancer in women worldwide. BC occurs in all countries of the world in women of any age after reaching puberty, but the incidence rate increases in older age.

Today, modern treatment of BC remains a staged, multi-component process that requires an individual approach. Neoadjuvant polychemotherapy (NAPCT) is the main standard for locally advanced BC. Carrying out neoadjuvant systemic therapy allows in vivo determination of tumor sensitivity to chemotherapeutic agents, identification of prognostic «markers», «reduction» of the stage of the oncological process and organ-sparing surgical intervention in this category of patients. However, the use of polychemotherapy (PCT) in BC can lead to the appearance of side effects, the presence of which depends on the type of drug, the dose of the active substance, the duration of treatment and the characteristics of the patient's immune status.

Purpose – of the work is to study and analyze the data of immune parameters in patients with BC during a course of NAPCT, who were being treated at the Communal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council «Regional Center of Oncology».

Materials and Methods. An immunological study was conducted in 42 breast cancer patients aged 32–58 years. The average age of the patients was 44.8 ± 12.4 years. The control group consisted of 20 healthy individuals without signs of obvious acute and chronic somatic pathology.

An immunological study was conducted in 42 breast cancer patients aged 32–58 years. The average age of the patients was 44.8 ± 12.4 years. The control group consisted of 20 healthy people without signs of obvious acute and chronic somatic pathology.

The state of the systemic immune response was assessed by the population and subcellular state of peripheral blood lymphocytes. The study was conducted in the dynamics of treatment before the beginning of the 1st course (I period), after the last course (II period) of NAPHT. The material for the study was the serum of patients with BC, which was studied in the dynamics of treatment. Blood for research was taken on an empty stomach from the elbow vein in the amount of 10 ml in a sterile Eppendorf tube.

Determination of the phenotype of blood lymphocytes was carried out with the help of laser flow cytometry using the FACS-Calibur machine (USA) and monoclonal

antibodies (MAT). For identification on CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD8⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁻ cells, appropriate FITC-labeled antibodies were used. To identify INF γ (Th1 cells), IL-4 (Th2 cells), TFR β 1 (Th3 cells) in the cytoplasm of T-lymphocytes, monoclonal antibodies INF γ – PS-5, IL-4 – PE, TFR β – FITC (eVioscience, Beckman Coulter, R&D System). All stages of sample preparation for laser cytofluorimetry were performed in accordance with the manufacturer's protocols. Statistical data processing was carried out using the software package «Statistica 10.0 for Windows». For each variation series, the arithmetic mean (M), the mean square deviation (σ), and the mean error of the arithmetic mean (m) were calculated. Student's t-test was used to detect probable differences. Differences were considered probable at the level of values $p < 0.05$. The methods of parametric and non-parametric statistics were also used.

Results. The study of the dynamics of the main indicators of the cellular and humoral links of immunity in patients on the background of neoadjuvant chemotherapy made it possible to establish a sharp suppression of the relative content of the main subpopulations of lymphocytes with the phenotype of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺ and CD8⁺CD28⁻ cells, which certainly indicates about the pronounced immunosuppressive effect of chemotherapy. The level of the CIC in conditional units in patients after a course of NAPHT had a tendency to increase compared to the indicators of control values and before the start of the course of treatment, which is due to the reaction of immunocompetent cells to the elimination of tumor decomposition products against the background of NAPHT.

Conclusions. The study of the state of the cellular and humoral link of immunity revealed probable changes in patients with RHZ against the background of NAPHT. Dynamic monitoring of immune status indicators and their correction can be used to prevent complications during NAPHT.

For citation:

Otchenash NM. Study of the dynamics of indicators of immune status in patients with breast cancer against the background of neoadjuvant chemotherapy. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2024;32(2(49)):230–237. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-11>

ВСТУП

У структурі сучасних онкологічних захворювань однією із актуальних проблем онкології є рак грудної залози (РГЗ), який посідає друге місце серед онкологічної патології у всьому світі [1]. Незважаючи на профілактичні заходи та успіхи, що досягнуті у терапії РГЗ, рівень захворюваності невинно зростає [2]. У 2023 році в світі РГЗ було діагностовано майже у 2,3 млн жінок, при цьому було зареєстровано 666103 летальних випадків [1, 3]. За попередніми оцінками Національного інституту раку орієнтовна кількість нових випадків РГЗ тільки у США у 2024 році буде зареєстрована у 310720 жінок і приблизно 42250 осіб помруть від цієї хвороби. Так, протягом 2023 р. серед населення США очікувана захворюваність на РГЗ та летальність складала 297790 випадків та 43170 відповідно, що свідчить про тенденцію до зростання [4, 5]. За даними Національного реєстру раку у 2020 р. в Україні зареєстровано 12824 випадків РГЗ (12736 жінок та 88 чоловіків), а 4998 осіб померли внаслідок цієї недуги (4960 жінок і 38 чоловіків) – без урахування даних Донецької, Луганської областей, АР Крим та м. Севастополь. Тобто на кожні 10 нових випадків захворювання в Україні реєструють 3 смерті від нього [6]. Аналіз даних Всесвітньої організації охорони здоров'я довів, що РГЗ є найпоширенішим онкологічним захворюванням у світі. Кількість втрачених років здорового життя (DALYs) жінок із цим діагнозом у світі перевищує аналогічний показник щодо будь-якого іншого виду раку у жінок. РГЗ зустрічається в усіх країнах світу у жінок будь-якого віку після досягнення статевої зрілості, однак у старшому віці рівень захворюваності зростає [1, 4, 6].

INTRODUCTION

In the structure of modern oncological diseases, one of the urgent problems of oncology is breast cancer (BC), which ranks second among oncological pathologies worldwide [1]. Despite the preventive measures and successes achieved in the therapy of BC, the incidence rate is constantly increasing [2]. In 2023, almost 2.3 million women were diagnosed with BC in the world and 666,103 deaths were registered [1, 3]. According to preliminary estimates by the National Cancer Institute, the estimated number of new cases of BC in the United States alone in 2024 will be 310,720 women and approximately 42,250 people will die from this disease. Thus, for the year 2023, among the USA population, the expected morbidity and mortality due to BC was 297,790 cases and 43,170, respectively, which indicates an upward trend [4, 5]. According to the National Cancer Registry, in 2020, 12,824 cases of cancer were registered in Ukraine (12,736 women and 88 men), and 4,998 people died as a result of this disease (4,960 women and 38 men) – excluding data from the Donetsk and Luhansk regions, Autonomous Republic of Crimea and the city of Sevastopol. That is, for every 10 new cases of the disease in Ukraine, 3 deaths from it are registered [6]. Analysis of data from the World Health Organization proved that BC is the most common cancer in the world. The number of healthy life years (DALYs) lost to women with this diagnosis is greater than that of any other type of cancer in women worldwide. BC occurs in all countries of the world in women of any age after reaching puberty, but the incidence rate increases in older age [1, 4, 6].

Лікування РГЗ на сьогодні лишається етапним, багатокомпонентним процесом, який передбачає індивідуальний підхід. При місцево-поширеному РГЗ основним стандартом є неoad'ювантна поліхіміотерапія (НАПХТ). Проведення неoad'ювантної системної терапії дозволяє *in vivo* визначити чутливість пухлини до хіміотерапевтичних засобів, виявити прогностуючі «маркери», «зменшити» стадію онкологічного процесу і виконати органозберігальне оперативне втручання у даній категорії хворих [7–9].

Однак, застосування поліхіміотерапії (ПХТ) при РГЗ може призводити до появи побічних ефектів, наявність яких залежить від типу препарату, дози діючої речовини, тривалості лікування і особливостей імунного статусу хворого [10, 11]. Найпоширенішими із можливих побічних ефектів є пост-хіміотерапевтична алопеція, розвиток тяжкого виразкового стоматиту, втрата апетиту або зміна маси тіла, нудота і блювання, діарейний синдром, порушення когнітивної функції, полінейропатії, пригнічення функції кровотворення та багато інших. Побічні ефекти ПХТ можуть призвести до появи тяжких імуносупресивних станів, які, в свою чергу, асоційовані з розвитком вторинних бактеріальних інфекцій, кровотеч, вираженої анемії [12, 13].

Мета роботи – вивчення та аналіз даних показників імунотригери у хворих на РГЗ, які знаходилися на лікуванні у Комунальному некомерційному підприємстві Харківської обласної ради «Обласний центр онкології», при проведенні курсу неoad'ювантної ПХТ.

Today, modern treatment of BC remains a staged, multi-component process that requires an individual approach. Neoadjuvant polychemotherapy (NAPHT) is the main standard for locally advanced BC. Carrying out neoadjuvant systemic therapy allows *in vivo* determination of tumor sensitivity to chemotherapeutic agents, identification of prognostic «markers», «reduction» of the stage of the oncological process and organ-sparing surgical intervention in this category of patients [7–9].

However, the use of polychemotherapy (PCT) in BC can lead to the appearance of side effects, the presence of which depends on the type of drug, the dose of the active substance, the duration of treatment and the characteristics of the patient's immune status [10, 11]. The most common of possible side effects are post-chemotherapy alopecia, development of severe ulcerative stomatitis, loss of appetite or weight change, nausea and vomiting, diarrheal syndrome, impaired cognitive function, polyneuropathy, suppression of hematopoietic function and many others. PCT side effects can lead to severe immunosuppressive conditions, which are associated with the development of secondary bacterial infections, bleeding, severe anemia [12, 13].

Purpose of the work is to study and analyze the data of immune parameters in patients with BC during a course of NAPCT, who were being treated at the Communal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council «Regional Center of Oncology».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна і Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний центр онкології» (директор Лихман В.М.)

У дослідження було включено 46 жінок ІІА та ІІІВ стадії (Т1–3N0–3M0 стадії) РГЗ. Включення пацієнтів до програми обстеження та лікування проводилося після підтвердження діагнозу РГЗ. Пацієнткам, згідно зі стандартами, було призначено курс передопераційної хіміотерапії за схемою АС (доксорубіцин 60 мг/м², ендоксан 600 мг/м² один раз у 2 або 3 тижні 4 курси, після цієї схеми – паклітаксел 175 мг/м² один раз у 3 тижні 4 введення). Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації [14].

Дослідження імунного статусу було проведено у 46 хворих на РГЗ віком 32–58 років. Середній вік пацієнток склав 44,8 ± 12,4 роки.

Контрольну групу склали 20 здорових осіб без ознак явної патології.

Стан системної імунної відповіді був оцінений за популяційним та субклітинним станом лімфоцитів периферичної крові. Дослідження було проведено у динаміці лікування до початку 1-го курсу (І період), після останнього курсу (ІІ період) НАПХТ. Матеріалом для дослідження була сироватка крові хворих на РГЗ, яка була досліджена в динаміці лікування. Кров для досліджень забирали натще із ліктьової вени у кількості 10 мл у стерильну пробірку типу «Епендорф».

The study was performed at the clinical base of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the School of Medicine of V.N. Kharkiv National University communal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council «Regional Center of Oncology» (director V.M. Lykhman).

The study included 46 women of IIA and IIIB stages (T1–3N0–3M0 stages) of BC. Inclusion of patients in the examination and treatment program was carried out after confirmation of the diagnosis of BC. Patients, according to the standards, were prescribed a course of preoperative chemotherapy according to the scheme patients, according to the standards, were prescribed a course of preoperative chemotherapy according to the AC scheme (doxorubicin 60 mg/m², endoxan 600 mg/m² once every 2 or 3 weeks 4 courses, after this scheme – paclitaxel 175 mg/m² once every 3 weeks 4 administrations). During the study, the provisions of the Helsinki Declaration of the World Medical Association were followed [14]. An immunological study was conducted in 42 breast cancer patients aged 32–58 years. The average age of the patients was 44.8 ± 12.4 years. The control group consisted of 20 healthy individuals without signs of obvious acute and chronic somatic pathology.

The state of the systemic immune response was assessed by the population and subcellular level of peripheral blood lymphocytes. The study was conducted in the dynamics of treatment before the beginning of the 1st course (I period), after the last course (II period) of NAPHT. The material for the study was the serum

Визначення фенотипу лімфоцитів крові проводилося за допомогою проточної лазерної цитометрії з використанням апарата FACS-Calibur (США) та моноклональних антитіл (МАТ). Для ідентифікації на клітинах CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD8⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁻ використовували відповідні антитіла помічені FITC. Для ідентифікації в цитоплазмі Т-лімфоцитів ІНФ γ (Th1-клітини), ІЛ-4 (Th2-клітини) ТФР β 1 (Th3-клітини) використовували моноклональні антитіла ІНФ γ – PC-5, ІЛ-4 – PE, ТФР β – FITC (eBioscience, Beckman Coulter, R&D System). Усі стадії підготовки проб для лазерної цитофлюорометрії проводили відповідно до протоколів виробника.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програмного пакета «Statistica 10.0 for Windows». Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (М), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Для виявлення вірогідних відмінностей використовували t-критерій Стюдента. Відмінності вважали вірогідними при рівні значень $p < 0,05$. Також використовувалися методи параметричної й непараметричної статистики.

of patients with BC, which was studied in the dynamics of treatment. Blood for research was taken on an empty stomach from the elbow vein in the amount of 10 ml in a sterile Eppendorf tube.

Determination of the phenotype of blood lymphocytes was carried out with the help of laser flow cytometry using the FACS-Calibur machine (USA) and monoclonal antibodies (MAT). For identification on CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD8⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁻ cells, appropriate FITC-labeled antibodies were used. To identify INF γ (Th1 cells), IL-4 (Th2 cells), TFR β 1 (Th3 cells) in the cytoplasm of T-lymphocytes, monoclonal antibodies INF γ – RS-5, IL-4 – PE, TFR β – FITC (eBioscience, Beckman Coulter, R&D System). All stages of sample preparation for laser cytofluorometry were performed in accordance with the manufacturer's protocols.

Statistical data processing was carried out using the software package «Statistica 10.0 for Windows». For each variation series, the arithmetic mean (M), the mean square deviation (σ), and the mean error of the arithmetic mean (m) were calculated. Student's t-test was used to detect probable differences. Differences were considered probable at the level of values $p < 0.05$. The methods of parametric and non-parametric statistics were also used.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Дослідження було проведено з метою оцінки системних та динамічних порушень імунних показників, пов'язаних з проведенням НАПХТ у хворих на РГЗ. Аналіз динаміки даних імунограми дозволив встановити, що абсолютна кількість лейкоцитів та лімфоцитів у хворих на РГЗ до проведення НАПХТ не мала вірогідних відмінностей, порівняно з контрольними даними: $5,48 \pm 1,81$ проти $5,35 \pm 1,47 \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$) та $2,74 \pm 0,63$ проти $2,78 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$).

Відносний вміст показників CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD8⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁻ та їх співвідношення CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻, CD25⁺, Th1 (ІНФ γ), Th2 (ІЛ-4) та співвідношення Th1/Th2, вміст ЦІК, ум.од. до початку проведення НАПХТ не відрізнялися вірогідними змінами, порівняно з показниками контрольної групи ($p > 0,05$) (рис.1).

Однак, слід зазначити, що після завершення курсу лікування у пацієнток групи спостереження визначалися виражені зміни більшості досліджуваних показників імунограми. Так, абсолютна кількість лейкоцитів та лімфоцитів у хворих на РГЗ після проведення НАПХТ мала тенденцію до зниження, але вірогідними відмінностями між показниками до початку лікування та даними контрольної групи не відзначалась ($p > 0,05$) (рис. 2).

Відносний вміст CD3⁺-клітин після проведення курсу НАПХТ був вірогідно зменшеним і складав $49,2 \pm 4,81$ проти $66,48 \pm 3,8\%$ показників контрольної групи та $69,67 \pm 4,51\%$ у цієї групи хворих до початку лікування ($p < 0,01$). Дослідження вмісту Т-хелперів CD4⁺ також встановило їх вірогідне зменшення, порівняно з показниками контрольних значень, та до лікування – $30,1 \pm 4,08$ проти $42,4 \pm 1,39$ та $41,58 \pm 3,07\%$ ($p < 0,01$), що свідчить про виражений імуносупресивний ефект препаратів, що застосовуються для проведення НАПХТ. Аналогічні

The study was conducted with the aim of evaluating systemic and dynamic disorders of immune indicators associated with NAPHT in patients with BC. The analysis of the dynamics of the parameters of immunogram made it possible to establish that the absolute number of leukocytes and lymphocytes in patients with BC before NAPHT had no significant differences compared to the control data: 5.48 ± 1.81 versus $5.35 \pm 1.47 \times 10^9/\text{l}$ ($p > 0.05$) and 2.74 ± 0.63 versus $2.78 \pm 0.19 \times 10^9/\text{l}$ ($p > 0.05$).

The relative content of indicators CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD8⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁻ and their ratio CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻, CD25⁺, Th1 (INF γ), Th2 (IL-4) and their ratio Th1/Th2, CIC cont.un. before the start of NAPHT, did not differ by probable changes compared to the indicators of the control group ($p > 0.05$) (Fig. 1).

However, it should be noted that after the completion of the course of treatment, pronounced changes in most of the investigated indicators of the immunogram were determined in the patients of the observation group. Thus, the absolute number of leukocytes and lymphocytes in patients with BC after NAPHT had a tendency to decrease, but there were no significant differences between the indicators before the start of treatment and the data of the control group ($p > 0.05$) (Fig. 2).

The relative content of CD3⁺ cells after the course of NAPHT was probably reduced and amounted to $49.2 \pm 4.81\%$ against $66.48 \pm 3.8\%$ of the indicators of the control group and $69.67 \pm 4.51\%$ in this group of patients before the start of treatment ($p < 0.01$). The study of the content of CD4⁺ T-helpers also established their likely decrease compared to the indicators of control values and before treatment – 30.1 ± 4.08 against 42.4 ± 1.39 and $41.58 \pm 3.07\%$ ($p < 0.01$), which indicates a pronounced immunosuppressive effect of the drugs used to perform NAPHT. Similar changes were found in the study of the relative content of CD8⁺ cells –

зміни було встановлено і при дослідженні відносного вмісту CD8⁺-клітин – $19,8 \pm 2,42\%$ ($p < 0,001$), які після курсу терапії були статистично нижчими, порівняно з контрольними даними – $29,7 \pm 1,81\%$, та до початку лікування – $24,26 \pm 2,75\%$. Вміст CD16⁺-клітин після проведення НАПХТ також характеризувався вірогідним зниженням – $12,79 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$), порівняно з даними контрольної групи та до початку терапії, як і рівні CD20⁺-клітин – $9,17 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$).

$19,8 \pm 2,42\%$ ($p < 0,001$), which after the course of therapy were statistically lower compared to the control data – $29.7 \pm 1.81\%$ and before the beginning treatment – $24.26 \pm 2.75\%$. The content of CD16⁺ cells after NAPHT was also characterized by a probable decrease – $12.79 \pm 0.6\%$ ($p < 0.05$) compared to the data of the control group and before the start of therapy, as well as the level of CD20⁺ cells – $9.17 \pm 1.8\%$ ($p < 0.05$).

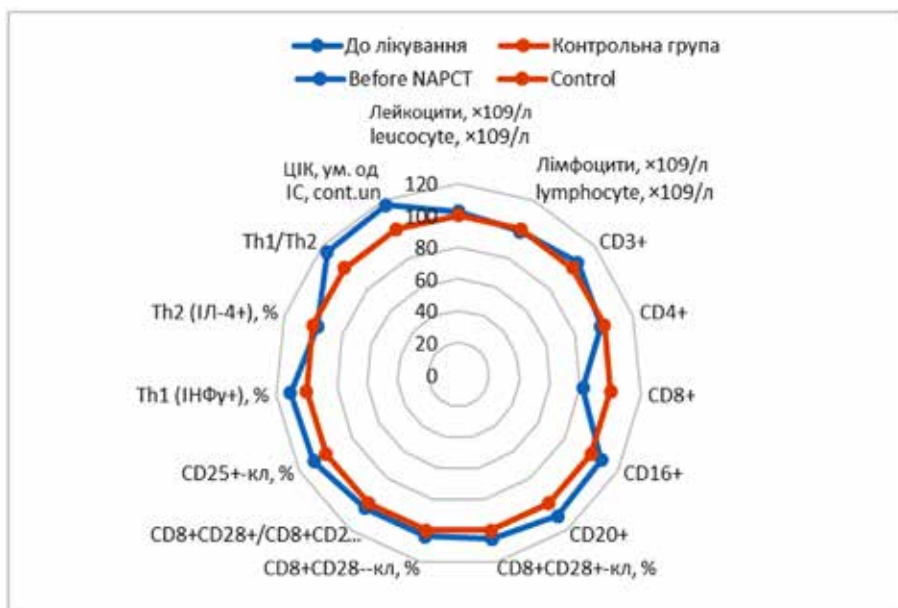


Рис. 1. Показники імунограми у хворих на РГЗ до проведення НАПХТ
Fig. 1. Parameters of immunogram in patients with BC before NAPHT

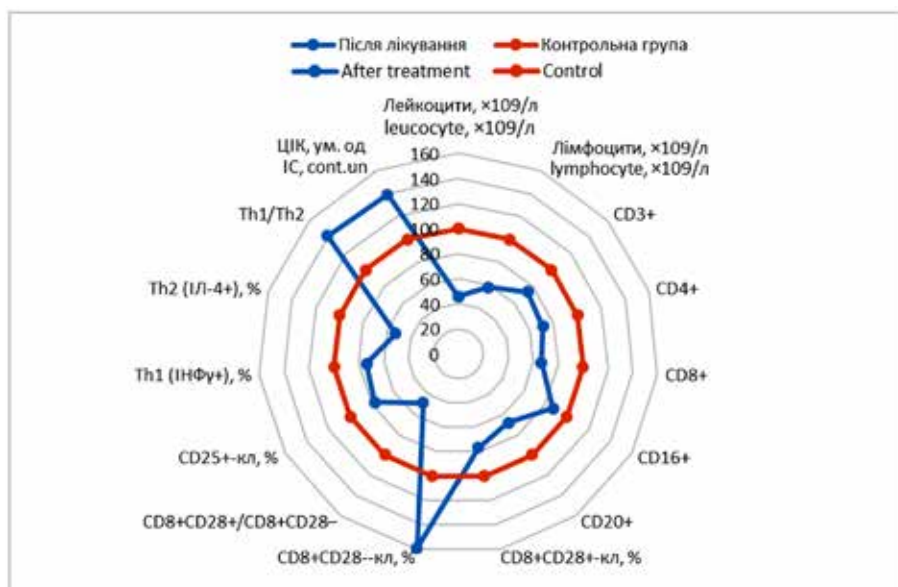


Рис. 2. Показники імунограми у хворих на РГЗ після проведення НАПХТ
Fig. 2. Parameters of the immunogram in patients with BC after NAPHT

Слід зазначити, що відносний вміст CD8⁺CD28⁺-клітин характеризувався тенденцією до зниження, але не мав вірогідних відмінностей з показниками контрольної групи та до початку терапії ($p > 0,05$). В той же час, відносний вміст CD8⁺CD28⁻-клітин, навпаки, відрізнявся статистично від показників

It should be noted that the relative content of CD8⁺CD28⁺ cells was characterized by a downward trend, but had no significant differences with the indicators of the control group and before the start of therapy ($p > 0.05$). At that time, the relative content of CD8⁺CD28⁻ cells, on the contrary, differed statistically

групи контролю, та до початку НАПХТ – $8,4 \pm 0,5$ проти $5,3 \pm 0,3\%$ та $5,5 \pm 0,3\%$, перевищуючи їх у 1,6 та 1,5 рази ($p < 0,001$). Співвідношення $CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$ у пацієнтів після проведення НАПХТ складало $1,36 \pm 0,9$, що не відрізнялося статистичною вірогідністю з показниками контрольної групи, та до початку терапії ($p > 0,05$).

Вміст $CD25^+$ -клітин, відсоток у хворих на РГЗ при проведенні НАПХТ не відрізнявся статистичною вірогідністю як до, так і після закінчення курсу ($p > 0,05$).

При аналізі динаміки відносного вмісту показників Th1 ($INF\gamma^+$) при проведенні НАПХТ вірогідних відмінностей встановлено не було ($p > 0,05$). Однак відносний вміст Th2 ($IL-4^+$), відсоток у хворих після проведення НАПХТ відрізнявся статистичною вірогідністю, порівняно з контрольними даними, та показниками до початку лікування $6,5 \pm 2,38$ проти $12,3 \pm 1,4$ та $11,9 \pm 1,12\%$, відповідно ($p < 0,05$). Дослідження співвідношення Th1/Th2 не виявило статистичної різниці між відповідним співвідношенням серед груп дослідження та контрольними показниками ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що вміст ЦІК ум.од. у хворих після проведення курсу НАПХТ, мав тенденцію до підвищення, порівняно з показниками контрольних значень, та до початку проведення курсу лікування – $16,73 \pm 2,19$ проти $12,0 \pm 1,5$ та $13,99 \pm 1,82$ ум.од. ($p > 0,05$), що на нашу думку зумовлено реакцією імункомпетентних клітин щодо елімінації продуктів розпаду пухлини на фоні НАПХТ.

from the indicators of the control group and before the start of NAPHT – 8.4 ± 0.5 versus 5.3 ± 0.3 and $5.5 \pm 0.3\%$, exceeding them by 1.6 and 1.5 times ($p < 0.001$). The ratio of $CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$ in patients after NAPHT was 1.36 ± 0.9 , which did not statistically differ from the indicators of the control group and before the start of therapy ($p > 0.05$).

The content of $CD25^+$ cells, rate in patients with BC during NAPHT did not differ by statistical probability both before and after the end of the course ($p > 0.05$).

When analyzing the dynamics of the relative content of Th1 indicators ($INF\gamma^+$) during NAPHT, no significant differences were found ($p > 0.05$). However, the relative content of Th2 ($IL-4^+$), rate in patients after NAPHT differed by statistical probability compared to control data and indicators before the start of treatment 6.5 ± 2.38 versus 12.3 ± 1.4 and $11.9 \pm 1.12\%$, respectively ($p < 0.05$). The study of the ratio of Th1/Th2 did not reveal a statistical difference between the corresponding ratio among the study groups and control indicators ($p > 0.05$).

It should be noted that the content of the Central Technical University in patients after the course of NAPHT had a tendency to increase compared to the indicators of the control values and before the start of the course of treatment – 16.73 ± 2.19 units against 12.0 ± 1.5 and 13.99 ± 1.82 units ($p > 0.05$), which, in our opinion, is due to the reaction of immunocompetent cells to the elimination of tumor decay products against the background of NAPHT.

ВИСНОВКИ

Дослідження стану клітинної та гуморальної ланки імунітету виявило вірогідні зміни у хворих на РГЗ на фоні проведення НАПХТ.

Для профілактики ускладнень при проведенні НАПХТ може бути використано динамічне спостереження за показниками імунного статусу та їх корекція.

CONCLUSIONS

The study of the status of the cellular and humoral link of immunity revealed probable changes in patients with BC against the background of NAPHT.

Dynamic monitoring of immune status parameters and their correction can use to prevent complications during NAPHT.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. URL: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Autier P., Boniol M. Mammography screening: A major issue in medicine. *European Journal of Cancer*. 2018. № 90. P. 34–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.11.002>
3. Marian D., Fulop Z. Z., Fulop R. L., Molnar A. H., Scurtu A., Andercou O. Locally advanced breast cancer in Eastern European developing countries. *Annali Italiani di Chirurgia*. 2023. № 94. P. 346–350.
4. SEER. Cancer of the Breast (Female) – Cancer Stat Facts. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
5. Siegel R. L., Miller K. D., Wagle N. S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA: A Cancer. *Journal for Clinicians*. 2023. № 73(1). P. 17–48. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
6. Центр громадського здоров'я України. МОЗ. 20 жовтня – Всеукраїнський день боротьби із захворюванням на рак молочної залози. URL: <https://www.phc.org.ua/news/20-zhovtnya-vseukrainskiy-den-borotbi-iz-zakhvoryuvanniam-na-rak-molochnoi-zalozi-0>
7. Houvenaeghel G., de Nonneville A., Cohen M., Sabiani L., Buttarelli M., Charaffe E. et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Pathologic response rates but not tumor size, has an independent prognostic impact on survival. *Cancer Medicine*. 2024. № 13(3). e6930. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.6930>
8. van Nijnatten T. J., Simons J. M., Moossdorff M., de Munck L., Lobbes M. B., van der Pol C. C. et al. Prognosis of residual axillary disease after neoadjuvant chemotherapy in clinically node-positive breast cancer patients: isolated tumor cells and micrometastases carry a better prognosis than macrometastases. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017. № 163(1). P. 159–166. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4157-0>

REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. URL: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Autier P., Boniol M. Mammography screening: A major issue in medicine. *European Journal of Cancer*. 2018;90:34–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.11.002>
3. Marian D, Fulop ZZ, Fulop RL, Molnar AH, Scurtu A, Andercou O. Locally advanced breast cancer in Eastern European developing countries. *Annali Italiani di Chirurgia*. 2023;94:346–50.
4. SEER. Cancer of the Breast (Female) – Cancer Stat Facts; URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
5. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA: A Cancer. *Journal for Clinicians*. 2023;73(1):17–48. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
6. Public Health Center of Ukraine. Ministry of Health. October 20 is the All-Ukrainian Day of Fighting Breast Cancer. (In Ukraine). URL: <https://www.phc.org.ua/news/20-zhovtnya-vseukrainskiy-den-borotbi-iz-zakhvoryuvanniam-na-rak-molochnoi-zalozi-0>
7. Houvenaeghel G, de Nonneville A, Cohen M, Sabiani L, Buttarelli M, Charaffe E et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Pathologic response rates but not tumor size, has an independent prognostic impact on survival. *Cancer Medicine*. 2024;13(3):e6930. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.6930>
8. van Nijnatten TJ, Simons JM, Moossdorff M, de Munck L, Lobbes MB, van der Pol CC et al. Prognosis of residual axillary disease after neoadjuvant chemotherapy in clinically node-positive breast cancer patients: isolated tumor cells and micrometastases carry a better prognosis than macrometastases. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017;163(1):159–66. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4157-0>

9. Коноваленко В.Ф., Гаращенко О.О., Коноваленко С.В. Сучасні підходи до діагностики і лікування хворих на рак молочної залози. *Онкологія*. 2021. № 23(1–2). С. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-23-1-2021-g.9320>
10. Cheung K.L. Treatment strategies and survival outcomes in breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2020. № 12(3). 735 p. URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/3/735/htm>
11. Zarcos-Pedrinaci I., Redondo M., Louro J., Rivas-Ruiz F., Téllez T., Pérez D et al. Impact of adjuvant chemotherapy on the survival of patients with breast cancer diagnosed by screening. *Cancer Medicine*. 2019. № 8(15). P. 6662–6670. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2488>
12. Hennigs A., Riedel F., Marmé F., Sinn P., Lindel K., Gondos A. et al. Changes in chemotherapy usage and outcome of early breast cancer patients in the last decade. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2016. № 160(3). P. 491–499. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-016-4016-4>
13. Haidinger R., Bauerfeind I. Long-term side effects of adjuvant therapy in primary breast cancer patients: results of a webbased survey. *Breast Care (Basel)*. 2019. Vol. 14 (2). P. 111–116. DOI: <https://doi.org/10.1159/000497233>
14. Офіційний вебпортал парламенту України. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text
9. Konovalenko VF, Garashchenko OO, Konovalenko SV. Current approaches to the diagnosis and treatment of breast cancer patients. *Oncology*. 2021;23(1–2):1–9. (In Ukraine). DOI: <https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-23-1-2021-g.9320>
10. Cheung KL. Treatment strategies and survival outcomes in breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):735. URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/3/735/htm>
11. Zarcos-Pedrinaci I, Redondo M, Louro J, Rivas-Ruiz F, Téllez T, Pérez D et al. Impact of adjuvant chemotherapy on the survival of patients with breast cancer diagnosed by screening. *Cancer Medicine*. 2019;8(15):6662–70. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2488>
12. Hennigs A, Riedel F, Marmé F, Sinn P, Lindel K, Gondos A et al. Changes in chemotherapy usage and outcome of early breast cancer patients in the last decade. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2016;160(3):491–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-016-4016-4>
13. Haidinger R, Bauerfeind I. Long-term side effects of adjuvant therapy in primary breast cancer patients: results of a webbased survey. *Breast Care (Basel)*. 2019;14(2):111–16. DOI: <https://doi.org/10.1159/000497233>
14. Official website of the Parliament of Ukraine. Declaration of Helsinki of the World Medical Association «Ethical principles of medical research with the participation of a person as an object of research». (In Ukraine). URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text

Перспективи подальших досліджень

Динаміка зміни імунологічних показників та глибина порушень, що виникають у хворих на РГЗ при проведенні НАПХТ, потребують подальшого вивчення для профілактики ускладнень та негативних наслідків лікування. Необхідність пошуку терапевтичних заходів щодо корекції порушень, які виникають при проведенні хіміотерапії з метою нівелювання негативних ефектів, є вельми актуальними та перспективними.

Prospects for further research

The dynamics of changes in immunological indicators and the depth of disorders that occur in patients with RHZ during NAPHT require further study in order to prevent complications and negative consequences of treatment. The need to find therapeutic measures for the correction of violations that occur during chemotherapy with the aim of leveling negative effects is very relevant and promising.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript declare that there is no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Отченаш Наталя Миколаївна – аспірантка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: nat.otchenash@gmail.com
моб.: +38 (050) 302-17-77

Внесок автора: аналіз даних літератури, формулювання завдань роботи, проведення досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, написання статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Otchenash Natalya Mykolaivna – graduate student of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the School of medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: nat.otchenash@gmail.com
tel.: +38 (050) 302-17-77

Author's contribution: analysis of literature data, formulation of objectives of the study, conducting research, analysis of received data and their statistical processing.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
30.03.2024

Отримано після рецензування
Received after review
29.05.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
31.05.2024

Опубліковано
Published
28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-12>
УДК: 616-036.12:616-002.2:616-43: 616.72-002.2:616.72-018.3



Патогенетичні особливості у хворих з різними фенотипічними формами ожиріння та остеоартритом: фокус на метазапалення

Голубкіна Є.О., <https://orcid.org/0000-0002-2587-8894>, e-mail: eugenia.golubkina@karazin.ua
Тихонова Т.М., <https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>, e-mail: tmytkhonova@karazin.ua

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Pathogenetic features in patients with various phenotypic forms of obesity and osteoarthritis: focus on meta-inflammation

Holubkina Ye.O., <https://orcid.org/0000-0002-2587-8894>, e-mail: eugenia.golubkina@karazin.ua
Tykhonova T.M., <https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>, e-mail: tmytkhonova@karazin.ua

V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

ожиріння, метаболічно здорове ожиріння, метаболічно нездорове ожиріння, остеоартрит, метазапалення.

Для кореспонденції:

Голубкіна Євгенія Олександрівна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра внутрішньої медицини;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: eugenia.golubkina@karazin.ua

© Голубкіна Є.О., Тихонова Т.М., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Ожиріння посідає одне з провідних місць у структурі неінфекційних захворювань і, за сучасними поглядами, є тригерним фактором для виникнення супутньої патології, зокрема остеоартриту. Рушійною силою патогенезу остеоартриту є не тільки збільшення механічного навантаження на суглоби, а й продукція жировою тканиною медіаторів запалення та гормонів, що згодом призводить до метаболічних порушень у кістково-суглобовій системі. У зв'язку з концепцією гетерогенності ожиріння важливим завданням є вивчення взаємозв'язку патогенетичних особливостей різних фенотипів ожиріння з розвитком остеоартриту. Однак, незважаючи на численні дослідження, залишається багато не вирішених питань і суперечливих точок зору на цю проблему.

Мета роботи – на основі вивчення літературних джерел, переважно за останні 10 років, проаналізувати патогенетичні особливості фенотипів ожиріння та їх зв'язок із виникненням і прогресуванням остеоартриту, а також визначити роль запалення в структурі цих порушень.

Матеріали та методи. Було вивчено та проаналізовано дані літератури, отримані в результаті електронного пошуку в базах даних MEDLINE/PubMed, Google Scholar і Web of Science за такими ключовими словами: «ожиріння», «метаболічно здорове ожиріння», «метаболічно нездорове ожиріння», «остеоартрит», «метазапалення».

Результати та їх обговорення. Ожиріння характеризується різними фенотипами, такими як: метаболічно нездорове ожиріння, метаболічно здорове ожиріння, метаболічне ожиріння з нормальною масою тіла. У той час як метаболічно здорове ожиріння має більш сприятливі клінічні ознаки, порівняно з метаболічно нездоровим ожирінням через відсутність метаболічних розладів і більш низький рівень маркерів запалення, його верифікація ускладнена відсутністю єдиних діагностичних критеріїв. Патогенез остеоартриту тісно пов'язаний з ожирінням: складна взаємодія компонентів метаболічного синдрому призводить до розвитку хронічного запалення. Ці процеси сприяють порушенню крово- і нервового постачання суглоба, синовіїту і руйнуванню хряща, що сприяє виникненню і прогресуванню остеоартриту. Пацієнти з метаболічно здоровим ожирінням і метаболічним ожирінням з нормальною масою тіла мають меншу остеоартриту, порівняно з метаболічно нездоровим ожирінням.

Висновки. Участь запальних факторів у патогенезі остеоартриту та його асоціація з ожирінням і метаболічним синдромом свідчать про актуальність вивчення взаємозв'язку між ожирінням та остеоартритом. Однак, незважаючи на результати численних досліджень, пов'язаних із впливом метаболічного синдрому на розвиток остеоартриту, недостатньо досліджень щодо зв'язку остеоартриту з іншими фенотипами ожиріння, такими як метаболічно здорове ожиріння та метаболічне ожиріння з нормальною масою тіла. Можливість переходу від метаболічно здорового до метаболічно нездорового ожиріння визначає метаболічно здорове

ожиріння як тимчасовий стан. У зв'язку з цим необхідні подальші дослідження для розробки уніфікованих адекватних критеріїв фенотипу ожиріння для визначення адекватної тактики ведення та попередження розвитку його ускладнень та супутньої патології опорно-рухового апарату.

Для цитування:

Голубкіна Є.О., Тихонова Т.М. Патогенетичні особливості у хворих з різними фенотипічними формами ожиріння та остеоартритом: фокус на метазапалення. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32. № 2(49). С. 238–255. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-12>

Key words:

obesity, metabolically healthy obesity, metabolically unhealthy obesity, osteoarthritis, meta-inflammation.

For correspondence:

Holubkina Yevheniia Oleksandrivna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Internal
Medicine;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: eugenia.golubkina@karazin.ua

© Holubkina Ye.O., Tykhonova T.M., 2024

ABSTRACT

Background. Obesity occupies one of the leading places in the structure of non-communicable diseases and according to modern views it is a trigger factor for the occurrence of concomitant pathology, in particular, osteoarthritis. The driving force in osteoarthritis pathogenesis is not only an increase in mechanical load on the joints, but also the production of inflammatory mediators and hormones by adipose tissue, which subsequently leads to metabolic disorders in the osteoarticular system. In regard of the heterogeneity concept of obesity an important task is to study the relationship between the pathogenetic features of various obesity phenotypes and osteoarthritis development. However, despite numerous studies, there are many unresolved questions and controversial points of view on this problem.

Purpose – based on the study of literary sources, mainly over the last 10 years, to analyze the pathogenetic features of obesity phenotypes and their relationship with the occurrence and progression of osteoarthritis, as well as to determine the role of inflammation in the structure of these disorders.

Materials and Methods. Literature data obtained as a result of an electronic search in the MEDLINE/PubMed, Google Scholar and Web of Science databases using the following keywords: «obesity», «metabolically healthy obesity», «metabolically unhealthy obesity», «osteoarthritis», «meta-inflammation» was studied and analyzed.

Results. Obesity is characterized by a variety of phenotypes, such as: metabolically unhealthy obesity, metabolically healthy obesity, metabolic obesity with normal body weight. While metabolically healthy obesity has more favorable clinical features compared to metabolically unhealthy obesity due to the absence of metabolic disorders and lower levels of inflammatory markers, its verification is complicated with the absence of unified diagnosis criteria. The pathogenesis of osteoarthritis is closely related to obesity: the complex interaction of the metabolic syndrome components leads to the development of chronic low-level inflammation. These processes contribute to disruption of the blood and nerve supply to the joint, synovitis and cartilage destruction thus promoting osteoarthritis onset and progression. Patients with metabolically healthy obesity and metabolic obesity with normal body weight have a lower prevalence of osteoarthritis in comparison with metabolically unhealthy obesity.

Conclusions. Involvement of inflammatory factors in the pathogenesis of osteoarthritis and its association with obesity and metabolic syndrome favor the relevance of studying the relationship between obesity and osteoarthritis. However, despite the results of numerous research works related to the influence of metabolic syndrome on the development of osteoarthritis, there is lack of studies on the relationship of osteoarthritis with other phenotypes of obesity, such as metabolically healthy obesity and metabolic obesity with normal body weight. The potential for transition from metabolically healthy to metabolically unhealthy obesity defines metabolically healthy obesity as a transient condition. Regarding this, further study is needed to develop unified and adequate criteria for obesity phenotypes to determine adequate management tactics and prevent the development of its complications and associated musculoskeletal system pathology.

For citation:

Holubkina YeO, Tykhonova TM. Pathogenetic features in patients with various phenotypic forms of obesity and osteoarthritis: focus on meta-inflammation. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(2(49)):238–255. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-12>

ВСТУП

Ожиріння – глобальна проблема сучасної медицини, оскільки є фактором ризику захворювань

INTRODUCTION

Obesity is a global problem of modern medicine, being a risk factor for the cardiovascular, nervous,

серцево-судинної, нервової, травної та ендокринної систем, а також патології опорно-рухового апарату. Наявність ожиріння у структурі різних коморбідних станів призводить до розвитку небезпечних для життя ускладнень, ранньої втрати працездатності та інвалідизації хворих [1–4].

За визначенням ВООЗ, надмірна маса тіла та ожиріння – це патологічні стани, що виникають внаслідок утворення аномальних або надмірних жирових відкладень, які можуть бути шкідливими для здоров'я [5]. Статистика показує, що у 2016 році понад 1,9 млрд дорослих віком старше 18 років (39% від загальної кількості населення) мали надлишкову масу тіла; з них понад 650 млн (13%) страждали на ожиріння [5]. А в 2019 році глобальна поширеність ожиріння серед дорослих зросла до 15,5% [6]. В Україні, за даними дослідження STEPS, яке було проведено у 2019 році, ожиріння спостерігалось у 24,8%, а надмірна маса тіла – у 59% дорослого населення [7]. Постійне зростання поширеності ожиріння у всьому світі викликає серйозне занепокоєння: за прогнозами до 2030 року від ожиріння страждатиме понад 1 млрд людей (близько 25% населення). У зв'язку з цим було запропоновано розглядати ожиріння як пріоритетний напрямок у світовій системі охорони здоров'я [6].

Ожиріння є хронічним багатофакторним захворюванням. Одним із основних чинників ризику його виникнення та прогресування вважається дисбаланс між енергоспоживанням та енерговитратами, що виникає за наявності малорухливого способу життя, погрішностей та /або шкідливих звичок у харчуванні [3]. Важливу роль у патофізіології ожиріння відіграє центральна регуляція харчової поведінки за участю ядер гіпоталамуса, що відповідають за стан голоду-насичення, а також гормональна активність вісцеральної жирової тканини (ЖТ), яка продукує різні типи адипокінів, неоднорідні за своєю структурою та функціями. На сьогоднішній день відомо понад 100 адипокінів, найбільш вивчені з яких: лептин, адипонектин, резистин, вісфатин, фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), ліпопротеїліпаза та деякі інші. Ці гормоноподібні речовини впливають на різні фізіологічні та патофізіологічні процеси, такі як ліпідний обмін, гомеостаз глюкози, процеси згортання крові, ангіогенез, формування кісткової тканини, запальні процеси [8, 9].

Численні дослідження доводять роль адипокінів у виникненні та прогресуванні ожиріння, що пов'язано з їх впливом на центри регуляції апетиту [10–13]. Одним із основних регуляторів апетиту є лептин, який діє на рівні гіпоталамуса, пригнічуючи нейрони, які експресують орексигенний (стимулюючий апетит) нейропептид AGPR (agouti-related peptide); і в той же час лептин стимулює нейрони, які експресують анорексигенний (пригнічуючий апетит) нейропептид POMC (проопіомеланокортин). Таким чином, фізіологічні ефекти лептину призводять до пригнічення апетиту та зменшення споживання їжі [10].

Однак за наявності ожиріння функції лептину порушуються внаслідок втрати чутливості рецепторів гіпоталамуса до лептину та порушення транспорту лептину через гематоенцефалічний бар'єр. Цей патологічний стан, який називається лептино-

digestive and endocrine diseases, as well as the musculoskeletal system pathology. The presence of obesity in structure of various comorbid conditions leads to the development of life-threatening complications, early loss of working capacity and disability of patients [1–4].

According to the WHO definition, overweight and obesity are the pathological states resulting from the formation of abnormal or excessive fat deposits, which can be harmful to health [5]. Statistics show that in 2016, more than 1.9 billion adults over 18 years of age (39% of the total population) were overweight; of these, over 650 million (13%) were obese [5]. And in 2019, the global prevalence of obesity among adults increased to 15.5% [6]. In Ukraine, according to the STEPS study conducted in 2019, obesity was observed in 24.8%, and overweight – in 59% of the adult population [7]. The steady increase in the global prevalence of obesity is causing serious concern: it is predicted that by 2030, more than 1 billion people will suffer from obesity (about 25% of the population). In this regard, it has been proposed to consider obesity as a priority area in the global healthcare system [6].

Obesity is a chronic multifactorial disease. One of the main risk factors for the onset and progression of obesity is considered to be an imbalance between energy consumption and energy expenditure, which occurs in the presence of a sedentary lifestyle, dietary mistakes and bad eating habits [3]. An important role in the pathophysiology of obesity is played by the central regulation of eating behavior with the participation of the hypothalamic nuclei responsible for the state of hunger-saturation, as well as the hormonal activity of visceral adipose tissue (AT), which produces different types of adipokines, heterogeneous in their structure and functions. To date, more than 100 adipokines are known, the most studied of which are: leptin, adiponectin, resistin, visfatin, tumor necrosis factor – α (TNF- α), lipoprotein lipase and some others. These hormone-like substances influence various physiological and pathophysiological processes, such as: lipid metabolism, glucose homeostasis, blood coagulation processes, angiogenesis, bone tissue formation, and inflammation processes [8, 9].

Numerous studies prove the role of adipokines in the onset and progression of obesity, which is associated with their influence on appetite regulation centers [10–13]. One of the main appetite regulators is leptin, which exerts its effects at the level of the hypothalamus, suppressing neurons that express the orexigenic (appetite-stimulating) neuropeptide AGPR (agouti-related peptide); and at the same time, leptin stimulates neurons that express the anorexigenic (appetite-suppressing) neuropeptide POMC (proopiomelanocortin). Thus, the physiological effects of leptin lead to suppression of appetite and decreased food intake [10].

However, in the presence of obesity the functions of leptin are impaired due to the loss of sensitivity of the hypothalamic receptors to leptin and disruption of leptin transport across the blood-brain barrier. This pathological condition called leptin resistance is characterized by inability of leptin to reach the target cells and exert its actions. This leads to a decrease in the anorexigenic effect of leptin thereby contributing to the progression of obesity [11]. Leptin resistance is

резистентністю, характеризується нездатністю лептину досягати клітин-мішеней і здійснювати свою дію. Лептинорезистентність призводить до зниження анорексигенного ефекту лептину, що сприяє прогресуванню ожиріння [11]. Резистентність до лептину також тісно пов'язана з компенсаторною гіперлептинемією, яка, у свою чергу, сприяє активації продукції прозапальних цитокінів і формуванню хронічного запалення [12].

При ожирінні спостерігається зниження синтезу адипонектину, який має захисні властивості проти розвитку атеросклерозу та інсулінорезистентності (ІР). Підвищення рівня резистину, антагоніста адипонектину, також пов'язане з розвитком ІР [11, 13].

На сьогодні отримано переконливі докази участі адипокінів у формуванні хронічного запалення, що пов'язано як з гіперлептинемією, так і з низьким рівнем адипонектину. Останній розглядається як захисний фактор щодо розвитку запалення [14–16].

Ожиріння тісно пов'язане зі морфофункціональними порушеннями ЖТ та, зокрема, зі зміною розмірів, кількості та функціональних властивостей адипоцитів. Так, при гіпертрофічному типі ожиріння спостерігається збільшення розмірів адипоцитів при незмінній кількості цих клітин; гіперпластичне ожиріння характеризується малими параметрами адипоцитів зі збільшенням їх кількості [14, 17]. При цьому також змінюється функціональна активність ЖТ – ремоделювання тканини призводить до фіброзу, інфільтрації нейтрофілами і М1 макрофагами. Ці патологічні зміни характеризуються станом хронічного запалення низького рівня з підвищенням продукції цитокінів запалення (TNF- α , IL-6, IL-18) макрофагами та адипоцитами [17–19].

Гетерогенність патогенетичних і клінічних проявів ожиріння впливає на перебіг і тяжкість супутніх захворювань. Важливим завданням для дослідників є вивчення ожиріння залежно від метаболічного статусу пацієнтів, а також виявлення різних фенотипів ожиріння, таких як метаболічно нездорове ожиріння (МНЗО), що характеризується наявністю специфічних метаболічних розладів у формі метаболічного синдрому (МС), ожиріння без МС – так зване метаболічно здорове ожиріння (МЗО) і ожиріння з нормальною масою тіла, яке являє собою поєднання МС і нормальної маси тіла (ОНМТ) [20, 21].

Багатьма дослідженнями доведено зв'язок між ожирінням і захворюваннями опорно-рухового апарату, зокрема остеоартритом (ОА) [22–24]. Проте лише деякі з них були присвячені впливу різних фенотипових форм ожиріння на розвиток і перебіг ОА, а отримані дані продемонстрували неоднозначні результати. Таким чином, питання щодо впливу етіопатогенетичних чинників ожиріння на виникнення та прогресування ОА, а також зв'язку фенотипів ожиріння з розвитком різних клінічних форм ОА залишаються недостатньо вивченими.

Мета роботи – на основі вивчення літературних джерел, переважно за останні 10 років, проаналізувати патогенетичні особливості фенотипів ожиріння та їх зв'язок із виникненням і прогресуванням остеоартриту, а також визначити роль запалення в структурі цих порушень.

closely associated with the compensatory hyperleptinemia which, in turn, contributes to the activation of the proinflammatory cytokines production and the formation of chronic inflammation [12].

In obesity is observed a decrease in the production of adiponectin, which has protective properties against the development of atherosclerosis and insulin resistance (IR). An increase in the level of resistin, an adiponectin antagonist, is also associated with the development of IR [11, 13].

To date, convincing evidence has been obtained of the participation of adipokines in the formation of chronic inflammation, which is associated with both hyperleptinemia and low levels of adiponectin, which is considered as a protective factor in relation to the development of inflammation [14–16].

Obesity is strongly associated with the structural and functional disorders of the AT and, particularly, with the change of the size, number and the functional properties of adipocytes. Thus, with the hypertrophic type of obesity, an increase in the size of adipocytes is observed while the number of these cells remains unchanged; hyperplastic obesity is characterized by small adipocyte size with an increase in its number [14, 17]. At the same time, the functionality of adipose tissue is also transformed – remodeling of AT leads to fibrosis, infiltration by neutrophils and M1 macrophages. These pathological changes are characterized by a state of chronic low-level inflammation with an increase in the production of inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, IL-18) by macrophages and adipocytes [17–19].

The heterogeneity of pathogenetic and clinical manifestations of obesity influences the course and severity of associated diseases. An important objective for researchers is to study obesity depending on the metabolic status of patients, as well as to identify different phenotypes of obesity such as: metabolically unhealthy obesity (MUO), characterized by the presence of specific metabolic disorders in the form of metabolic syndrome (MS), obesity without MS – the so-called metabolically healthy obesity (MHO) and normal weight obesity, which represents a combination of MS and normal body weight (MONW) [20, 21].

Many studies have proven the connection between obesity and diseases of the musculoskeletal system, and in particular osteoarthritis (OA) [22–24]. However, only few of them were dedicated to the impact of various phenotypic forms of obesity on the development and course of OA, and the obtained data have shown ambiguous results. Thus, issues related to the influence of etiopathogenetic components of obesity on the onset and progression of OA and also connection of obesity phenotypes with the development of different clinical forms of OA still remains poorly understood.

Objective – based on the study of literary sources, mainly over the last 10 years, to analyze the pathogenetic features of obesity phenotypes and their relationship with the occurrence and progression of osteoarthritis, as well as to determine the role of inflammation in the structure of these disorders.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було вивчено та проаналізовано дані літератури, отримані в результаті електронного пошуку в базах даних MEDLINE/PubMed, Google Scholar і Web of Science за такими ключовими словами: «ожиріння», «метаболічно здорове ожиріння», «метаболічно нездорове ожиріння», «остеоартрит», «метаболічне ожиріння», «запалення».

MATERIALS AND METHODS

Literature data obtained as a result of an electronic search in the MEDLINE/PubMed, Google Scholar and Web of Science databases using the following keywords: «obesity», «metabolically healthy obesity», «metabolically unhealthy obesity», «osteoarthritis», «meta-inflammation» was studied and analyzed.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлення окремих форм ожиріння визначило доцільність розгляду особливостей патогенетичних механізмів залежно від фенотипових ознак цієї патології.

Метаболічно нездорове ожиріння (МНЗО)

МНЗО характеризується наявністю МС і привертає велику увагу через його зростаючу поширеність у всьому світі та зв'язок із підвищеним ризиком серцево-судинних, цереброваскулярних захворювань з вищими показниками смертності [25, 26]. Етіологія і патогенез МС досить добре вивчені. Більшість дослідників вважають, що ключову роль у патогенезі МС відіграють ІР та супутнє ожиріння, оскільки вони найчастіше поєднуються з артеріальною гіпертензією (АГ), гіпертригліцеридемією, гіперхолестеринемією та гіперглікемією [25]. Ожиріння при МС характеризується центральним типом розподілу жирової тканини з переважним накопиченням жиру в ділянках живота та верхньої частини тіла. Встановлено також кореляцію між компонентами МС і гіперурикемією: рівень сечової кислоти в сироватці крові корелює з дисліпідемією, особливо з гіпертригліцеридемією, також із ступенем ІР та гіперглікемією [27].

Відповідно до критеріїв, що затверджені IDF ((International Diabetes Federation, Міжнародна діабетична федерація) та АНА/ННЛБІ (American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute; Американська асоціація серця / Національний інститут серця, легенів і крові) [26], визначено такі маркери МС: збільшення обсягу талії (з урахуванням популяційних особливостей); підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) ≥ 150 мг/дл (1,69 ммоль/л); зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) < 40 мг/дл (1,0 ммоль/л) у чоловіків та < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у жінок або наявність специфічної ліпідознижувальної терапії; підвищення рівня глюкози в плазмі натще ≥ 110 мг/дл (5,6 ммоль/л) або наявність діагностованого цукрового діабету; а також підвищення артеріального тиску (систолический АТ ≥ 130 мм рт. або діастолічний артеріальний тиск ≥ 85 мм рт. або медикаментозне лікування раніше виявленої АГ. Наявність трьох з перелічених вище критеріїв свідчить про наявність МС. Точна оцінка ІР відіграє важливу роль у встановленні діагнозу МС, і найбільш точним показником для його верифікації вважається визначення гіперінсулінімічного еуглікемічного клемпу [28, 29]. Проте, на практиці через економічну доцільність ІР найчастіше визначають непрямими методами з використанням різних коефіцієнтів, наприклад, індексу НОМА (Homeostasis Model Assessment) [28, 29].

RESULTS AND DISCUSSION

The establishment of separate forms of obesity determined the expediency of considering the features of pathogenetic mechanisms depending on the phenotypic signs of this pathology.

Metabolically unhealthy obesity (MUO)

MUO is characterized by the presence of MS and has been receiving great attention due to its growing prevalence worldwide and association with an increased risk of cardiovascular, cerebrovascular diseases and higher mortality rates [25, 26]. The etiology and pathogenesis of MS are quite well studied. Most researchers believe that the key role in pathogenesis of MS is played by IR and accompanying obesity, since they are most often combined with arterial hypertension (AH), hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and hyperglycemia [25]. Obesity in MS is characterized by a central type of adipose tissue distribution with predominant fat accumulation in the areas of abdomen and upper body. A correlation has also been established between the components of MS and hyperuricemia: the uric acid level in the blood serum correlates with dyslipidemia, especially with hypertriglyceridemia, and also with the severity of IR and hyperglycemia [27].

According to the criteria developed by the IDF (International Diabetes Federation) and АНА/ННЛБІ (American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute) [26], the following markers of MS have been defined: the presence of an increase in waist circumference (taking into account population characteristics); increased triglyceride (TG) levels ≥ 150 mg/dL (1.69 mmol/L); a decrease in high-density lipoprotein (HDL) levels < 40 mg/dl (1.0 mmol/l) in men and < 50 mg/dl (1.3 mmol/l) in women or the presence of specific lipid-lowering therapy; an increase in fasting plasma glucose ≥ 110 mg/dL (5.6 mmol/L) or the presence of diagnosed diabetes mellitus; as well as increased blood pressure (systolic BP ≥ 130 mmHg) or diastolic blood pressure ≥ 85 mm. Hg or drug treatment of early detected AH. The presence of 3 positive criteria from the listed above corresponds to the presence of MS. The precise IR estimation plays an important role in the establishment of the diagnosis of MS and the most accurate indicator for its verification is considered to be the determination of a hyperinsulinemic euglycemic clamp. [28, 29]. However, in practice, due to economic feasibility, IR is most often determined by indirect methods using various coefficients, for example, the HOMA (Homeostasis Model Assessment) index [28, 29]. Patients with the metabolic type of obesity also have increased levels of inflamma-

У пацієнтів з метаболічним типом ожиріння також спостерігається підвищення рівня маркерів запалення: TNF- α , IL-6, IL-18, СРБ (С-реактивний білок), що може бути використано як додатковий критерій МС [19, 29, 30].

Метаболічно здорове ожиріння (МЗО)

Проте у деяких пацієнтів з ожирінням відсутні метаболічні порушення, що дозволило виділити його окрему форму – метаболічно здорове ожиріння. Фенотип хворих на МЗО характеризується переважно підшкірним розподілом жирової тканини; при цьому вісцеральне відкладення жирової тканини значно менше, ніж при МНЗО; функціональна активність жирової тканини також залишається практично незмінною [20, 30, 31]. МЗО частіше зустрічається у молодих людей і частіше у жінок; з віком захворюваність на МЗО знижується [20].

МЗО розглядається як ожиріння за відсутності метаболічних порушень, але його верифікація ускладнена неоднорідністю існуючих показників метаболічного здоров'я; нині їх близько 30 [18, 20, 32, 33]. Уніфікованих маркерів МЗО на даний момент не існує, а визначення набору діагностичних кластерів для встановлення МЗО є одним із найбільш дискусійних питань для дослідників. Згідно з попередніми дослідженнями, МЗО визначався у пацієнтів із недостатньою кількістю критеріїв МС (менше 2–3) та $\text{IMT} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ [29, 34]. Проте згодом ці твердження були переглянуті: багато авторів наголошують, що лише повна відсутність маркерів МС дозволяє найбільш точно підтвердити МЗО [35, 36].

Дослідження показують відмінності щодо поширеності МЗО залежно від критеріїв, обраних дослідниками [20, 35, 37, 38]. Наприклад, результати метааналізу, проведеного The BioSHARe-EU Healthy Obese Project з використанням даних 10 різних досліджень у 7 європейських країнах ($n = 163517$), показали неоднорідні результати: поширеність МЗО в різних групах спостереження коливалася від 7 до 28%, та ці дані безпосередньо залежали від обраних дослідниками критеріїв МЗО [35]. У зв'язку з цим критерії МЗО, що застосовуються, умовно розділили на «суворі» та «менш суворі»: зміни стосувалися в основному визначення артеріального тиску та рівнів глікемії у пацієнтів. Наприклад, прийнятний рівень глюкози в крові натщесерце в різних дослідженнях коливався від $< 6,1 \text{ ммоль/л}$ до $< 7,0 \text{ ммоль/л}$. Використання «суворих» критеріїв призвело до нижчих показників поширеності МЗО, порівняно з результатами досліджень, в яких використовували «менш суворі» критерії для встановлення зазначеної форми ожиріння.

Дані Національного дослідження здоров'я та харчування (National Health and Nutrition Examination Survey, США) також показали, що поширеність МЗО за різними критеріями значно різнилася. Наприклад, за критеріями ATP III (звіт III групи Комісії з питань лікування дорослих Національної освітньої програми щодо холестерину) встановлено 47%; за допомогою параметрів IP (порогове значення HOMA-IR-2,5) продемонстрували поширеність МЗО у 32%, а за повної відсутності компонентів МС МЗО було виявлено лише у 10% пацієнтів [32]. Таким чином,

tory markers: TNF- α , IL-6, IL-18, CRP (C-reactive protein), which may be used as an additional criterion for MS [19, 29, 30].

Metabolically healthy obesity (MHO)

However, a number of patients with obesity do not have metabolic disorders, which made it possible to identify its separate form – metabolically healthy obesity. The phenotype of patients with MHO is characterized by a predominantly subcutaneous distribution of adipose tissue; at the same time, the visceral deposition of adipose tissue is significantly lower than with MUO; the functionality of adipose tissue also remains virtually unchanged [20, 30, 31]. MHO occurs more often in young people and is more common in females; with age the incidence of MHO decreases [20].

MHO is considered as obesity in the absence of metabolic disorders, but its verification is complicated by the heterogeneity of existing definitions of metabolic health; currently there are about 30 of them [18, 20, 32, 33]. At the moment there are no unified criteria for MHO, and the determination of a set of diagnostic markers to define MHO is one of the most controversial issues for researchers. According to earlier studies, MHO was determined in patients with an insufficient amount of MS criteria (less than 2–3) and $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ [29, 34]. However, later these statements were revised: many authors argue that only the complete absence of MS criteria makes it possible to confirm MHO most accurately [35, 36].

Studies show differences in the assessment of the MHO prevalence depending on the criteria chosen by the researchers [20, 35, 37, 38]. For example, the results of a meta-analysis by The BioSHARe-EU Healthy Obese Project using data from 10 different studies in 7 European countries ($n = 163,517$) showed heterogeneous results: the prevalence of MHO in different study groups varied from 7 to 28%, and these data directly depended on the MHO criteria chosen by the researchers [35]. In this regard, the used MHO criteria were conditionally divided into «strict» and «less strict»: the changes mainly concerned the determination of blood pressure and glycemia levels in patients. For example, the acceptable fasting blood glucose level in different studies ranged from $< 6.1 \text{ mmol/L}$ to $< 7.0 \text{ mmol/L}$. Usage of «strict» criteria led to lower MHO prevalence rates in comparison with the studies that used «less strict» criteria for MHO.

Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, USA) showed that the prevalence of MHO using different criteria varied significantly: for example, while using the ATP III criteria (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report) it was 47%; using IR parameters (cutoff value HOMA-IR-2.5) demonstrated MHO prevalence of 32%, and in the complete absence of MS components MHO was found only in 10% of patients [32]. Thus, these data support the need to develop standardized criteria for MHO.

Many researchers also recommend using additional criteria to determine MHO (definition of IR, hyperuricemia and markers of inflammation, as well as functional

ці дані підтверджують необхідність затвердження стандартизованих критеріїв щодо встановлення МЗО.

Багато дослідників також рекомендують використовувати додаткові критерії визначення МЗО (визначення ІР, гіперурикемії, маркерів запалення, а також функціональних і структурних змін у печінці) [29, 34, 39, 40]. Встановлено, що МЗО корелює з низькими рівнями СРБ, TNF- α та інтерлейкіну IL-6, тоді як у пацієнтів з МНЗО спостерігається підвищений рівень маркерів запалення [30, 31, 34, 40]. Підкреслюється роль СРБ як найбільш зручного показника для оцінки тяжкості судинного запалення, МС та асоційованих серцево-судинних захворювань [30, 40].

Ставлення до МЗО є суперечливим, оскільки певні дослідники скептично оцінюють виділення МЗО як окремої клінічної форми ожиріння [41]. Можливо, це пов'язано з відсутністю єдиних критеріїв МЗО та неповною оцінкою всіх параметрів цієї форми.

Отримано цікаві дані, що вказують на можливість переходу МЗО в МНЗО [20, 31, 42–44]. До факторів, що сприяють зміні метаболічного статусу, на думку авторів [45, 46], належать такі, як збільшення ІМТ, обсягу талії (ОТ), співвідношення обсягу талії до обсягу стегон (ОТС), а також жіноча стать та низький рівень ЛПВЩ. Підтримання високого рівня фізичної активності, відмова від паління, здорове харчування відзначаються як фактори, що перешкоджають переходу від МЗО до МНЗО [31]. З огляду на вищезазначене, очевидно, що МЗО є динамічним станом. Багато дослідників описують МЗО як проміжний стан і предиктор виникнення метаболічних порушень [20, 30, 47–50].

Частими супутниками ожиріння є коморбідні захворювання, зокрема захворювання опорно-рухового апарату, наприклад остеоартрит (ОА). Водночас важливим завданням для дослідників є встановлення патогенетичного зв'язку між виникненням і перебігом ОА та різними фенотипами ожиріння.

Остеоартрит і різні форми ожиріння

ОА первісно визначали як захворювання виключно дегенеративного характеру з прогресуючим хронічним перебігом, що призводить до структурно-функціональних порушень кістково-суглобової системи. Патогенетичною основою ОА тривалий час вважали теорію механічного зношування хряща (так званий механізм «знос») з подальшими змінами субхондральної кістки, патологічною перебудовою та деформацією суглобів. Зазначені зсуви пов'язували з низькою метаболічною активністю хондроцитів і механічним перевантаженням хряща [51]. Однак пізніше було визначено більш складну та різноманітну природу ОА, та виділені його різні фенотипові форми [51–54]:

1. ОА, пов'язаний з віковими змінами.
2. Спадковий ОА.
3. Посттравматичний ОА.
4. Метаболічний ОА, асоційований з метаболічним синдромом.

Отримані дані свідчать про роль запальних і дисметаболічних механізмів у патогенезі ОА [52, 54, 55]. Запальна теорія розвитку ОА підтверджується наявністю у хворих на ОА синовіту, який все частіше виявляється при застосуванні візуалізаційних

and structural changes in the liver) [29, 34, 39, 40]. MHO has been found to correlate with low levels of CRP, TNF- α and interleukin IL-6, while MUO patients have increased levels of inflammatory markers [30, 31, 34, 40]. The role of CRP is emphasized as the most convenient indicator for assessing the severity of vascular inflammation, MS and associated cardiovascular diseases [30, 40].

Attitudes towards MHO are controversial, as some researchers are skeptical about the possibility of identifying MHO as a separate clinical form of obesity [41]. This may be due to the lack of unified criteria for MHO and incomplete assessment of all MHO parameters.

Interesting data have been obtained indicating the possibility of transition of MHO to MUO [20, 31, 42–44]. Factors contributing to changes in metabolic status according to the authors [45, 46] are defined as an increase in BMI, waist circumference (WC), waist-to-hip ratio (WHR), female gender and low HDL levels. Maintaining a high level of physical activity, quitting cigarettes and a healthy diet are noted as factors preventing the transition from MHO to MUO [31]. Regarding the above, it is obvious that MHO is a dynamic state. Many researchers describe MHO as an intermediate state and a predictor of the occurrence of metabolic disorders [20, 30, 47–50].

Comorbid conditions, and in particular diseases of the musculoskeletal system, such as OA, are frequent companions of obesity. At the same time, an important task for researchers is to determine the pathogenetic relationship between the occurrence and course of OA and various phenotypes of obesity.

Osteoarthritis and various forms of obesity

OA was at first defined as a disease of an exclusively degenerative nature with a progressive chronic course, leading to structural and functional disorders of the osteoarticular system. For a long time, the pathogenetic basis of OA was considered to be the theory of mechanical wear and tear of cartilage (the so-called «wear and tear» mechanism) with subsequent changes in the subchondral bone, pathological remodeling and deformation of joints, which was associated with low metabolic activity of chondrocytes and mechanical overload of cartilage [51]. However, later the more complex and diverse nature of OA was determined, highlighting its various phenotypic forms [51–54]:

1. OA associated with age-related changes;
2. Hereditary OA;
3. Post-traumatic OA;
4. Metabolic OA associated with metabolic syndrome.

Data have been obtained indicating the role of inflammatory and dysmetabolic mechanisms in the pathogenesis of OA [52, 54, 55]. The inflammatory theory of OA development is confirmed by the presence of synovitis in patients with OA, which, due to the optimization of imaging techniques for studying joints, is being detected with increasing frequency. Recent

діагностичних засобів. Останні дослідження підкреслюють роль синовіту та хронічного запалення як ключових компонентів патогенезу ОА [54, 55].

Існує кілька теорій, які пояснюють розвиток синовіту у пацієнтів з ОА. Загальноприйнятою теорією є те, що синовіт розвивається внаслідок пошкодження синовіальної оболонки деградованих ділянок хряща, що, у свою чергу, провокує подразнення та запалення синовіальної оболонки з продукцією прозапальних агентів синовіальними макрофагами [54]. Проте інші тканини, зокрема жирова, можуть бути джерелом медіаторів запалення. Ожиріння відіграє важливу та неоднозначну роль у патогенезі ОА. З одного боку, ожиріння призводить до збільшення механічного навантаження на суглоби, з іншого боку, жирова тканина є гормонально активним органом, який бере участь у розвитку та прогресуванні хронічного запалення низького рівня та дисметаболических зсувів [51, 53, 56]. Цей тип запальної реакції також називають метазапаленням або холододим запаленням, який характеризується латентним хронічним перебігом за відсутності таких класичних симптомів гострого запалення, як біль, почервоніння, набряк, дисфункція, лихоманка. Враховуючи неоднорідність фенотипів ожиріння, закономірно постає питання про особливості ураження суглобів залежно від його форми.

ОА та МНЗО

Патогенез ОА за наявності ожиріння як компонента МС тісно пов'язаний із ремоделюванням жирової тканини, порушеннями ліпідного обміну і, як наслідок, із запальною дією адипокінів, що даною тканиною продукуються [51–53, 56–58]. При цьому адипокіни відіграють роль не тільки у підтримці хронічного запалення, але й впливають на посилення катаболічних змін у хрящовій тканині. Доведено роль лептину як каталізатора руйнування хряща завдяки його здатності підвищувати рівень металопротеїназ (MMP-1, -3, -9, -13) [52, 53]. Лептин також є прозапальним гормоном, який підтримує хронічне запалення шляхом збільшення продукування цитокінів (TNF- α , інтерлейкінів IL-1 β , IL-6, IL-8). Адипонектин, навпаки, пригнічує запальну реакцію, послаблюючи дію прозапальних цитокінів, а також позитивно впливає на чутливість інсулінових рецепторів, оскільки є протекторним фактором проти виникнення ЦД 2 типу [24, 52, 58, 59].

Для метаболічного ОА, крім гіперлептинемії та низького рівня адипонектину, характерна також наявність гіперглікемії та ІР, які відіграють важливу роль у патогенезі деструктивних змін при ОА. Хронічна гіперглікемія призводить до прогресуючого збільшення кінцевих продуктів глікації (КПГ) з накопиченням їх у хрящовій тканині, що зрештою потенціює структурні зміни та зниження стійкості хряща до механічного впливу. Наслідком стійкого підвищення рівня глюкози та КПГ є оксидативний стрес, високий рівень цитокінів і протеолітичних ферментів, а також нейропатичні та судинні розлади, які, посилюючи запалення, призводять до погіршення нервової трофіки та кровопостачання суглобів [51, 52, 60].

Іншим чинником, який негативно впливає на морфофункціональний стан суглоба, за отриманими вче-

studies emphasize the role of synovitis and chronic inflammation as important components of OA pathogenesis [54, 55].

There are several theories explaining the development of synovitis in patients with OA. A common theory is that synovitis develops as a result of the damaging effect on the synovial membrane of degraded areas of cartilage, which, in turn, provokes irritation and inflammation of the synovium with the production of pro-inflammatory agents by synovial macrophages [54]. However, other tissues, in particular adipose tissue, can also be a source of inflammatory mediators. Obesity plays a significant and controversial role in the pathogenesis of OA: on the one hand, obesity leads to an increase in the mechanical load on the joints, on the other hand, adipose tissue is a hormonally active organ that takes part in the development and progression of chronic low-level inflammation and dysmetabolic changes [51, 53, 56]. This type of inflammatory response is also called meta-inflammation or cold inflammation, and is characterized by a latent chronic course in the absence of classic symptoms of acute inflammation, such as pain, redness, swelling, dysfunction, fever. Taking into account the heterogeneity of the obesity phenotypes, the question naturally arises about the characteristics of damage to the joints depending on the form of obesity.

ОА and MUO

The pathogenesis of OA in the presence of obesity as a component of MS is closely related to the remodeling of adipose tissue, disorders of lipid metabolism and, as a consequence, to the inflammatory effects of adipokines produced by the adipose tissue [51–53, 56–58]. At the same time, adipokines play a role not only in maintaining chronic inflammation, but also influencing the enhancement of catabolic changes in cartilage tissue. The role of leptin as a catalyst for cartilage destruction has been proven due to its ability to increase the level of metalloproteinases (MMP-1, -3, -9, -13) [52, 53]. Leptin is also a pro-inflammatory hormone, supporting chronic inflammation by increasing the production of cytokines (TNF- α , interleukins IL-1 β , IL-6, IL-8). Adiponectin, on the contrary, inhibits the inflammatory response, weakening the effects of pro-inflammatory cytokines, and also has a positive effect on the sensitivity of insulin receptors, being a protective factor against the occurrence of type 2 diabetes [24, 52, 58, 59].

Metabolic OA, in addition to hyperleptinemia and low levels of adiponectin, is also characterized by the presence of hyperglycemia and IR, which play an important role in the pathogenesis of destructive changes in OA. Thus, chronic hyperglycemia leads to an increase in advanced glycation end products (AGEs) with its accumulation in cartilage tissue, which potentiates structural changes and a decrease in the resistance of cartilage to mechanical stress. The consequence of a persistent increase in glucose and AGE levels is oxidative stress, high levels of cytokines and proteolytic enzymes, as well as neuropathic and vascular disorders, which, aggravating inflammation, lead to deterioration of nerve and blood supply to the joints [51, 52, 60].

Another factor that negatively affects the morpho-functional state of the joint, according to the results

ними результатами, є АГ. За даними Hashimoto K et al., АГ супроводжується дисрегуляцією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи з подальшим підвищенням рівня ангіотензину II і стійкою вазоконстрикцією з порушенням кровопостачання субхондральної кістки [60]. Автори також відзначають важливість прозапальних цитокінів, таких як IL-6, який є важливою ланкою в патогенезі як АГ, так і ОА [61].

Окрему роль у патогенезі ОА відіграє дисліпідемія. Згідно з отриманими даними, пацієнти з підвищеним рівнем загального холестерину та тригліцеридів мають вищий ризик розвитку ОА, порівняно з пацієнтами без гіперліпідемії [60, 62]. Крім того, на експериментальних моделях ОА на мишах було доведено, що високий рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) корелює з підвищеною продукцією синовіальною оболонкою прозапальних цитокінів [60]. Деякі автори пов'язують патогенетичні зміни при ОА з процесом окиснення ліпопротеїдів; зокрема, з окисленою модифікованою формою ліпопротеїнів низької густини (ox-LDL) та його специфічними рецепторами (LOX-1). Було виявлено експресію рецепторів LOX-1 на поверхні хондроцитів. Зв'язування ox-LDL з LOX-1 призводило до збільшення продукції активних форм кисню (АФК) хондрокцитами. Дослідники також виявили кореляцію між рівнем ox-LDL і зниженням життєздатності хондроцитів [60]. Таким чином, взаємодія між ox-LDL та LOX-1 є одним із регуляторних механізмів деградації хряща та запальних змін при ОА.

Патофізіологія МНЗО, поряд з гіпертрофією адипоцитів, передбачає зниження ангіогенезу у жировій тканині з розвитком ішемічних змін, що згодом призводить до загибелі адипоцитів та інфільтрації її макрофагами. Дослідження відзначають роль макрофагів M1 у розвитку запалення, а також у пригніченні синтезу колагену II типу, активації металопротеїназ: MMP-1, -3, -9, -13 та процесі деструктивних змін суглобового хряща [55]. Макрофаги M2, на відміну від макрофагів M1, мають протизапальні властивості за рахунок синтезу протизапальних цитокінів (IL-10) і пов'язані з репаративними процесами в хрящовій тканині. При ожирінні спостерігається дисбаланс M1/M2 макрофагів з переважанням продукції M1 макрофагів, що потенціює хронічне запалення та розвиток синовіту (рис. 1). [22, 55].

Таким чином, метазапалення безпосередньо пов'язане з катаболічними процесами в хрящовій тканині. Водночас продукти розпаду хрящової тканини потенціюють розвиток хронічного запалення та синовіту, що формує порочне коло патологічних змін у хворих на ОА.

Частим супутником МНЗО та ОА є гіперурикемія, яка також робить значний внесок у підтримку запалення. Підвищення рівня сечової кислоти активує каскад патологічних реакцій з подальшим вивільненням прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-18, TNF- α) [27, 63]. Клінічно виражена подагра призводить до виникнення деструктивних змін у суглобах, порушенням конгруентності суглобових поверхонь, що, у свою чергу, обтяжує перебіг ОА. Однак навіть за відсутності в анамнезі подагри наявність безсимптомної гіперурикемії, як одного з компонентів МС, є фактором, що сприяє прогресуванню ОА [64]. Так, при дослідженні хворих на ОА віком від 35 до 80 років (n = 91)

obtained by the researchers, is arterial hypertension (AH). According to Hashimoto K et al., AH is accompanied by dysregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system with a subsequent increase in the level of angiotensin II and persistent vasoconstriction with impaired blood supply to the subchondral bone [60]. The authors also note the importance of pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-6, which is an important link in the pathogenesis of both AH and OA [61].

Dyslipidemia plays a separate role in the pathogenesis of OA. According to obtained data, patients with increased levels of total cholesterol and triglycerides have a higher risk of developing OA compared to patients without hyperlipidemia [60, 62]. Also, in experimental OA models in mice, it was proven that high level of low-density lipoprotein (LDL) correlated with increased production of proinflammatory cytokines by the synovium [60]. Some authors associate pathogenetic changes in OA with process of lipoprotein oxidation; in particular, with the oxidized modified form of LDL (ox-LDL) and its specific receptors (LOX-1). The expression of LOX-1 receptors on the surface of chondrocytes was discovered, and the binding of ox-LDL to LOX-1 was associated with an increase in the production of reactive oxygen species (ROS) by chondrocytes. Researchers also found a correlation between the level of ox-LDL and a decrease in chondrocyte viability [60]. Thus, the interaction between ox-LDL and LOX-1 is one of the regulatory mechanisms of cartilage degradation and inflammatory changes in OA.

Pathophysiology of MUO, along with adipocyte hypertrophy, involves a decreased angiogenesis of adipose tissue with the development of ischemic changes, which subsequently leads to the death of adipocytes and infiltration by macrophages. Studies note the role of M1 macrophages in the development of inflammation, as well as suppression of type II collagen synthesis, activation of metalloproteinases: MMP-1, -3, -9, -13 and destructive changes in articular cartilage [55]. M2 macrophages, unlike M1 macrophages, have anti-inflammatory properties due to the synthesis of anti-inflammatory cytokines (IL-10) and are associated with reparative processes in cartilage tissue. In obesity, there is an imbalance of M1/M2 macrophages with a predominance of production of M1 macrophages, which potentiates chronic inflammation and the development of synovitis (see Fig. 1) [22, 55].

Thus, meta-inflammation is inextricably linked with catabolic processes in cartilage tissue. Moreover, the breakdown products of cartilage tissue potentiate the development of chronic inflammation and synovitis, which forms a vicious circle of pathological changes in patients with OA.

A frequent satellite of MUO and OA is hyperuricemia, which also makes a significant contribution to the maintenance of inflammation. An increase in uric acid levels activates a cascade of pathological reactions with the subsequent release of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-18, TNF- α) [27, 63]. Clinically manifested gout leads to destructive changes in the joints, disruption of the congruence of articular surfaces, which, in turn, aggravates the course of OA. However, even in the absence of a history of gout, the presence of asymptomatic hyperuricemia as one of the components of

гіперурикемія була виявлена у 60,4%, також спостерігалось збільшення ІМТ (у групі з ОА без гіперурикемії – $30,28 \pm 1,03 \text{ кг/м}^2$, у групі з ОА та гіперурикемією – $33,21 \pm 0,81 \text{ кг/м}^2$). Доведено, що ОА у хворих з гіперурикемією верифікується раніше і часто характеризується поліартритом та більш вираженими клініко-рентгенологічними змінами порівняно з пацієнтами, у яких визначається нормальний рівень сечової кислоти [63].

MS is a factor contributing to the progression of OA [64]. Thus, when studying a group of patients with OA aged 35 to 80 years ($n = 91$), hyperuricemia was found in 60.4%, and an increase in BMI was also observed (in the group with OA without hyperuricemia – $30.28 \pm 1.03 \text{ kg/m}^2$, in the group with OA and hyperuricemia – $33.21 \pm 0.81 \text{ kg/m}^2$). It has been proven that OA in patients with hyperuricemia is verified earlier and is often characterized by polyarthritis and a more pronounced clinical and radiological changes compared to patients with normal uric acid level [63].

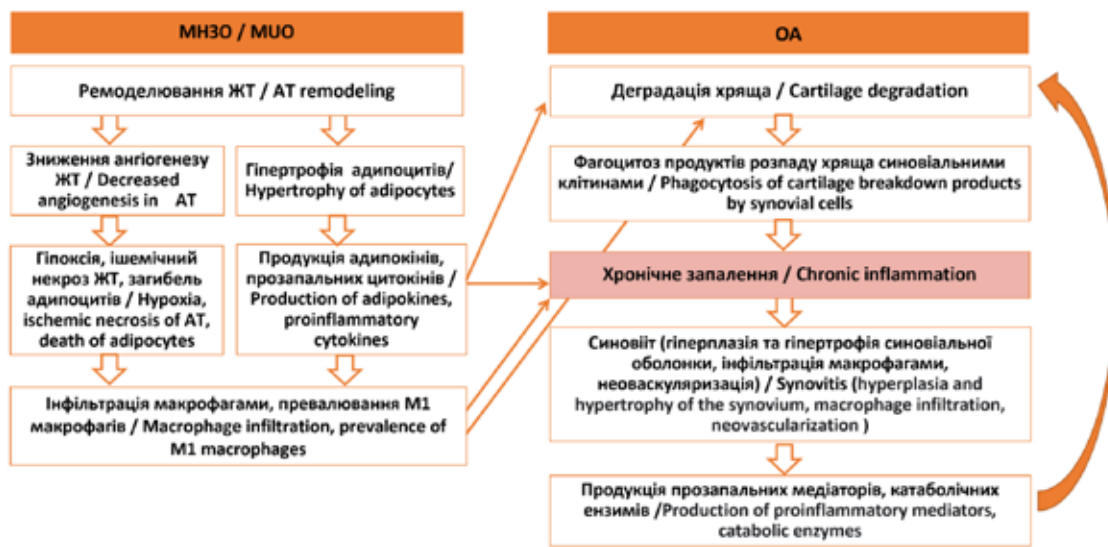


Рис. 1. Роль запалення в патогенезі МНЗО та ОА:
МНЗО – метаболічно нездорове ожиріння, ЖТ – жирова тканина, ОА – остеоартрит
Fig. 1. Role of inflammation in pathogenesis of MUO and OA:
MUO – metabolically unhealthy obesity, AT – adipose tissue, OA – osteoarthritis

Важливу роль у розвитку та прогресуванні ОА у пацієнтів з ожирінням відіграє рівень вітаміну D. Вітамін D має захисні властивості, запобігаючи розвитку запалення, ремоделюванню жирової тканини та її надмірному накопиченню [65]. Ожиріння тісно пов'язане зі зниженням рівня вітаміну D, що підтверджено численними дослідженнями. Доведено, що збільшення ІМТ на 1 кг/м^2 пов'язане зі зниженням рівня 25(OH)D у сироватці крові на 1,15% [65]. Ці дані підтверджують також інші дослідники [66].

Відповідно до отриманих результатів низки досліджень, ОА пов'язаний із збільшенням експресії специфічних рецепторів вітаміну D (VDR) у хрящовій тканині, тоді як у нормальному хрящі ці рецептори виражені слабо. Було відзначено, що підвищена експресія VDR-рецепторів у суглобі при ОА поєднується з високими рівнями матричних металопротеїназ MMP-1, -3 -9, які сприяють ерозії суглобового хряща та деградації субхондральної кістки. Таким чином, достатній рівень вітаміну D можна вважати чинником, що запобігає розвитку деструктивних змін у хрящі [67].

Також була виявлена зворотна кореляція між зниженням рівня вітаміну D та підвищенням рівня TNF- α , лептину та резистину у пацієнтів з МС. Водночас концентрація 25(OH)D позитивно корелювала з рівнями адипонектину [68, 70]. Вплив зниженого рівня вітаміну D на дисрегуляцію рівня адипокіну з потенціюванням запальної відповіді є одним із фак-

The level of vitamin D plays an important role in the development and progression of OA in patients with obesity. Vitamin D has protective properties, preventing the development of inflammation, as well as the remodeling of adipose tissue and its excessive accumulation [65]. Obesity is closely associated with a decrease in vitamin D levels, which is confirmed by numerous studies: for example, it has been proven that an increase in BMI by 1 kg/m^2 is associated with a decrease in serum 25(OH)D levels by 1.15% [65]. These data are also confirmed by other researchers [66].

According to the studies, OA is associated with an increase in the expression of specific vitamin D receptors (VDR) in cartilage tissue, while in normal cartilage these receptors are poorly expressed. It was noted that increased expression of VDR receptors in the joint with OA is combined with high levels of matrix metalloproteinases MMP-1, -3 -9, which contribute to the erosion of articular cartilage and degradation of subchondral bone. Thus, a sufficient level of vitamin D can be considered a factor preventing the development of destructive changes in cartilage [67].

An inverse correlation was also found between decreased levels of vitamin D and increased levels of TNF- α , leptin and resistin in patients with MS. At the same time, 25(OH)D concentration was positively correlated with adiponectin levels [68, 70]. The effect of reduced vitamin D levels on dysregulation of adipokine

торів, що сприяють розвитку метаболічних порушень і формуванню МС у пацієнтів з ожирінням [68]. У свою чергу, наявність МС є чинником, що призводить до розвитку хронічного запалення, яке є пусковим механізмом для патологічних змін у суглобах (рис. 2).

levels with potentiation of the inflammatory response is one of the factors contributing to the development of metabolic disorders and the formation of MS in patients with obesity [68]. In turn, the presence of MS is a factor leading to the development of a chronic inflammation, which is a trigger for pathological changes in the joints (see. Figure 2).

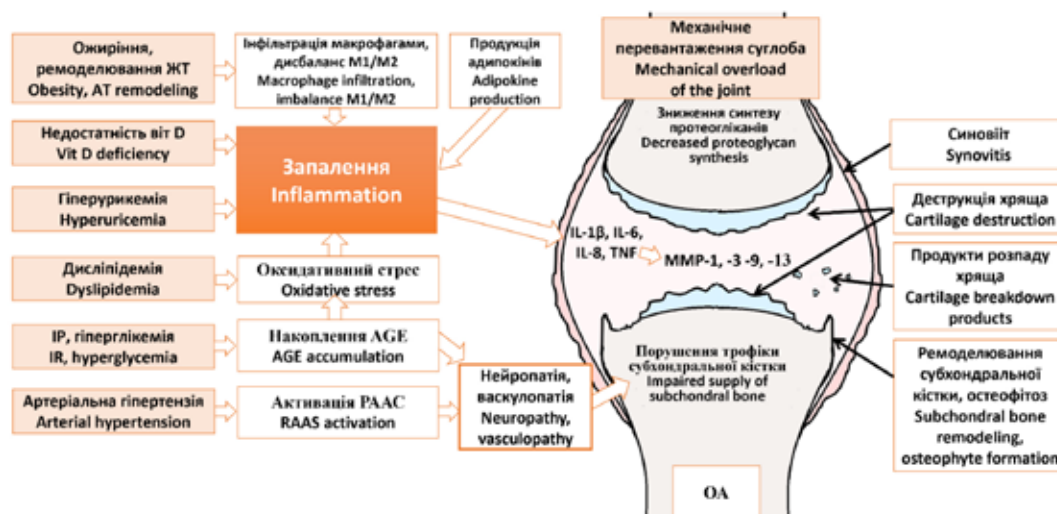


Рис. 2. Патогенетичні зв'язки між МНЗО та ОА:

ЖТ – жирова тканина, віт D – вітамін D, IP – резистентність до інсуліну, AGE – кінцеві продукти прогресуючої глікації, ОА – остеоартрит, IL – інтерлейкін, MMP – металопротеїназа

Fig. 2. Pathogenetic relationship between MUO and OA:

AT – adipose tissue, vit D – vitamin D, IR – insulin resistance, AGE – advanced glycation end products, OA – osteoarthritis, IL – interleukin, MMP – metalloproteinase

За даними досліджень, зв'язок між МС та ОА залишається суттєвим. Так, МС був виявлений у 59% пацієнтів з ОА [69]. Zhang et al. виявили, що МС та його компоненти пов'язані з високим ризиком ОА, особливо у пацієнтів із підвищеним СРБ, у цій групі пацієнтів наявність МС потенціювала ризик розвитку ОА до 35% [70]. Цікавим фактом є те, що зв'язок між МС та ОА був більш вираженим у молодих пацієнтів, слабшаючи з віком. Подібні результати були отримані Askari et al. у дослідженні Fasa osteoarthritis (n = 392): наявність МС було виявлено у 82,4% пацієнтів з ОА, тоді як у групі пацієнтів без ОА МС спостерігався лише в 40,8% випадків [69]. Дані про асоціацію МС і ОА підтверджені багатьма авторами [24, 56, 57, 61, 71]. Результати мета-аналізу Jiang L. et al. демонструють, що ризик ОА зростає на 35% при збільшенні ІМТ на 5 кг/м² [72].

Пошкодження кістково-суглобової системи у пацієнтів із ожирінням не обмежується суглобами, на які перепадає максимальне навантаження (наприклад, колінні та тазостегнові); в патологічний процес втягуються також суглоби іншої локалізації. Таким чином, у пацієнтів із ожирінням ризик розвитку ОА кисті підвищується удвічі, порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла, що підтверджує роль запальних і метаболічних механізмів у формуванні ОА [72].

Важливим аспектом є те, що МС впливає не тільки на розвиток, але й на прогресування ОА. Доведено, що МС посилює патологічні зміни в суглобах і призводить до погіршення їх функцій, а також посилює рівень болю [71]. При проведенні проспективного

According to studies the link between MS and OA remains significant: thus, MS was detected in 59% of patients with OA [69]. Zhang et al. have found that MS and its components are associated with the high risk of OA, especially in patients with increased CRP – in this group of patients presence of MS potentiated the OA risk up to 35% [70]. An interesting fact is that the association between MS and OA was more pronounced in young patients, weakening with increasing age. Similar results were obtained by Askari et al. in the Fasa osteoarthritis study (n = 392): the presence of MS was found in 82.4% of patients with OA, while in the group of OA free patients MS was observed only in 40.8% of cases [69]. Data on the association of MS and OA are confirmed by many authors [24, 56, 57, 61, 71]. The results of a meta-analysis by Jiang L et al. demonstrate that the risk of OA increases by 35% with an increase in BMI of 5 kg/m² [72].

In addition, joint damage in obese patients is not limited to weight-bearing joints (e.g., knees and hips); joints of other locations are also involved in the pathological process. Thus, in obese patients, the risk of hand OA is 2 times increased compared to patients with normal body weight, which confirms the role of inflammatory and metabolic mechanisms in the formation of OA [72].

An important note is that MS affects not only the development, but also the progression of OA. It has been proven that MS aggravates pathological changes in the joints and leads to a deterioration in their functions, as well as increased level of pain [71]. When conducting

когортного дослідження The Melbourne Collaborative Cohort Study ($n = 20430$) було встановлено, що тяжкість ОА колінного суглоба корелює зі збільшенням кількості критеріїв МС у пацієнтів, незалежно від ІМТ: у групі в пацієнтів із наявністю трьох і більше компонентів МС спостерігалася найбільша кількість звернень щодо заміни колінного суглоба та випадків тяжкого ОА [73]. Інші дослідники також підкреслюють, що оскільки МС має багатоконпонентну природу, його компоненти взаємно потенціюють негативний вплив на суглоби, а збільшення кількості кластерів МС асоціюється з більшим ризиком виникнення та прогресування ОА [74, 75]. У великому популяційному дослідженні Центру управління здоров'ям лікарні Xiangya ($n = 5764$) було виявлено, що надмірна маса тіла, АГ, дисліпідемія та порушення толерантності до глюкози були пов'язані з наявністю суглобових остеофітів, але зв'язок між компонентами МС і звуженням суглобової щілини за наявності ОА при цьому не був встановлений [73].

Обмеження рухливості, біль і скутість у суглобах часто призводять до зниження фізичної активності у пацієнтів з ОА, що, у свою чергу, погіршує перебіг ожиріння та знижує якість життя. Таким чином, формується порочне коло, яке негативно впливає як на тяжкість МС, так і на ОА [75].

ОА та інші форми ожиріння

Пацієнти з МЗО мають вищий рівень фізичної активності, порівняно з хворими на МНЗО, що може бути одним із факторів, що впливають на поширеність ОА у цієї когорти хворих.

Дані досліджень свідчать про меншу поширеність ОА в групі хворих на МЗО порівняно з МНЗО [53, 76]. У мета-аналізі П'ятого Корейського національного дослідження здоров'я та харчування, спрямованого на вивчення ОА та різних фенотипів ожиріння у жінок ($n = 1549$), було визначено такі групи залежно від форми ожиріння, а саме: МЗО, МНЗО, МОНМТ (метаболічне ожиріння з нормальною масою тіла), а також група метаболічно здорових пацієнтів з нормальною масою тіла. В результаті проведеного порівняльного аналізу було встановлено, що поширеність ОА колінного суглоба була більшою в групі пацієнтів з МНЗО, порівняно з МЗО, а також більшою у пацієнтів з МОНМТ, порівняно з метаболічно здоровими пацієнтами з нормальною масою тіла. Проте у пацієнтів групи МЗО ОА колінного суглоба виявляли частіше, ніж у хворих з МОНМТ та метаболічно здорових осіб з нормальною масою тіла [76].

Попри велику кількість робіт, присвячених асоціації ОА та МНЗО, досліджень, спрямованих на вивчення зв'язку МЗО та ОА, безперечно недостатньо.

Терапевтичний підхід до лікування та профілактики ОА у хворих з ожирінням

Сучасні підходи до лікування ОА враховують метаболічний статус пацієнтів та наявність супутніх захворювань. Терапевтичний вплив на компоненти МС, що спрямований на зниження маси тіла, корекцію метаболічних порушень, зниження активності запальних реакцій, приводить до покращення перебігу ОА та підвищення якості життя пацієнтів [77, 78].

а prospective cohort study, The Melbourne Collaborative Cohort Study ($n = 20,430$), it was found that the severity of knee OA correlates with an increase in the number of MS criteria in patients, regardless of BMI: thus, in the group of patients with the presence of 3 or more MS components, was observed the largest number of knee replacement requests and cases of severe OA [73]. Other researchers also emphasize that since MS has a multicomponent nature, its components mutually potentiate the negative effect on the joints and an increase in the number of MS criteria is associated with a greater risk of the OA occurrence and progression [74, 75]. In a large population-based study, the Xiangya Hospital Health Management Center Study ($n = 5764$), it was found that excessive weight, AH, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance were associated with the presence of articular osteophytes, but the association between MS components and joint space narrowing in OA was not identified [73].

Limited mobility, pain and stiffness in the joints often lead to decreased physical activity in patients with OA, which in turn worsens the course of obesity and reduces quality of life. Thus, a vicious circle is formed that negatively affects both the severity of MS and OA [75].

ОА and other forms of obesity

Patients with MHO have a higher level of physical activity compared to patients with MUO, which may be one of the factors influencing the prevalence of OA in this group of patients.

Research data show a lower prevalence of OA in the group of patients with MHO compared with MUO [53, 76]. In a meta-analysis of the Fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey targeted on study of OA and different phenotypes of obesity in females ($n = 1549$), the following groups were identified: MHO, MUO, MANW (patients with metabolic abnormalities and normal body weight), as well as MHNW (a group of metabolically healthy patients with normal body weight). The results of this study, when compared between groups, demonstrated that the prevalence of knee OA was greater in the group of patients with MUO compared with MHO, and in patients with MANW compared with patients with MHNW. However, in patients in the MHO group, knee OA was detected more often than in the MANW and MHNW groups [76].

Despite the large number of works devoted to the association of OA and MUO, there is lack of research works aimed at studying the connection between MHO and OA.

Therapeutic approach to the treatment and prevention of OA in obese patients

Modern approaches to the OA treatment take into account the metabolic status of patients and the presence of comorbid conditions. The therapeutic effect on the components of MS, aimed at reducing body weight, correcting metabolic disorders, reducing the activity of inflammatory changes leads to an improvement in the OA course and an increase of patients'

За результатами досліджень, терапія мелоксикамом у комбінації з метформіном у пацієнтів з ОА колінного суглоба призводила до зниження сироваткових рівнів TNF- α , IL-1 β , IL-8, а також значного зменшення болю та покращення функції суглобів [79]. В іншому дослідженні пацієнти з ОА та ожирінням були розподілені на дві групи залежно від наявності або відсутності метформіну в схемі лікування. Результати продемонстрували, що швидкість втрати медіального хряща у хворих, які приймали метформін, була нижчою, ніж у групі пацієнтів, які цей препарат не застосовували. Прийом метформіну також був пов'язаний зі значним зниженням ризику хірургічного лікування у пацієнтів з ОА (повна заміна колінного суглоба) протягом наступних 6 років спостереження [78].

Проводяться також дослідження щодо ефективності статинів, вітамінних препаратів, а також антицитокінової терапії на перебіг МС та асоційованого з ним ОА [77].

При вивченні застосування вітаміну D для корекції метаболічних порушень і профілактики ОА отримані суперечливі дані. Деякі дослідження довели, що застосування вітаміну D у хворих на МС позитивно впливало на вираженість метаболічних зсувів та призводило до зниження рівня глікемії та ІР, а також нормалізації ліпідного дисбалансу. Однак деякі дослідники не знайшли жодних доказів зміни метаболічного статусу пацієнтів, які приймали вітамін D [80]. Це може бути пов'язано з різними режимами дозування вітаміну D, дозами та тривалістю лікування. Застосування вітаміну D у пацієнтів з ОА, за даними багатьох досліджень, не зменшувало прогресування ОА. Однак слід зазначити, що у більшості цих спостережень препарати вітаміну D призначали пацієнтам із відносно високим його рівнем (25(OH)D > 50 нмоль/л) [81]. Водночас корекція низьких рівнів вітаміну D (< 50 нмоль/л) у хворих на ОА призводила до зменшення вираженості болю та покращення функції суглобів [81]. Велике значення має взаємодія вітаміну D з іншими поживними речовинами. Shea et al. виявили, що достатній початковий рівень вітаміну D або достатня добавка вітаміну D і вітаміну K у пацієнтів з ОА колінного суглоба пов'язані з кращим функціональним станом суглобів протягом наступних 4–5 років, порівняно з пацієнтами з ОА, які мали дефіцит одного або обох цих поживних речовин [82]. Таким чином, роль вітаміну D у запобіганні виникненню та прогресуванню ОА у пацієнтів із ожирінням залишається неясною та потребує подальшого вивчення.

quality of life [77, 78]. According to studies, therapy with meloxicam in combination with metformin in patients with knee OA led to a decrease in serum levels of TNF- α , IL-1 β , IL-8, as well as a significant reduction in pain and improvement in joint function [79]. In another study, patients with OA and obesity were divided into 2 groups depending on the presence or absence of metformin in the treatment regimen: the findings demonstrated that the rate of medial cartilage loss in patients taking metformin was lower than in the group of patients taking no metformin. Metformin use was also associated with a significant reduction in the risk of surgical treatment in patients with OA (total knee replacement) over the next 6 years of follow-up [78].

Research is underway on the effectiveness of statins, vitamin preparations, as well as anti-cytokine therapy on the course of MS and associated OA [77].

Conflicting data have been obtained when studying the use of vitamin D for the correction of metabolic disorders and the prevention of OA. Some studies have proven that the use of vitamin D in patients with MS had a positive influence on the severity of metabolic disorders: decrease in the level of glycemia and IR, as well as normalization of lipid imbalance. However, some researchers have found no evidence of changes in metabolic status of patients taking vitamin D [80]. This may be due to different vitamin D dosage regimens, doses, and duration of treatment. The use of vitamin D in patients with OA, according to many studies, did not reduce the progression of OA; however, it should be noted that most studies with the prescription of vitamin D preparations was carried out in patients with its relatively high levels (25(OH)D > 50 nmol/l) [81]. At the same time, correction of low levels of vitamin D (< 50 nmol/l) in patients with OA, led to a decrease in the severity of pain and improvement in joint function [81]. Of great importance is the interaction of vitamin D with other nutrients. Shea et al. have found that a sufficient initial vitamin D level or sufficient supplementation of vitamin D and vitamin K in patients with knee OA was associated with the better functional state of the joints over the next 4–5 years compared with patients having OA combined with a deficiency of one or both of these nutrients [82]. Thus, the role of vitamin D in preventing the onset and progression of OA in obese patients remains unclear and requires further study.

ВИСНОВКИ

Проблема вивчення механізмів патогенезу ОА все ще залишається актуальною, насамперед у зв'язку з останніми даними, які доводять роль факторів запалення в патогенезі ОА та його зв'язок з ожирінням та МС. Проте, незважаючи на результати численних досліджень, пов'язаних із впливом МС на перебіг та прогноз ОА, недостатньо досліджень щодо зв'язку ОА з іншими фенотипами ожиріння, такими як МНЗО та МОНМТ. Потенціальна можливість переходу від метаболічно здорового до метаболічно нездорового

CONCLUSIONS

The problem of studying the pathogenesis mechanisms of OA is still very relevant, primarily due to the recent data proving the role of inflammatory factors in the pathogenesis of OA and its association with obesity and MS. However, despite the results of numerous research works related to the influence of MS on the course and prognosis of OA, there is lack of studies on the relationship of OA with other phenotypes of obesity, such as MHO and MONW. The potential for transition from metabolically healthy to metabolically

ожиріння дозволяє розцінювати МЗО як тимчасовий стан. У зв'язку з цим надзвичайно важливою є розробка уніфікованих і адекватних критеріїв визначення МЗО з метою більш точної та своєчасної його верифікації та встановлення ролі МЗО в патогенезі ожиріння, встановлення його впливу на виникнення захворювань, асоційованих з ожирінням, у тому числі ОА, та для попередження розвитку метаболічних порушень і переходу МЗО в МНЗО.

unhealthy obesity defines MHO as a transient condition. Regarding this, the matter of great importance is to develop unified and adequate criteria for determination of MHO in order to more accurately and timely verify MHO and its role in the pathogenesis of obesity, to define its impact on the occurrence of obesity-associated diseases, including OA and to prevent the development of metabolic disorders and transition MHO to MUO.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Yumuk V., Tsigos C., Fried M., Schindler K., Busetto L., Micic D., Toplak H. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity Facts*. 2015. № 8(6). P. 402–424. DOI: <https://doi.org/10.1159/000442721>
2. WHO European Regional Obesity Report 2022. 2022. URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738>
3. Durrer Schutz D., Busetto L., Dicker D., Farpour-Lambert N., Pryke R., Toplak H. et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obesity Facts*. 2019. № 12(1). P. 40–66. DOI: <https://doi.org/10.1159/000496183>
4. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019. № 15(5). P. 288–298. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
5. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight, Fact sheet no 311. 2018. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
6. World Obesity Atlas 2022. URL: <https://sante.public.lu/dam-assets/fr/publications/w/world-obesity-atlas-2022/World-Obesity-Atlas-2022.pdf>
7. STEPS: prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2020. URL: https://ukraine.un.org/sites/default/files/2020-11/WHO-EURO-2020-1468-41218-56060-eng_0.pdf
8. Василенко О., Тихонова Т. Гетерогенність ожиріння та основні патогенетичні чинники його розвитку (огляд літератури). *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2022. № 9. С. 72–85. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2022-9-08>
9. Richard A.J., White U., Elks C. M. et al. Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555602/>
10. Fruhwürth S., Vogel H., Schürmann A., Williams K.J. Novel Insights into How Overnutrition Disrupts the Hypothalamic Actions of Leptin. *Frontiers in endocrinology*. 2018. № 9. 89 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00089>
11. Obradovic M., Sudar-Milovanovic E., Soskic S., Essack M., Arya S., Stewart A.J., Gojovori T., Isenovic E.R. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Frontiers in endocrinology*. 2021. № 12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>
12. Blaszczak A.M., Jalilvand A., Hsueh W.A. Adipocytes, Innate Immunity and Obesity: A Mini-Review. *Frontiers in immunology*. 2021. № 12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.650768>
13. Benomar Y., Amine H., Crépin D., Al Rifai S., Riffault L., Gertler A., Taouis M. Central Resistin/TLR4 Impairs Adiponectin Signaling, Contributing to Insulin and FGF21 Resistance. *Diabetes*. 2016. № 65(4). P. 913–926. DOI: <https://doi.org/10.2337/db15-1029>
14. Hamdy O., Uwaifo G.I., Oral E.A. Obesity; *emedicine.medscape.com*. 2023. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/123702-overview#showall>
15. Anwar M.Y., Baldassari A.R., Polikowsky H.G., Sittani C.M., Highland H.M., Chami N. et al. Genetic pleiotropy underpinning adiposity and inflammation in self-identified Hispanic/Latino populations. *BMC Medical Genomics*. 2022. № 15(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01352-3>
16. Choi H.M., Doss H.M., Kim K.S. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. № 21(4). 1219 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21041219>
17. Longo M., Zatterale F., Naderi J., Parrillo L., Formisano P., Raciti G.A. et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. № 20(9). 2358 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>
18. Brandão I., Martins M.J., Monteiro R. Metabolically Healthy Obesity – Heterogeneity in Definitions and Unconventional Factors. *Metabolites*. 2020. № 10(2). 48 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo10020048>
19. Wu H., Ballantyne C.M. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circulation Research*. 2020. № 126(11). P. 1549–1564. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315896>
1. Yumuk V., Tsigos C., Fried M., Schindler K., Busetto L., Micic D., Toplak H. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity Facts*. 2015;8(6):402–24. DOI: <https://doi.org/10.1159/000442721>
2. WHO European Regional Obesity Report 2022. 2022. URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738>
3. Durrer Schutz D., Busetto L., Dicker D., Farpour-Lambert N., Pryke R., Toplak H. et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obesity Facts*. 2019;12(1):40–66. DOI: <https://doi.org/10.1159/000496183>
4. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(5):288–98. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
5. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight, Fact sheet no 311. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
6. World Obesity Atlas 2022. URL: <https://sante.public.lu/dam-assets/fr/publications/w/world-obesity-atlas-2022/World-Obesity-Atlas-2022.pdf>
7. STEPS: prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2020. URL: https://ukraine.un.org/sites/default/files/2020-11/WHO-EURO-2020-1468-41218-56060-eng_0.pdf
8. Vasylenko O., Tikhonova T. Heterogeneity of obesity and the main pathogenetic factors of its development (literature review). *Actual problems of modern medicine*. 2022;(9):72–85. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2022-9-08>
9. Richard AJ, White U, Elks CM, et al. Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555602/>
10. Fruhwürth S, Vogel H, Schürmann A, Williams KJ. Novel Insights into How Overnutrition Disrupts the Hypothalamic Actions of Leptin. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:89. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00089>
11. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>
12. Blaszczak AM, Jalilvand A, Hsueh WA. Adipocytes, Innate Immunity and Obesity: A Mini-Review. *Frontiers in immunology*. 2021;12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.650768>
13. Benomar Y, Amine H, Crépin D, Al Rifai S, Riffault L, Gertler A, Taouis M. Central Resistin/TLR4 Impairs Adiponectin Signaling, Contributing to Insulin and FGF21 Resistance. *Diabetes*. 2016;65(4):913–26. DOI: <https://doi.org/10.2337/db15-1029>
14. Hamdy O, Uwaifo GI, Oral EA. Obesity; *emedicine.medscape.com* [Internet]. 2023. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/123702-overview#showall>
15. Anwar MY, Baldassari AR, Polikowsky HG, Sittani CM, Highland HM, Chami N et al. Genetic pleiotropy underpinning adiposity and inflammation in self-identified Hispanic/Latino populations. *BMC Medical Genomics*. 2022;15(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01352-3>
16. Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(4):1219. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21041219>
17. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(9):2358. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>
18. Brandão I, Martins MJ, Monteiro R. Metabolically Healthy Obesity – Heterogeneity in Definitions and Unconventional Factors. *Metabolites*. 2020;10(2):48. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo10020048>
19. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circulation Research*. 2020;126(11):1549–64. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315896>

20. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocrine Reviews*. 2020. № 41(3). bnaa004 p. DOI: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa004>
21. Bosomworth N.J. Normal-weight central obesity: Unique hazard of the toxic waist. *Canadian Family Physician*. 2019. № 65(6). P. 399–408. URL: <https://www.cfp.ca/content/cfp/65/6/399.full.pdf>
22. Nedunchezhiyan U., Varughese I., Sun A.R., Wu X., Crawford R., Prasad A.M. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Frontiers in Immunology*. 2022. № 13. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.907750>
23. Wang T., He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2018. № 44. P. 38–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.10.002>
24. Collins K.H., Lenz K.L., Pollitt E.N., Ferguson D., Hutson I., Springer L.E. et al. Adipose tissue is a critical regulator of osteoarthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020. № 118(1). e2021096118 p. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2021096118>
25. Dobrowolski P., Prejbisz A., Kurylowicz A., Baska A., Burchardt P., Chlebucki K. et al. Metabolic syndrome – a new definition and management guidelines. *Archives of Medical Science*. 2022. № 18(5). P. 1133–1156. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms/152921>
26. Ahmed M., Kumari N., Mirgani Z., Saeed A., Ramadan A., Ahmed M.H., Almobarak A.O. Metabolic syndrome; Definition, Pathogenesis, Elements, and the Effects of medicinal plants on its elements. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2022. № 15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00965-2>
27. Wang H., Zhang H., Sun L., Guo W. Roles of hyperuricemia in metabolic syndrome and cardiac-kidney-vascular system diseases. *American Journal of Translational Research*. 2018. № 10(9). P. 2749–2763. Available from: <https://e-century.us/files/ajtr/10/9/ajtr0075539.pdf>
28. Khan S.H., Khan A.N., Chaudhry N., Anwar R., Fazal N., Tariq M. Comparison of various steady state surrogate insulin resistance indices in diagnosing metabolic syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2019. № 11(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0439-5>
29. Muñoz-Garach A., Cornejo-Pareja I., Tinahones F. Does metabolically healthy obesity exist? *Nutrients*. 2016. № 8(6). 320 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8060320>
30. Acharya S., Shukla S. Metabolic healthy obesity-a paradoxical fallacy? *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018. DOI: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2018/36809.12165>
31. Jung C.H., Lee W.J., Song K.H. Metabolically healthy obesity: a friend or foe? *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2017. № 32(4). P. 611–621. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.259>
32. Tsatsoulis A., Paschou S.A. Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences. *Current Obesity Reports*. 2020. № 9(2). P. 109–120. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00375-0>
33. Duque A.P., Rodrigues Junior L.F., Mediano M.F.F., Tibirica E., De Lorenzo A. Emerging concepts in metabolically healthy obesity. *American Journal of Cardiovascular Disease*. 2020. № 10(2). P. 48–61. Available from: <https://e-century.us/files/ajcd/10/2/ajcd0112359.pdf>
34. Salmón-Gómez L., Catalán V., Frühbeck G., Gómez-Ambrosi J. Relevance of body composition in phenotyping the obesities. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09796-3>
35. Van Vliet-Ostapchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N., Doiron D., Fischer K., Foco L. et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocrine Disorders*. 2014. № 14(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-9>
36. Wang J.S., Xia P.F., Ma M.N., Li Y., Geng T.T., Zhang Y.B. et al. Trends in the Prevalence of Metabolically Healthy Obesity Among US Adults, 1999–2018. *JAMA Netw Open*. 2023. № 6(3). e232145 p. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.2145>
37. Navarro E., Funtikova A.N., Fito M., Schröder H. Can metabolically healthy obesity be explained by diet, genetics, and inflammation? *Molecular Nutrition & Food Research*. 2015. № 59(1). P. 75–93. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400521>
38. Rey-López J.P., de Rezende L.F., Pastor-Valero M., Tess B.H. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obesity Reviews*. 2014. № 15(10). P. 781–790. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12198>
39. Hamer M., Stamatakis E. Metabolically Healthy Obesity and Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012. № 97(7). P. 2482–2488. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3475>
40. Karelis A.D., Rabasa-Lhoret R. Can inflammatory status define metabolic health? *Nature Reviews Endocrinology*. 2013. № 9(12). P. 694–695. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.198>
41. Hansen L., Netterstrøm M.K., Johansen N.B., Rønn P.F., Vistisen D., Husemoen L.L.N. et al. Metabolically Healthy Obesity and Ischemic Heart Disease: A 10-Year Follow-Up of the Inter99 Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017. № 102(6). P. 1934–1942. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3346>
20. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocrine Reviews*. 2020;41(3):bnaa004. DOI: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa004>
21. Bosomworth N.J. Normal-weight central obesity: Unique hazard of the toxic waist. *Canadian Family Physician*. 2019;65(6):399–408. URL: <https://www.cfp.ca/content/cfp/65/6/399.full.pdf>
22. Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, Wu X, Crawford R, Prasad A.M. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Frontiers in Immunology*. 2022;13. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.907750>
23. Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2018;44:38–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.10.002>
24. Collins KH, Lenz KL, Pollitt EN, Ferguson D, Hutson I, Springer LE et al. Adipose tissue is a critical regulator of osteoarthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;118(1):e2021096118. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2021096118>
25. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kurylowicz A, Baska A, Burchardt P, Chlebucki K et al. Metabolic syndrome – a new definition and management guidelines. *Archives of Medical Science*. 2022;18(5):1133–56. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms/152921>
26. Ahmed M, Kumari N, Mirgani Z, Saeed A, Ramadan A, Ahmed MH, Almobarak AO. Metabolic syndrome; Definition, Pathogenesis, Elements, and the Effects of medicinal plants on its elements. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00965-2>
27. Wang H, Zhang H, Sun L, Guo W. Roles of hyperuricemia in metabolic syndrome and cardiac-kidney-vascular system diseases. *American Journal of Translational Research*. 2018;10(9):2749–63. Available from: <https://e-century.us/files/ajtr/10/9/ajtr0075539.pdf>
28. Khan SH, Khan AN, Chaudhry N, Anwar R, Fazal N, Tariq M. Comparison of various steady state surrogate insulin resistance indices in diagnosing metabolic syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2019;11(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0439-5>
29. Muñoz-Garach A, Cornejo-Pareja I, Tinahones F. Does metabolically healthy obesity exist? *Nutrients*. 2016;8(6):320. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8060320>
30. Acharya S, Shukla S. Metabolic healthy obesity-a paradoxical fallacy? *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018. DOI: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2018/36809.12165>
31. Jung CH, Lee WJ, Song KH. Metabolically healthy obesity: a friend or foe? *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2017;32(4):611–21. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.259>
32. Tsatsoulis A, Paschou SA. Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences. *Current Obesity Reports*. 2020;9(2):109–20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00375-0>
33. Duque AP, Rodrigues Junior LF, Mediano MFF, Tibirica E, De Lorenzo A. Emerging concepts in metabolically healthy obesity. *American Journal of Cardiovascular Disease*. 2020;10(2):48–61. Available from: <https://e-century.us/files/ajcd/10/2/ajcd0112359.pdf>
34. Salmón-Gómez L, Catalán V, Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J. Relevance of body composition in phenotyping the obesities. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09796-3>
35. Van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocrine Disorders*. 2014;14(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-9>
36. Wang JS, Xia PF, Ma MN, Li Y, Geng TT, Zhang YB et al. Trends in the Prevalence of Metabolically Healthy Obesity Among US Adults, 1999–2018. *JAMA Netw Open*. 2023;6(3):e232145. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.2145>
37. Navarro E, Funtikova AN, Fito M, Schröder H. Can metabolically healthy obesity be explained by diet, genetics, and inflammation? *Molecular Nutrition & Food Research*. 2015;59(1):75–93. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400521>
38. Rey-López JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obesity Reviews*. 2014;15(10):781–90. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12198>
39. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically Healthy Obesity and Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(7):2482–8. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3475>
40. Karelis AD, Rabasa-Lhoret R. Can inflammatory status define metabolic health? *Nature Reviews Endocrinology*. 2013;9(12):694–5. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.198>
41. Hansen L, Netterstrøm MK, Johansen NB, Rønn PF, Vistisen D, Husemoen LLN et al. Metabolically Healthy Obesity and Ischemic Heart Disease: A 10-Year Follow-Up of the Inter99 Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(6):1934–42. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3346>

42. Tremmel M., Lyssenko V., Zöller B., Engström G., Magnusson M., Melander O. et al. Characteristics and prognosis of healthy severe obesity (HSO) subjects – The Malmö Preventive Project. *Obesity Medicine*. 2018. № 11. P. 6–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2018.06.005>
43. Soriguer F., Gutiérrez-Repiso C., Rubio-Martín E., García-Fuentes E., Almaraz M.C., Colomo N. et al. Metabolically Healthy but Obese, a Matter of Time? Findings From the Prospective Pizarra Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013. № 98(6). P. 2318–2325. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4253>
44. Lee S.K., Kim S.H., Cho G.Y., Baik I., Lim H.E., Park C.G. et al. Obesity phenotype and incident hypertension: a prospective community-based cohort study. *Journal of Hypertension*. 2013. № 31(1). P. 145–151. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835a3637>
45. Hwang Y.C., Hayashi T., Fujimoto W.Y., Kahn S.E., Leonetti D.L., McNeely M.J., Boyko E.J. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *International Journal of Obesity*. 2015. № 39(9). P. 1365–1370. DOI: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.75>
46. Schröder H., Ramos R., Baena-Díez J. M., Méndez M.A., Canal D.J., Fitó M. et al. Determinants of the transition from a cardiometabolic normal to abnormal overweight/obese phenotype in a Spanish population. *European Journal of Nutrition*. 2014. № 53(6). P. 1345–1353. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0635-2>
47. Roberson L.L., Aneni E.C., Maziak W., Agatston A., Feldman T., Rouseff M. et al. Beyond BMI: The «Metabolically healthy obese» phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality – a systematic review. *BMC Public Health*. 2014. № 14. 14 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-14>
48. Lassale C., Tzoulaki I., Moons K.G.M., Sweeting M., Boer J., Johnson L. et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *European Heart Journal*. 2018. № 39(5). P. 397–406. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx448>
49. Holubkina Y., Skokova N., Tykhonova T. The value of laboratory indicators estimation in patients with metabolically healthy obesity: analysis of a clinical case with literature review. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University, series «Medicine»*. 2022. № 44. P. 119–126. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2022-44-09>
50. Lejawa M., Osadnik K., Czuba Z., Osadnik T., Pawlas N. Association of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity Phenotype with Markers Related to Obesity, Diabetes among Young, Healthy Adult Men. Analysis of MAGNETIC Study. *Life (Basel)*. 2021. № 11(12). 1350 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/life11121350>
51. Головач І. Метаболічний фенотип остеоартриту. Сучасні погляди на патогенез, механізми прогресування та підходи до лікування. *Ревматологічний журнал*. 2018. № 71(1). С. 3–8. URL: <http://www.rheumatology.kiev.ua/article/10652/metabolicheskij-fenotip-osteoartrita-sovremennyye-vzglyady-na-patogenez-mexanizmy-progressirovaniya-i-podxody-k-lecheniyu>
52. Chadha R. Revealed aspect of metabolic osteoarthritis. *Journal of Orthopaedics*. 2016. № 13(4). P. 347–351. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jor.2016.06.029>
53. Courties A., Gualillo O., Berenbaum F., Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015. № 23(11). P. 1955–1965. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.05.016>
54. Mathiessen A., Conaghan P.G. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Research & Therapy*. 2017. № 19(1). 18 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1229-9>
55. Thomson A., Hilken C.M.U. Synovial Macrophages in Osteoarthritis: The Key to Understanding Pathogenesis? *Frontiers in Immunology*. 2021. № 12. 678757 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.678757>
56. Berenbaum F., Griffin T.M., Liu-Bryan R. Review: Metabolic Regulation of Inflammation in Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017. № 69(1). P. 9–21. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.39842>
57. Єфременкова Л. Ендокринний статус хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2015. № 2(40). С. 66–69. URL: https://www.aptm.com.ua/wp-content/uploads/2018/06/2_40.pdf
58. Zhang C., Lin Y., Yan C.H., Zhang W. Adipokine Signaling Pathways in Osteoarthritis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022. № 10. 865370 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.865370>
59. Azamar-Llamas D., Hernández-Molina G., Ramos-Ávalos B., Furuzawa-Carballeda J. Adipokine Contribution to the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2017. № 2017. 5468023 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/5468023>
60. Hashimoto K., Akagi M. The role of oxidation of low-density lipids in pathogenesis of osteoarthritis: A narrative review. *Journal of International Medical Research*. 2020. № 48(6). 300060520931609 p. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060520931609>
61. Zhang Y.M., Wang J., Liu X.G. Association between hypertension and risk of knee osteoarthritis: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017. № 96(32). e7584 p. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007584>
42. Tremmel M., Lyssenko V., Zöller B., Engström G., Magnusson M., Melander O. et al. Characteristics and prognosis of healthy severe obesity (HSO) subjects – The Malmö Preventive Project. *Obesity Medicine*. 2018;11:6–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2018.06.005>
43. Soriguer F., Gutiérrez-Repiso C., Rubio-Martín E., García-Fuentes E., Almaraz MC, Colomo N et al. Metabolically Healthy but Obese, a Matter of Time? Findings From the Prospective Pizarra Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(6):2318–25. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4253>
44. Lee SK, Kim SH, Cho GY, Baik I, Lim HE, Park CG et al. Obesity phenotype and incident hypertension: a prospective community-based cohort study. *Journal of Hypertension*. 2013;31(1):145–51. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835a3637>
45. Hwang YC, Hayashi T, Fujimoto WY, Kahn SE, Leonetti DL, McNeely MJ, Boyko EJ. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *International Journal of Obesity*. 2015;39(9):1365–70. DOI: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.75>
46. Schröder H, Ramos R, Baena-Díez JM, Méndez MA, Canal DJ, Fitó M et al. Determinants of the transition from a cardiometabolic normal to abnormal overweight/obese phenotype in a Spanish population. *European Journal of Nutrition*. 2014;53(6):1345–53. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0635-2>
47. Roberson LL, Aneni EC, Maziak W, Agatston A, Feldman T, Rouseff M, et al. Beyond BMI: The «Metabolically healthy obese» phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality – a systematic review. *BMC Public Health*. 2014;14:14. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-14>
48. Lassale C, Tzoulaki I, Moons KGM, Sweeting M, Boer J, Johnson L et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *European Heart Journal*. 2018;39(5):397–406. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx448>
49. Holubkina Y, Skokova N, Tykhonova T. The value of laboratory indicators estimation in patients with metabolically healthy obesity: analysis of a clinical case with literature review. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University, series «Medicine»*. 2022;44:119–26. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2022-44-09>
50. Lejawa M, Osadnik K, Czuba Z, Osadnik T, Pawlas N. Association of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity Phenotype with Markers Related to Obesity, Diabetes among Young, Healthy Adult Men. Analysis of MAGNETIC Study. *Life (Basel)*. 2021;11(12):1350. DOI: <https://doi.org/10.3390/life11121350>
51. Holovach I. Metabolic phenotype of osteoarthritis. modern views on pathogenesis, mechanisms of progression and approaches to treatment. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2018;71(1):3–8. (In Ukrainian). URL: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/10652/metabolicheskij-fenotip-osteoartrita-sovremennyye-vzglyady-na-patogenez-mexanizmy-progressirovaniya-i-podxody-k-lecheniyu>
52. Chadha R. Revealed aspect of metabolic osteoarthritis. *Journal of Orthopaedics*. 2016;13(4):347–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jor.2016.06.029>
53. Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1955–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.05.016>
54. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Research & Therapy*. 2017;19(1):18. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1229-9>
55. Thomson A, Hilken CMU. Synovial Macrophages in Osteoarthritis: The Key to Understanding Pathogenesis? *Frontiers in Immunology*. 2021;12:678757. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.678757>
56. Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Review: Metabolic Regulation of Inflammation in Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):9–21. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.39842>
57. Yefremenkova L. Endocrine status of patients with osteoarthritis and metabolic syndrome. *Actual Problems of Transport Medicine*. 2015;2(40):6–9. (In Ukrainian). URL: https://www.aptm.com.ua/wp-content/uploads/2018/06/2_40.pdf
58. Zhang C, Lin Y, Yan CH, Zhang W. Adipokine Signaling Pathways in Osteoarthritis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022;10:865370. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.865370>
59. Azamar-Llamas D, Hernández-Molina G, Ramos-Ávalos B, Furuzawa-Carballeda J. Adipokine Contribution to the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5468023. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/5468023>
60. Hashimoto K, Akagi M. The role of oxidation of low-density lipids in pathogenesis of osteoarthritis: A narrative review. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(6):300060520931609. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060520931609>
61. Zhang YM, Wang J, Liu XG. Association between hypertension and risk of knee osteoarthritis: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(32):e7584. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007584>

62. Zhou M., Guo Y., Wang D., Shi D., Li W., Liu Y. et al. The cross-sectional and longitudinal effect of hyperlipidemia on knee osteoarthritis: Results from the Dongfeng-Tongji cohort in China. *Scientific Reports*. 2017. № 7(1). 9739 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10158-8>
63. Шуба Н., Воронова Т., Крылова А., Пилипенко А., Хамбір Т. Клінічні особливості перебігу остеоартрозу у поєднанні з гіперурикемією. *Ревматологічний журнал*. 2015. № 2. С. 24–27. URL: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/7846/klinichni-osoblivosti-perebigu-osteoartrozu-u-poyednanni-z-giperurikemiyeyu>
64. Jos S., Anand R., Nazar N., Jose R. A study of the association between hyperuricemia and knee osteoarthritis in the coastal Indian population. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2018. № 6(9). P. 3076–3079. DOI: <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20183647>
65. Vimalaswaran K.S., Berry D.J., Lu C., Tikkanen E., Pilz S., Hiraki L.T. et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLOS Medicine*. 2013. № 10(2). e1001383 p. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001383>
66. Паньків В., Поворознюк В., Бойко В., Глужовська С.В. Стан забезпечення вітаміном D населення Західного регіону України. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019. № 15(3). С. 268–271. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.3.2019.172115>
67. Поворознюк В., Дедух Н., Яковенчук Н. Вітамін D та остеоартроз. *Біль Суглоби Хребет*. 2018. № 8(1). С. 7–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-1507.8.1.2018.130693>
68. Khademi Z., Hamed-Shahraki S., Amirkhizi F. Vitamin D insufficiency is associated with inflammation and deregulation of adipokines in patients with metabolic syndrome. *BMC Endocrine Disorders*. 2022. № 22(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-022-01141-0>
69. Askari A., Ehrampoush E., Homayounfar R., Arasteh P., Naghizadeh M.M., Yarahmadi M. et al. Relationship between metabolic syndrome and osteoarthritis: The Fasa Osteoarthritis Study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017. № 11(2). P. S827–S832. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2017.07.002>
70. Zhang S., Wang D., Zhao J., Zhao H., Xie P., Zheng L. et al. Metabolic syndrome increases osteoarthritis risk: findings from the UK Biobank prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2024. № 24(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-024-17682-z>
71. Li H., George D.M., Jaarsma R.L., Mao X. Metabolic syndrome and components exacerbate osteoarthritis symptoms of pain, depression and reduced knee function. *Annals of Translational Medicine*. 2016. № 4(7). 133 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2016.03.48>
72. Jiang L., Xie X., Wang Y., Wang Y., Lu Y., Tian T. et al. Body mass index and hand osteoarthritis susceptibility: an updated meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2016. № 19(12). P. 1244–1254. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12895>
73. Monira Hussain S., Wang Y., Cicuttini F.M., Simpson J.A., Giles G.G., Graves S., Wluka A.E. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: a prospective cohort study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014. № 43(4). P. 429–436. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.07.013>
74. Xie D.X., Wei J., Zeng C., Yang T., Li H., Wang Y.L. et al. Association between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017. № 18(1). 533 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-017-1890-9>
75. Liu S.Y., Zhu W.T., Chen B.W., Chen Y.H., Ni G.X. Bidirectional association between metabolic syndrome and osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2020. № 12. 38 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13098-020-00547-x>
76. Lee S., Kim T.N., Kim S.H., Kim Y.G., Lee C.K., Moon H.B. et al. Obesity, metabolic abnormality, and knee osteoarthritis: a cross-sectional study in Korean women. *Modern Rheumatology*. 2015. № 25(2). P. 292–297. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/14397595.2014.939393>
77. Wang X., Hunter D., Xu J., Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015. № 23(1). P. 22–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2014.10.002>
78. Wang Y., Hussain S.M., Wluka A.E., Lim Y.Z., Abram F., Pelletier J.P. et al. Association between metformin use and disease progression in obese people with knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative – a prospective cohort study. *Arthritis Research & Therapy*. 2019. № 21(1). 127 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-019-1915-x>
79. Mohammed M.M., Al-Shamma K., Jasim N.A. Evaluation of the anti-inflammatory effect of metformin as adjuvant therapy to NSAID (meloxicam) in patients with knee osteoarthritis. *International Journal of Science and Nature*. 2014. № 5. P. 277–282.
80. Melguizo-Rodríguez L., Costela-Ruiz V.J., García-Recio E., De Luna-Bertos E., Ruiz C., Illescas-Montes R. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2021. № 13(3). 830 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13030830>
81. Park C.Y. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Osteoarthritis: From Clinical Interventions to Cellular Evidence. *Nutrients*. 2019. № 11(2). 243 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu11020243>
62. Zhou M., Guo Y., Wang D., Shi D., Li W., Liu Y. et al. The cross-sectional and longitudinal effect of hyperlipidemia on knee osteoarthritis: Results from the Dongfeng-Tongji cohort in China. *Scientific Reports*. 2017;7(1):9739. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10158-8>
63. Shuba N., Voronova T., Krylova A., Pylypenko A., Khambir T. Clinical features of osteoarthritis in combination with hyperuricemia. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2015;2:24–7. (In Ukrainian). URL: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/7846/klinichni-osoblivosti-perebigu-osteoartrozu-u-poyednanni-z-giperurikemiyeyu>
64. Jos S., Anand R., Nazar N., Jose R. A study of the association between hyperuricemia and knee osteoarthritis in the coastal Indian population. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2018;6(9):3076–9. DOI: <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20183647>
65. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLOS Medicine*. 2013;10(2):e1001383. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001383>
66. Pankiv V, Povorozniuk V, Boiko V, Hluhovska SV. Vitamin D status in the population of the Western region of Ukraine. *International journal of endocrinology*. 2019;15(3):268–71. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.3.2019.172115>
67. Povorozniuk V, Diedukh N, Yakovenchuk N. Vitamin D та остеоартроз. *Bil Suhloby Khrebet*. 2018;8(1):7–16. (In Ukrainian). DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-1507.8.1.2018.130693>
68. Khademi Z, Hamed-Shahraki S, Amirkhizi F. Vitamin D insufficiency is associated with inflammation and deregulation of adipokines in patients with metabolic syndrome. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-022-01141-0>
69. Askari A, Ehrampoush E, Homayounfar R, Arasteh P, Naghizadeh MM, Yarahmadi M, et al. Relationship between metabolic syndrome and osteoarthritis: The Fasa Osteoarthritis Study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017;11(2):S827–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2017.07.002>
70. Zhang S, Wang D, Zhao J, Zhao H, Xie P, Zheng L et al. Metabolic syndrome increases osteoarthritis risk: findings from the UK Biobank prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2024;24(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-024-17682-z>
71. Li H, George DM, Jaarsma RL, Mao X. Metabolic syndrome and components exacerbate osteoarthritis symptoms of pain, depression and reduced knee function. *Annals of Translational Medicine*. 2016;4(7):133. DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2016.03.48>
72. Jiang L, Xie X, Wang Y, Wang Y, Lu Y, Tian T et al. Body mass index and hand osteoarthritis susceptibility: an updated meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2016;19(12):1244–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12895>
73. Monira Hussain S, Wang Y, Cicuttini FM, Simpson JA, Giles GG, Graves S, Wluka AE. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: a prospective cohort study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014;43(4):429–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.07.013>
74. Xie DX, Wei J, Zeng C, Yang T, Li H, Wang YL et al. Association between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017;18(1):533. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-017-1890-9>
75. Liu SY, Zhu WT, Chen BW, Chen YH, Ni GX. Bidirectional association between metabolic syndrome and osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2020;12:38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13098-020-00547-x>
76. Lee S, Kim TN, Kim SH, Kim YG, Lee CK, Moon HB et al. Obesity, metabolic abnormality, and knee osteoarthritis: a cross-sectional study in Korean women. *Modern Rheumatology*. 2015;25(2):292–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/14397595.2014.939393>
77. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(1):22–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2014.10.002>
78. Wang Y, Hussain SM, Wluka AE, Lim YZ, Abram F, Pelletier JP et al. Association between metformin use and disease progression in obese people with knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative – a prospective cohort study. *Arthritis Research & Therapy*. 2019;21(1):127. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-019-1915-x>
79. Mohammed MM, Al-Shamma K, Jasim NA. Evaluation of the anti-inflammatory effect of metformin as adjuvant therapy to NSAID (meloxicam) in patients with knee osteoarthritis. *International Journal of Science and Nature*. 2014; 5:277–82.
80. Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, García-Recio E, De Luna-Bertos E, Ruiz C, Illescas-Montes R. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2021;13(3):830. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13030830>
81. Park CY. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Osteoarthritis: From Clinical Interventions to Cellular Evidence. *Nutrients*. 2019;11(2):243. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu11020243>

82. Shea M.K., Loeser R.F., McAlindon T.E., Houston D.K., Kritchevsky S.B., Booth S.L. Association of Vitamin K Status Combined With Vitamin D Status and Lower-Extremity Function: A Prospective Analysis of Two Knee Osteoarthritis Cohorts. *Arthritis Care & Research*. 2018. № 70(8). P. 1150–1159. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23451>

82. Shea MK, Loeser RF, McAlindon TE, Houston DK, Kritchevsky SB, Booth SL. Association of Vitamin K Status Combined With Vitamin D Status and Lower-Extremity Function: A Prospective Analysis of Two Knee Osteoarthritis Cohorts. *Arthritis Care & Research*. 2018;70(8):1150–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23451>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

З урахуванням гетерогенності ожиріння та частого поєднання його з ураженням кістково-суглобового апарату, недостатності та суперечливості даних про основні патогенетичні ланки розвитку остеоартриту при різних формах ожиріння перспективними є дослідження в даному напрямку. Отримані результати можуть стати обґрунтуванням щодо розробки методів профілактики та лікування остеоартриту в осіб з різними формами ожиріння.

Considering the heterogeneity of obesity and its frequent combination with damage to the osteoarticular system, the insufficiency and contradictory data on the main pathogenetic links in the development of osteoarthritis in various forms of obesity, research in this direction is promising. The results obtained may serve as a basis for the development of methods for the prevention and treatment of osteoarthritis in people with various forms of obesity.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The authors of the manuscript declare that they have no actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, and other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the study provided materials or who sponsored the research conducted.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Клініко-патогенетичні маркери виникнення та прогресування окремих форм ожиріння у складі коморбідної патології, обґрунтування підходів щодо удосконалення профілактично-лікувальних заходів», номер державної реєстрації: 0119U102299, прикладна, термін виконання: 2020–2022 рр., керівник – доктор медичних наук, професор Т.М. Тихонова.

Financed by the state budget of Ukraine. The article is a fragment of the planned research work of the Department of Internal Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine «Clinical-pathogenetic markers of the occurrence and progression of certain forms of obesity as part of comorbid pathology, substantiation of approaches to the improvement of preventive and therapeutic measures», state registration number: 0119U102299, applied, implementation period: 2020–2022, supervisor – Doctor of Medical Sciences, Professor T.M. Tykhonova.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Голубкіна Євгенія Олександрівна – асистент кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: eugenia.golubkina@karazin.ua
моб.: +39 (333) 777-14-95

Внесок автора: збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті.

Тихонова Тетяна Михайлівна – доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: tmtykhonova@karazin.ua
моб.: +38 (095) 163-29-86

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, написання статті, остаточне затвердження статті.

Holubkina Yevheniia Oleksandrivna – assistant of the Department of Internal Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: eugenia.golubkina@karazin.ua
tel.: +39 (333) 777-14-95

Author's contribution: collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation, writing the article.

Tykhonova Tetiana Mykhaylivna – Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Internal Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: tmtykhonova@karazin.ua
tel.: +38 (095) 163-29-86

Author's contribution: research concept and design, writing the article, final approval of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
02.03.2024

Отримано після рецензування
Received after review
22.04.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
31.05.2024

Опубліковано
Published
28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-13>
УДК: 614(477)+351.778:614.21+614.256(467.63)



Інтегральні індикатори якості медичної допомоги – шлях побудови високоякісної системи охорони здоров'я України та імплементації кращих світових практик оцінки ефективності здоров'язберігаючих технологій

Гладких Ф.В.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

¹Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Integral indicators of the quality of medical care – the way to build a high-quality health care system of Ukraine and the implementation of the best global practices for evaluating the effectiveness of health care technologies

Hladkykh F.V.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

¹State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

охорона здоров'я, інтегральні індикатори якості, індикатори структури, індикатори процесу, індикатори «все або нічого».

Для кореспонденції:

Гладких Федір Володимирович
Державна установа «Інститут медичної
радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук
України», відділ радіології;
вул. Григорія Сковороди, буд. 82,
м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© Гладких Ф.В., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Близько 60% смертей від станів, що піддаються лікуванню, спричинені неякісною медичною допомогою, тоді як решта смертей є результатом невикористання системи охорони здоров'я. Високоякісні системи охорони здоров'я можуть запобігти 2,5 мільйонам смертей від серцево-судинних захворювань, 1 мільйону смертей новонароджених, 900 тис. смертей від туберкульозу та половині всіх материнських смертей щороку. Марнотратство ресурсів та катастрофічні витрати є економічними побічними ефектами низькоякісних систем охорони здоров'я. У результаті цього лише одна чверть людей у країнах із низьким і середнім рівнем доходу вважають, що їх системи охорони здоров'я працюють добре.

Мета роботи – узагальнити сучасні відомості щодо підходів до індикативної оцінки якості медичної допомоги.

Матеріали та методи. Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, та Google Scholar, у яких висвітлювались відомості про оцінку якості медичної допомоги. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: якість медичної допомоги, вимірювання якості, індикатори якості. На другому – вивчалися резюме статей та виключались публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Результати та їх обговорення. Клінічна якість медичної допомоги пов'язана із взаємодією між постачальниками медичних послуг і пацієнтами, та способами, за допомогою яких дані системи охорони здоров'я перетворюються на результати для здоров'я. Особливо гостро проблема недостатньої ефективності постачальників медичних послуг, та, як наслідок, недостатнє охоплення високоякісною медичною допомогою, відмічається у країнах з низьким і середнім рівнем доходів. За даними Організації економічного співробітництва та розвитку, серед країн з низьким і середнім доходом Україна належить до країн з доходом нижче середнього. Центральним органом виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері державних фінансових гарантій медичного обслуговування населення за програмою медичних гарантій, виступає Національна служба здоров'я України, яку було створено у грудні 2017 р. Індикатори якості – це інструменти вимірювання, які використовуються для кількісної оцінки ефективності, безпечності та/або пацієнтоорієнтованості. Вживання термінів «індикатор» та «показник» нерідко використовуються як синоніми, проте в контексті якості

доречніше застосовувати термін «індикатор якості» для заходів, які супроводжуються оцінкою. Багато систем вимірювання якості формують велику кількість індикаторів якості, що викликало необхідність розробки методів об'єднання різних показників у так звані «інтегральні індикатори якості» (ІІЯ). Найважливішою складовою успішного створення високоточного та статистично прийнятного ІІЯ виступає унормування окремих індикативних показників, які входять до його складу шляхом застосування вагових коефіцієнтів.

Висновки. Інтегральні індикатори якості спрямовані на зведення окремих показників якості до єдиного підсумкового індикатора. Ключове припущення, яке лежить в основі використання інтегральних індикаторів, полягає в тому, що складові частини разом дають справедливе резюме цілого.

Для цитування:

Гладких Ф.В. Інтегральні індикатори якості медичної допомоги – шлях побудови високоякісної системи охорони здоров'я України та імплементації кращих світових практик оцінки ефективності здоров'язберігаючих технологій. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2024. Т. 32. № 2(49). С. 256–272. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-13>

Key words:

health care, integral quality indicators, structure indicators, process indicators, all-or-nothing indicators.

For correspondence:

Hladkykh Fedir Volodymyrovych
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Radiology Department;
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© *Hladkykh F.V.*, 2024

ABSTRACT

Background. About 60% of deaths from treatable conditions are caused by poor health care, while the remaining deaths result from failure to use the health care system. High-quality health systems can prevent 2.5 million deaths from cardiovascular disease, 1 million newborn deaths, 900,000 deaths from tuberculosis and half of all maternal deaths each year. Wasting resources and catastrophic costs are economic side effects of low-quality health care systems. As a result, only one quarter of people in low- and middle-income countries believe their health systems are working well.

Purpose – to summarize the current information on approaches to the indicative assessment of the quality of medical care.

Materials and Methods. Publications were selected based on the databases PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar, which covered information on the assessment of the quality of medical care. At the first stage, literature sources were searched for keywords: quality of medical care, quality measurement, quality indicators. At the second stage, summaries of articles were studied and publications that did not meet the research criteria were excluded. At the third stage, the full texts of the selected articles were studied for compliance with the criteria for inclusion in the literature list and research relevance.

Results. Clinical quality of care is related to the interactions between health care providers and patients and the ways in which health system data are translated into health outcomes. The problem of insufficient efficiency of medical service providers, and as a result insufficient coverage of high-quality medical care, is particularly acute in low- and middle-income countries. According to the Organization for Economic Cooperation and Development, among low- and middle-income countries, Ukraine is one of the countries with a below-average income. The National Health Service of Ukraine, which was established in December 2017, acts as the central executive body that implements state policy in the field of state financial guarantees of medical care for the population under the program of medical guarantees. Quality indicators are measurement tools used for quantitative assessment of effectiveness, safety and/or patient orientation. The terms «indicator» and «indicator» are often used interchangeably, but in the context of quality, it is more appropriate to use the term «quality indicator» for measures that are accompanied by evaluation. Many quality measurement systems form a large number of quality indicators, which made it necessary to develop methods of combining various indicators into the so-called integral quality indicators (IQI). The most important component of the successful creation of a highly accurate and statistically acceptable IiY is the normalization of individual indicative indicators that are part of it by applying weighting factors.

Conclusions. Integral quality indicators are aimed at reducing individual quality indicators to a single final indicator. A key assumption underlying the use of integral indicators is that the component parts together provide a fair summary of the whole.

For citation:

Hladkykh FV. Integral indicators of the quality of medical care – the way to build a high-quality health care system of Ukraine and the implementation of the best global practices for evaluating the effectiveness of health care technologies. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2024;32(2(49)):256–272. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-13>

ВСТУП

Якість медичної допомоги має центральне значення для загального охоплення медичними послугами, оскільки низька якість, незалежно від доступності, може бути перешкодою для стратегії всеосяжності [1]. Неякісна допомога зараз є більшою перешкодою для зниження смертності, ніж недостатній доступ [2].

Близько 60% смертей від станів, що піддаються лікуванню, спричинені неякісною медичною допомогою, тоді як решта смертей є результатом невикористання системи охорони здоров'я. Високоякісні системи охорони здоров'я можуть запобігти 2,5 мільйонам смертей від серцево-судинних захворювань, одному мільйону смертей новонароджених, 900 тис. смертей від туберкульозу та половині всіх материнських смертей щороку [2]. Марнотратство ресурсів та катастрофічні витрати є економічними побічними ефектами низькоякісних систем охорони здоров'я. У результаті цього лише одна чверть людей у країнах із низьким і середнім рівнем доходу вважають, що їх системи охорони здоров'я працюють добре [2].

Наприклад, щорічні витрати на додаткове перебування в лікарні та повторну госпіталізацію для лікування інфекцій після хірургічного втручання оцінюються в діапазоні від 3,5 до 10 млрд доларів у Сполучених Штатах Америки (США) та від 1,47 до 19,1 млрд євро в Європі [3]. Подібним чином глобальні економічні наслідки резистентності до протимікробних препаратів залишаються в основному невідомими, але тільки в США щорічні витрати для системи охорони здоров'я становлять від 21 до 34 млрд доларів США [4]. Нарешті, світова вартість непотрібних кесаревих розтинів, які проводяться щороку, оцінюється в 2,32 млрд доларів США, що значно перевищує вартість необхідних кесаревих розтинів [5].

На жаль, політика покращення здоров'я населення часто зосереджувалася виключно на розширенні доступу до базових медичних послуг, нехтуючи якістю медичної допомоги [6]. Метою багатьох стратегій для покращення якості медичної допомоги було забезпечення наявності необхідних ресурсів, наприклад, технологій, операційних засобів, фармацевтичних виробів та підготовлених медичних працівників [7]. Дилема, з якою стикаються керівники закладів охорони здоров'я, полягає в тому, щоб знати, які якісні механізми медичної допомоги матимуть найбільший вплив на систему охорони здоров'я та коли їх використовувати [1].

Особливо гостро проблема недостатньої ефективності постачальників медичних послуг, та, як наслідок, недостатнє охоплення високоякісною медичною допомогою, відмічається у країнах з низьким і середнім рівнем доходів [8]. За даними Організації економічного співробітництва та розвитку серед країн з низьким і середнім доходом Україна належить до країн з доходом нижче середнього. Центральним органом виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері державних фінансових гарантій, медичного обслуговування населення за програмою медичних гарантій виступає Національна служба здоров'я України, яку було створено у грудні 2017 р. У країнах з високим рівнем доходу отримане лікування можна порівняти

INTRODUCTION

Quality of care plays a pivotal role in achieving universal health coverage, as accessibility alone is insufficient if the care provided is of poor quality [1]. In fact, poor quality care is now recognized as a greater barrier to reducing mortality rates than inadequate access [2].

Approximately 60% of deaths due to treatable conditions stem from poor healthcare delivery, highlighting the critical impact of quality in healthcare outcomes [2]. Conversely, effective healthcare systems have the potential to prevent millions of deaths annually from conditions such as cardiovascular diseases, tuberculosis, newborn complications, and maternal mortality [2]. Beyond health outcomes, low-quality healthcare systems also incur significant economic costs, including resource wastage and catastrophic healthcare expenses. This contributes to a general dissatisfaction, with only a quarter of individuals in low- and middle-income countries perceiving their health systems as functioning well [2].

For instance, in high-income countries like the United States and Europe, the additional costs attributed to hospital stays and readmissions due to post-surgical infections amount to billions annually [3]. Similarly, antimicrobial resistance poses substantial global economic burdens, estimated to cost the US healthcare system billions of dollars annually [4]. Furthermore, unnecessary cesarean sections globally incur costs exceeding \$2.32 billion annually, far surpassing the costs of essential procedures [5].

Unfortunately, efforts to enhance population health have historically focused predominantly on expanding basic healthcare access, often overlooking the critical aspect of care quality [6]. Many strategies aimed at improving healthcare quality have centered on ensuring adequate resources such as technology, equipment, pharmaceuticals, and trained healthcare professionals [7]. However, the challenge for healthcare managers lies in identifying which quality improvement mechanisms will yield the most significant impacts on healthcare systems and when to implement them effectively [1].

The issue of insufficient efficiency among medical service providers, leading to inadequate coverage of high-quality medical care, is particularly acute in low- and middle-income countries [8]. Ukraine, classified among countries with below-average income by the Organization for Economic Cooperation and Development, faces similar challenges. The National Health Service of Ukraine, established in December 2017, serves as the central executive body responsible for implementing state policies on healthcare financial guarantees and medical care under the medical guarantee program.

While high-income countries often adhere closely to national treatment guidelines, many low- and middle-income countries lack such guidelines or struggle with their implementation. Moreover, defining what constitutes excessive care remains ambiguous, necessitating careful evaluation [6].

In the absence of clear guidance on optimizing the use of quality assurance mechanisms, commonly employed tools such as fee-for-performance, audit and feedback, and clinical protocols and guidelines

з лікуванням, зазначеним у національних рекомендаціях. Однак у багатьох країнах із низьким і середнім рівнем доходу такі рекомендації або недоступні, або погано виконуються. Навіть за наявності таких вказівок оцінка того, що є надмірним наданням допомоги, не є чіткою та потребує ретельного оцінювання [6].

За відсутності вказівок щодо того, як оптимізувати використання механізмів забезпечення якості медичної допомоги, популярні механізми, такі як оплата за виконання, аудит і зворотній зв'язок, а також клінічні протоколи та рекомендації, часто застосовуються на практиці як індивідуальні, всеохоплюючі засоби забезпечення якості. Наслідком є неефективне використання механізмів покращення якості медичної допомоги та загального стану здоров'я [1]. Цей процес потребує використання різних механізмів, таких як клінічний нагляд, команди покращення якості та інспекції установ. Акумуляована інформація має сприяти покращенню загальної якості медичної допомоги шляхом зворотного зв'язку для визначення майбутніх пріоритетів для розробки прагматичної стратегії аналізу та вимірювання якості медичної допомоги. Важливо, що цей цикл застосовується до кожного компонента, який становить систему охорони здоров'я – від вхідних ресурсів, таких як робоча сила та заклади, до наданої медичної допомоги, як-от клінічні та екстрені служби, і передбачувані користувачі, як-от громадськість і пацієнти [1].

Класична концепція якості медичної допомоги, розроблена лікарем ліванського походження та дослідником політики охорони здоров'я в Школі громадського здоров'я Мічиганського університету Аведісом Донабедіаном (Avedis Donabedian), розрізняє структуру, процес та результати [9].

Інститут медицини в США глибше розкрив концепцію та запропонував зосередити зусилля щодо покращення якості медичної допомоги навколо шести цілей:

- 1) ефективність,
- 2) результативність,
- 3) справедливість (рівний доступ для рівних потреб),
- 4) орієнтація на пацієнта,
- 5) безпека та
- 6) своєчасність [10].

Мета роботи – узагальнити сучасні відомості щодо підходів до індикативної оцінки якості медичної допомоги.

often function independently, lacking comprehensive integration. This fragmented approach results in inefficient mechanisms for enhancing medical care quality and overall health outcomes [1]. Effective management of this process necessitates employing diverse mechanisms such as clinical surveillance, quality improvement teams, and facility inspections. Aggregated data derived from these activities should inform ongoing efforts to enhance overall medical care quality by providing feedback that guides future strategic priorities in analyzing and measuring quality of care. Crucially, this iterative process is applicable across all facets of a healthcare system – from essential resources like workforce and facilities, to clinical and emergency services, and the intended beneficiaries, including the public and patients [1].

The foundational concept of medical care quality, articulated by Avedis Donabedian, a Lebanese physician and health policy researcher at the University of Michigan School of Public Health, distinguishes between structure, process, and outcomes [9].

Building upon this frame-work, the Institute of Medicine in the United States elaborated on six core goals to guide efforts in improving medical care quality:

- 1) efficiency,
- 2) effectiveness,
- 3) equity (equal access for equal needs),
- 4) patient-centeredness,
- 5) safety, and
- 6) timeliness [10].

Objective – to consolidate current knowledge on approaches to the indicative assessment of medical care quality.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>), та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), у яких висвітлювались відомості про оцінку якості медичної допомоги. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: якість медичної допомоги, вимірювання якості, індикатори якості. На другому – вивчалися резюме статей та виключалися публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

MATERIALS AND METHODS

Publications were selected based on PubMed databases (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>), and Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), which covered information on health care quality assessment. At the first stage, literature sources were searched for keywords: quality of medical care, quality measurement, quality indicators. At the second stage, summaries of articles were studied and publications that did not meet the research criteria were excluded. At the third stage, the full texts of the selected articles were studied for compliance with the criteria for inclusion in the literature list and research relevance.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Системи охорони здоров'я в країнах із низьким і середнім рівнем доходів повільно змінювали свої функції, зосереджені на інфекційних захворюваннях і здоров'ї матері та дитини, але потреби та очікування щодо охорони здоров'я змінюються [2]. Більшість урядів розвинутих країн прагнуть забезпечити своєму населенню доступну та високоякісну медичну допомогу. Розробка комплексної стратегії складна, але її реалізація може бути ще складнішою, враховуючи історичний контекст, активи та структури влади всередині країни, щоб досягти або порушити прогрес. Деяким країнам бракує спроможності здійснити необхідні зміни, оскільки влада над різними важелями широко розподілена між різними сторонами або різними рівнями системи – тому погодити та реалізувати національну стратегію можливо, але значно складніше [11].

Molloy A. та співавт. (2021 р.) [12] запропонували модель національної стратегії якості, яка включає чотири рівні:

1 – національний – формування політики, забезпечення ресурсами, інфраструктура та підзвітність громадськості;

2 – регіональний / місцевий – перетворення національної політики в місцевий контекст, макроуправління та моніторинг;

3 – інституційний – належне управління, компетентне операційне управління та постійне покращення якості;

4 – індивідуальний – це рівень зустрічі між пацієнтами та медичними працівниками, де ключові атрибути якості мають бути актуалізовані через індивідуальну поведінку.

Клінічна якість медичної допомоги пов'язана із взаємодією між постачальниками медичних послуг і пацієнтами, та способами, за допомогою яких дані системи охорони здоров'я перетворюються на результати для здоров'я. Надана допомога має бути ефективною, ґрунтуватися на доказах і не використовуватися ні недостатньо, ні надмірно. Концепція клінічної ефективності має тенденцію переключати увагу з таких факторів, як ліки та обладнання, на процес надання допомоги. Клінічні процеси безпосередньо пов'язані з поведінкою постачальників медичних послуг, і їх вимірювання може стати критичною відправною точкою в розробці методів покращення допомоги пацієнтам [6].

Сфера вимірювання якості в охороні здоров'я значно розвинулась за останні кілька десятиліть і привернула дедалі більший інтерес серед дослідників, політиків і широкої громадськості. У багатьох країнах, включаючи Австралію, Бельгію, Канаду, Італію, Мексику, Іспанію, Нідерланди та більшість скандинавських країн, якість медичної допомоги систематично звітується як частина загальних звітів про ефективність системи охорони здоров'я. Водночас посилюються міжнародні зусилля щодо порівняння якості медичної допомоги в різних країнах. Організація економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР) і Комісія ЄС розширили свої зусилля з оцінки та порівняння якості охорони здоров'я на міжнародному рівні [13].

Health systems in low- and middle-income countries have been slow to shift their functions to focus on infectious diseases and maternal and child health, but health care needs and expectations are changing [2]. Most governments of developed countries strive to provide their population with affordable and high-quality medical care. Developing a comprehensive strategy is difficult, but implementing it can be even more difficult given the historical context, assets and power structures within a country to make or break progress. Some countries lack the capacity to make the necessary changes, because power over different levers is widely distributed between different parties or different levels of the system – so agreeing and implementing a national strategy is possible, but much more difficult [11].

Molloy A. et al. (2021) [12] proposed a model of the national quality strategy, which includes 4 levels:

1 – national – policy formation, provision of resources, infrastructure and public accountability;

2 – regional / local – transformation of national policy into the local context, macro-management and monitoring;

3 – institutional – proper management, competent operational management and continuous quality improvement;

4 – individual is the level of the encounter between patients and healthcare professionals, where key attributes of quality must be actualized through individual behavior.

Clinical quality of care is related to the interactions between health care providers and patients, and the ways in which health system data are translated into health outcomes. The care provided must be effective, evidence-based, and neither underutilized nor overutilized. The concept of clinical effectiveness tends to shift the focus from factors such as drugs and equipment to the process of care. Clinical processes are directly related to the behavior of healthcare providers, and their measurement can be a critical starting point in developing methods to improve patient care [6].

The field of quality measurement in health care has developed significantly over the past few decades and has attracted increasing interest among researchers, policymakers, and the general public. In many countries, including Australia, Belgium, Canada, Italy, Mexico, Spain, the Netherlands and most of the Nordic countries, quality of care is systematically reported as part of overall health system performance reports. At the same time, international efforts to compare the quality of medical care in different countries are increasing. The Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) and the EU Commission have expanded their efforts to assess and compare the quality of health care at the international level [13].

The growing interest in quality measurement has been accompanied and supported by the growing ability to measure and analyze the quality of health care, caused, among other things, by significant changes

Зростаючий інтерес до вимірювання якості супроводжувався та підтримувався зростаючою здатністю вимірювати та аналізувати якість медичної допомоги, що викликано серед іншого, значними змінами в інформаційних технологіях, та пов'язаними з ними досягненнями в методології вимірювання. Національні політики визнають, що без вимірювання важко забезпечити високу якість надання послуг у країні, оскільки неможливо визначити хороших і поганих постачальників або хороших і поганих практиків без надійної інформації про якість медичної допомоги. Вимірювання якості медичної допомоги є важливою для низки різних зацікавлених сторін у системах охорони здоров'я [13].

Постановою Кабінету Міністрів України (КМУ) від 17 жовтня 2023 р. № 1093 було внесено зміни до Постанови Кабінету Міністрів України від 25 квітня 2018 р. № 410 з метою забезпечення здійснення моніторингу дотримання надавачами медичних послуг умов договорів про медичне обслуговування населення України. Зазначеною Постановою запроваджено поняття «ризик-орієнтований підхід», як оцінка замовником виконання надавачем медичних послуг умов договору, яка проводиться шляхом звірки повноти та достовірності інформації, що внесена у звіт про медичні послуги за договором, з інформацією, що міститься в системі, медичною документацією та іншими даними, що свідчать про надання послуг згідно з цим договором, та яка дає змогу в рамках автоматичного моніторингу оцінити наявність низького, середнього чи високого ризику (низький – від 1 до 3 порушень; середній – від 4 до 7 порушень; високий – від 8 і більше порушень) можливих порушень надавачем умов цього договору, виявлення яких є підставою для призначення здійснення фактичного моніторингу.

Метою проведення моніторингу Національною службою здоров'я України Постанова Кабінету міністрів України № 1093 визначає:

- 1) покращення діяльності надавачів медичних послуг (далі – надавач) у межах реалізації програми медичних гарантій;
- 2) підвищення ефективності використання коштів за програмою медичних гарантій;
- 3) підвищення прозорості відносин між замовником та надавачами;
- 4) виявлення, усунення та запобігання можливим порушенням умов договору;
- 5) підвищення якості, повноти та достовірності інформації в електронній системі охорони здоров'я та інформаційній системі замовника.

Поняття якості медичної допомоги еволюціонувало від поняття людської помилки та недбалості, що призвело до культури звинувачень, до загальноприйнятого розуміння того, що якість є сукупним результатом функцій системи та вимагає загальносистемної реакції [1]. Визнання багатогранного характеру якості медичної допомоги має провідне значення для розширення пріоритетних змін у сфері охорони здоров'я [6]. Обґрунтована оцінка якості має вирішальне значення для моніторингу, оцінки та покращення якості медичних послуг. Індикатори якості – це інструменти вимірювання, які використовуються

in information technology and related advances in measurement methodology. National policy makers recognize that without measurement, it is difficult to ensure high quality service delivery in a country, as it is impossible to identify good and bad providers or good and bad practitioners without reliable information about the quality of care. Measuring the quality of care is important to a number of different stakeholders in health care systems [13].

By the Cabinet of Ministers of Ukraine Resolution No. 1093 dated October 17, 2023, amendments were made to Cabinet of Ministers Resolution No. 410 dated April 25, 2018, aimed at ensuring monitoring compliance by providers of medical services with the terms of contracts for medical servicing of the population of Ukraine. The Resolution introduces the concept of «risk-based approach», which assesses the provider's fulfillment of contract terms by comparing the completeness and accuracy of information reported on medical services under the contract with data contained in the healthcare system, medical documentation, and other data indicating service provision according to the contract. This approach enables automatic monitoring to assess the presence of low, medium, or high risk (low – 1 to 3 violations; medium – 4 to 7 violations; high – 8 or more violations) of potential breaches by the provider of contract terms, identification of which warrants actual monitoring.

The objectives of conducting monitoring, as defined by Cabinet of Ministers Resolution No. 1093 and overseen by the National Health Service of Ukraine, include:

- 1) improving the performance of medical service providers within the framework of implementing the medical guarantees program;
- 2) increasing the efficiency of funds utilization under the medical guarantees program;
- 3) enhancing transparency in relations between the principal and providers;
- 4) identifying, correcting, and preventing potential breaches of contract terms;
- 5) improving the quality, completeness, and accuracy of information in the electronic healthcare system and the principal's information system.

The concept of the quality of medical care has evolved from the concept of human error and negligence, which led to a culture of blame, to the generally accepted understanding that quality is a cumulative result of system functions and requires a system-wide response [1]. Recognition of the multifaceted nature of the quality of medical care is of leading importance for the expansion of priority changes in the field of health care [6]. Sound quality assessment is crucial for monitoring, evaluating and improving the quality of health services. Quality indicators are measurement tools used to quantify efficacy, safety, and/or patient-centeredness [13, 14].

для кількісної оцінки ефективності, безпечності та/або пацієнтоорієнтованості [13, 14].

Індикатори можна класифікувати різними способами, причому найбільш часто використовуваним підходом є класифікація показників структури, процесу та результату (табл. 1) [15]. Індикатори структури зазвичай використовуються для оцінки можливостей або засобів, доступних для надання послуг, тоді як індикатори процесу оцінюють, наскільки добре надаються послуги, тому надають суттєву та важливу інформацію для покращення якості. Індикаторам результату надається ж першочергове значення, оскільки вони відображають ефект медичної допомоги [16].

Indicators can be classified in various ways, with the most commonly used approach being the classification of structure, process, and outcome indicators (table 1) [15]. Structure indicators are generally used to assess the capacity or means available to provide services, while process indicators assess how well services are provided, and therefore provide essential and important information for quality improvement. Indicators of the result are given primary importance, as they reflect the effect of medical care [16].

Таблиця 1. Приклади індикаторів якості, поділені в групи за моделлю Аведіса Донабедяна [16]
Table 1. Examples of quality indicators, divided into groups according to the model of Avedis Donabedian [16]

Індикатори структури Structure indicators	Індикатори процесу Process indicators	Індикатори результату Result indicators
1. Кількість сертифікованих лікарів Number of certified doctors	1. Середня кількість лікарняних днів для стаціонарних пацієнтів Average number of hospital days for inpatients	1. Рівень смертності для всіх стаціонарних пацієнтів Mortality rate for all inpatients
2. Співвідношення медсестер/ліжок Ratio of nurses/beds	2. Кількість хірургічних операцій The number of surgical operations	2. Рівень смертності для пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії Mortality rate for patients in the intensive care unit
3. Відсоток лікуючих лікарів, зайнятих повний робочий день Percentage of attending physicians employed full-time	3. Зайнятість ліжок для стаціонарного обслуговування Occupancy of beds for inpatient care	3. Хірургічна смертність Surgical mortality
4. Середній досвід роботи для персоналу (в роках) Average work experience for staff (in years)	4. Частота тромболітичної терапії для пацієнтів з гострим ішемічним інсультом Frequency of thrombolytic therapy for patients with acute ischemic stroke	4. Повторна госпіталізація протягом 14 днів після виписки для стаціонарних пацієнтів Re-hospitalization within 14 days after discharge for inpatients
	5. Частота коронарних втручань при гострому інфаркті міокарда Frequency of coronary interventions in acute myocardial infarction	5. Повернення у відділення інтенсивної терапії протягом 48 годин Return to the intensive care unit within 48 hours
	6. Адекватний час для профілактичних антибіотиків перед операцією Adequate time for prophylactic antibiotics before surgery	6. Повторне відвідування відділення невідкладної допомоги через 72 години після виписки Repeat visit to the emergency department 72 hours after discharge
	7. Частота госпіталізації через відділення невідкладної допомоги Frequency of hospitalization through the emergency department	7. Рівень внутрішньолікарняних інфекцій Level of nosocomial infections
	8. Частота завершення виписки Frequency of statement completion	8. Кількість повідомлень про випадки побічних реакцій на медикаменти Number of reports on cases of adverse reactions to medications
		9. Задоволеність пацієнтів Patient satisfaction

Основоположним принципом у розробці ефективних індикаторів якості можна визначити концепцію «SMART» (S – specific, M – measurable, A – achievable, R – relevant, T – time specific) [17], яка передбачає такі вимоги:

1) конкретність – вимірювання/оцінка має стосуватися конкретної цілі або етапу процесу та бути якомога вузькою. Таким чином, метрика процесу повинна прагнути охопити один крок у процесі, наприклад, проведення імунізації дитини. Вимірювання кінцевого результату зазвичай ширше, але, як пра-

The fundamental principle in the development of effective quality indicators can be defined as the «SMART» concept (S – specific, M – measurable, A – achievable, R – relevant, T – time specific) [17], which provides for the following requirements:

1) specificity – the measurement/assessment should relate to a specific goal or step in the process and be as narrow as possible. Thus, a process metric should aim to capture a single step in the process, such as administering a child's immunization. Outcome measures are usually broader, but are typically designed

вило, призначене для кількісної оцінки важливого результату догляду, наприклад, повернення до повноцінного виконання повсякденних завдань;

2) вимірність – метрика повинна мати робоче визначення, яке чітко визначає дані, які потрібно зібрати, і те, як ці дані аналізуються для створення остаточного показника. Якщо дані відсутні, цей критерій не може бути виконаний;

3) досяжність – будь-який захід повинен мати досяжний рівень ефективності. Якщо постачальники не контролюють певний процес, то для них захід і пов'язані з ним цілі ефективності можуть бути недосяжними, що призведе лише до розчарування та відчуття несправедливості;

4) релевантність – індикатори, що використовуються для покращення ефективності, мають бути актуальними для тих, хто бере участь у процесі, найчастіше для лікаря та пацієнта чи сім'ї. Якщо зацікавлені сторони вважають цей захід тривіальним, висока ймовірність того, що він буде проігнорований постачальниками та пацієнтами;

5) часоспецифічність – заходи повинні мати розумні часові обмеження. Наприклад, захід, який потребує року для збору достатньої кількості даних для аналізу, ймовірно, буде проігнорований зацікавленими сторонами, тоді як той, який можна використовувати щодня або навіть щотижня, приверне увагу, необхідну для сприяння вдосконаленню.

Незалежно від того, які індикатори були обрані, здійсненість і валідність індикаторів є найбільш фундаментальними та істотними компонентами. Крім того, валідність і надійність індикатора є двома ключовими аспектами клінічного вимірювання [16].

Операціоналізація теоретичної концепції якості шляхом її перекладу на набір індикаторів якості вимагає чіткого розуміння мети та контексту вимірювання. Показники якості повинні забезпечувати:

1) ціль щодо якості, тобто чітке формулювання наміченої мети або завдання, наприклад, стаціонарна смертність пацієнтів, госпіталізованих із пневмонією, має бути якомога нижчою;

2) концепція вимірювання, тобто визначений метод збору даних та розрахунку показника, наприклад, частки стаціонарних пацієнтів з первинним діагнозом пневмонія, які померли під час перебування в стаціонарі;

3) концепція оцінки, тобто опис того, як очікується використання показника для оцінки якості, наприклад, якщо стаціонарна смертність нижче 10%, це вважається хорошою якістю [13].

Вживання термінів «індикатор» та «показник» нерідко використовуються як синоніми, проте в контексті якості доречніше застосовувати термін «індикатор якості» для заходів, які супроводжуються оцінкою. Це пояснюється тим, що вимірювання без оцінки не можуть вказати, чи виміряні значення представляють хорошу чи погану якість медичної допомоги. Наприклад, рівень реадмісії є показником кількості повторних госпіталізацій. Однак це стає індикатором якості, якщо визначено поріг, який вказує на повторну госпіталізацію «вище за норму», що, у свою чергу, може вказувати на низьку якість медичної допомоги [13].

to quantify an important care outcome, such as returning to full performance of daily tasks;

2) measurability – a metric should have a working definition that clearly defines the data to be collected and how that data is analyzed to create the final measure. If data is missing, this criterion cannot be met;

3) reachability – any measure should have an attainable level of effectiveness. If suppliers do not control a certain process, the measure and the associated performance targets may not be achievable for them, which will only lead to frustration and a sense of injustice;

4) relevance – indicators used to improve performance should be relevant to those involved in the process, most commonly the physician and the patient or family. If the measure is seen as trivial by stakeholders, it is likely to be ignored by providers and patients;

5) time specificity – measures should have reasonable time limits. For example, a measure that takes a year to collect enough data to analyze is likely to be ignored by stakeholders, while one that can be used daily or even weekly will attract the attention needed to drive improvement.

Regardless of which indicators were chosen, the feasibility and validity of the indicators are the most fundamental and essential components. In addition, indicator validity and reliability are two key aspects of clinical measurement [16].

Operationalizing the theoretical concept of quality by translating it into a set of quality indicators requires a clear understanding of the purpose and context of measurement. Quality indicators should ensure:

1) a quality goal, that is, a clear statement of the intended goal or task, for example, the in-patient mortality of patients hospitalized with pneumonia should be as low as possible;

2) the concept of measurement, that is, a defined method of data collection and calculation of an indicator, for example, the share of hospitalized patients with a primary diagnosis of pneumonia who died during their stay in the hospital;

3) the concept of assessment, i.e. a description of how the indicator is expected to be used to assess quality, for example, if in-patient mortality is below 10%, it is considered good quality [13].

The terms «indicator» and «indicator» are often used interchangeably, but in the context of quality, it is more appropriate to use the term «quality indicator» for measures that are accompanied by evaluation. This is because measurement without evaluation cannot indicate whether the measured values represent good or bad quality of care. For example, the readmission rate is an indicator of the number of re-hospitalizations. However, it becomes a quality indicator if a threshold is defined that indicates «higher than normal» rehospitalization, which in turn may indicate poor quality of care [13].

У роботі Dudley L. та співавт. (2022 р.) [18] представлено п'ять кроків розробки індикаторів якості медичної допомоги:

1 – формулювання концептуальної основи – концептуальні рамки роз'яснюють мету та фокус індикаторів якості обслуговування, визначаючи, які концепції чи параметри якості медичної допомоги слід вимірювати та як, в принципі, їх слід вимірювати;

2 – визначення потенційних індикаторів на основі даних або клінічних рекомендацій;

3 – визначення критеріїв відбору індикаторів, що включають важливість показників, їх доказову прийнятність (на основі валідності та надійності), зручність використання, доцільність вимірювання та наявність будь-яких конкуруючих показників;

4 – консенсус експертів і консультації із зацікавленими сторонами;

5 – тестування та впровадження включає пілотні дослідження в умовах, де будуть використовуватися показники якості.

Враховуючи складність надання медичної допомоги та широкий спектр відповідних аспектів якості, багато систем вимірювання якості формують велику кількість індикаторів якості, однак це може ускладнити вибір пацієнтів, які найкраще відповідають їхнім потребам, а особам, які розробляють політику, важко знати, чи покращується загальна якість надання медичних послуг [13]. У відповідь на ці проблеми багато ініціатив з вимірювання якості розробили методи об'єднання різних показників у так звані «інтегральні індикатори якості» (ІІЯ) [19]. ІІЯ узагальнюють інформацію з потенційно широкого діапазону індивідуальних індикаторів, забезпечуючи таким чином комплексну оцінку якості. Зведені показники можуть служити багатьом цілям: пацієнти можуть обирати постачальників на основі зведених балів, керівники лікарень можуть використовувати зведені показники для порівняння своїх лікарень з іншими, політики можуть використовувати зведені показники для оцінки прогресу з часом, а дослідники можуть використовувати зведені показники для подальшого аналізу, наприклад, для виявлення факторів, пов'язаних з високою якістю медичної допомоги [13].

Основні недоліки ІІЯ включають те, що існують різні підходи до агрегування окремих індикаторів у зведені індикатори та те, що методологічний вибір, зроблений під час побудови індикатора, впливатиме на вимірю продуктивність. Крім того, зведені показники можуть призвести до спрощених висновків і замаскувати серйозні недоліки в деяких параметрах. Тому важливо, щоб розробка індикатора була прозорою, а методологічний вибір і обґрунтування були чітко пояснені для полегшення розуміння. Крім того, різні варіанти забезпечуватимуть різні стимули для вдосконалення, і це потрібно враховувати під час розробки ІІЯ [13].

Якість можна концептуалізувати як невід'ємну або приховану характеристику організації, яка відображається в конкретних показниках якості. Shwartz M. та співавт. [19] виокремили та охарактеризували два альтернативних способи концептуалізації ІІЯ – рефлексивний та формальний. Подібно до учня, який добре володіє математикою (основна характеристика людини) і добре складає тести з математики, організація, яка надає високоякісну допомогу, також

In the work of Dudley L. et al. (2022) [18] presents 5 steps in the development of indicators of the quality of medical care:

1 – formulation of the conceptual framework – the conceptual framework clarifies the purpose and focus of service quality indicators, determining which concepts or parameters of the quality of medical care should be measured and how, in principle, they should be measured;

2 – determination of potential indicators based on data or clinical recommendations;

3 – determination of criteria for selecting indicators, including the importance of indicators, their evidentiary acceptability (based on validity and reliability), ease of use, feasibility of measurement, and the presence of any competing indicators;

4 – expert consensus and consultations with interested parties;

5 – testing and implementation includes pilot studies in conditions where quality indicators will be used.

Given the complexity of care delivery and the wide range of relevant aspects of quality, many quality measurement systems produce a large number of quality indicators, but this can make it difficult to select patients who best meet their needs, and it is difficult for policymakers to know whether the overall quality of care is improving of medical services [13]. In response to these problems, many quality measurement initiatives have developed methods for combining various indicators into so-called «integral quality indicators» (QIs) [19]. R&I summarize information from a potentially wide range of individual indicators, thus providing a comprehensive assessment of quality. Composite scores can serve many purposes: patients can choose providers based on composite scores, hospital managers can use composite scores to compare their hospitals with others, policy makers can use composite scores to measure progress over time, and researchers can use composite scores for further analysis. for example, to identify factors associated with high quality medical care [13].

The main weaknesses of R&D include that there are different approaches to aggregating individual indicators into composite indicators and that methodological choices made during indicator construction will affect the performance measured. In addition, aggregate indicators can lead to simplified conclusions and mask serious deficiencies in some parameters. It is therefore important that indicator development is transparent and that methodological choices and rationales are clearly explained to facilitate understanding. In addition, different options will provide different incentives for improvement, and this needs to be taken into account when designing the M&I [13].

Quality can be conceptualized as an inherent or hidden characteristic of an organization that is reflected in specific quality indicators. Shwartz M. et al. [19] singled out and characterized two alternative ways of conceptualizing EI – reflective and formal. Like a student who is good at math (a basic human characteristic) and does well on math tests, an organization that provides high-quality care also does well on empirical measures of quality. In this sense, quality is a reflective construct. In the case of the formal conceptualization of EI,

добре справляється з емпіричними показниками якості. У такому розумінні якість є рефлексивною конструкцією. У випадку формальної коцептуалізації ліЯ конструкт не існує незалежно від емпіричних вимірювань, і значення конструкту зміниться, якщо відбудуться будь-які зміни в показниках, пов'язаних з конструктом. Оскільки набори показників якості зазвичай не сильно корелюють, особливо коли показники вибираються з різних галузей, наприклад, процесів, результатів, задоволеності пацієнтів, ефективності; формуючі конструкції використовуються набагато ширше для комплексних вимірювань, ніж рефлексивні конструкції [19].

На сьогодні підходи до розрахунку ліЯ здебільшого відрізняються за принципом комбінування окремих показників та за значенням вагових коефіцієнтів. У табл. 2 наведені найпоширеніші приклади методів оцінки індикаторів якості.

the construct does not exist independently of empirical measurement, and the value of the construct will change if any changes in the measures associated with the construct occur. Because sets of quality indicators are usually not highly correlated, especially when indicators are drawn from different domains, eg processes, outcomes, patient satisfaction, efficiency; formative structures are used much more widely for complex measurements than reflective structures [19].

Today, the approaches to the calculation of liY mostly differ according to the principle of combining individual indicators and the value of the weighting coefficients. In the table 2 shows the most common examples of quality indicator assessment methods.

Таблиця 2. Характеристика методології оцінки індикаторів якості медичної допомоги [18]
Table 2. Characteristics of the methodology for evaluating indicators of the quality of medical care [18]

Методологічний підхід Methodological approach	Характеристика Characteristic
Відсоткова частка (оцінка можливостей) Percentage share (capability assessment)	Розраховується як загальна кількість процесів, наданих усім пацієнтам, поділена на загальну кількість відповідних процесів. Calculated as the total number of processes provided to all patients divided by the total number of eligible processes.
Середнє значення на пацієнта (оцінка можливостей) Average value per patient (capacity score)	Розраховуються для кожного пацієнта як кількість наданих процесів медичної допомоги поділена на кількість можливих процесів медичної допомоги для конкретного пацієнта. Calculated for each patient as the number of provided medical care processes divided by the number of possible medical care processes for a particular patient.
Середній показник Average indicator	Для кожного індикатора розраховується відсоток виконання цього індикатора, а потім усереднюється за всіма індикаторами (еквівалентно використанню рівних вагових коефіцієнтів). For each indicator, the percentage of implementation of that indicator is calculated and then averaged across all indicators (equivalent to using equal weighting factors).
«Все або нічого» «All or nothing»	Розраховується на рівні пацієнта – кожен пацієнт отримує «1» (якщо 100% необхідних процесів медичної допомоги виконано) або «0» (якщо принаймні 1 із процесів допомоги не виконано (< 100%)). Припускають, що кожен компонент процесу є однаково важливим. Calculated at the patient level – each patient receives a «1» (if 100% of the required care processes are completed) or «0» (if at least 1 of the care processes is not completed (< 100%)). It is assumed that each component of the process is equally important.
Пороговий показник (модифікація методу «Все або нічого») Threshold indicator (modification of the «All or nothing» method)	Цей підхід подібний до оцінювання за принципом «Все або нічого», але з використанням нижчого порогу (70% та ін.). This approach is similar to All or Nothing scoring, but using a lower threshold (70%, etc.).

Індикатори «Все або нічого»

Для ілюстрації розглянемо певний медичний стан, для якого існує 4 доказових процеси, пов'язаних з високоякісним лікуванням. Замість того, щоб використовувати як міру ефективності частку осіб, які підходять для кожного вимірювання процесу і які отримують втручання, можна взяти точку зору пацієнтів і запитати: «Яка частка пацієнтів отримала всі 4 втручання, на які вони мали право?» [19–21]. Наприклад, при розробці комплексного показника ефективності аортокоронарного шунтування робоча група з управління якістю Товариства торакальних хірургів використала підхід «усе або нічого» для розрахунку зведеного показника з 4 показників періопераційного догляду [22]. Штат Міннесота використовує комплексні показники «все або нічого» для пацієнтів клінік,

All or nothing indicators

To illustrate, consider a particular medical condition for which there are 4 evidence-based processes associated with high-quality care. Rather than using the proportion of individuals eligible for each process measure who receive an intervention as a measure of effectiveness, one can take the patient perspective and ask, «What proportion of patients received all 4 interventions for which they were eligible?» [19–21]. For example, when developing a comprehensive index of coronary artery bypass graft performance, the Quality Management Working Group of the Society of Thoracic Surgeons used an all-or-nothing approach to calculate a composite index of 4 indicators of perioperative care [22]. The state of Minnesota uses all-or-nothing composite scores for clinics that require

які потребують певних типів догляду: лікування хворих на діабет (5 компонентів), судинну патологію (4 компоненти), астму (3 компоненти), серцеву недостатність (3 компоненти), пневмонію (2 компоненти) [23].

Потрібно відрізнити визначення поняття «все або нічого» від більш загального терміну «пакет». У той час як перший термін зосереджується на конкретному процесі заходів з догляду за пацієнтом, останній є групою «найкращих практик», які індивідуально покращують лікування, але коли застосовуються разом, призводять до значно більшого покращення [24].

У той же час підхід «Все або нічого» має власні обмеження щодо застосування. Kolfshoten N.E. та співавт. [25] описали так званий «Результат підручника»: коли пацієнт має ідеальні результати після резекції шлунка то виставляється оцінка «1», якщо має будь-які ускладнення (тривале перебування в лікарні, хірургічне ускладнення, повторна госпіталізація, смерть тощо) то виставляється оцінка «0». В наведеному прикладі, очевидно невинуватно надавати однакового значення тривалому перебуванню в лікарні та смерті. Натомість підхід має відображати відносну важливість кожного результату, наприклад, ранжуючи різні можливі результати з точки зору ступеня потенційної клінічної шкоди або переваг пацієнта [26].

Найважливішою складовою успішного створення високоточного та статистично прийнятного ІІҮ виступає унормування окремих індикативних показників, які входять до його складу шляхом застосування вагових коефіцієнтів. На сьогодні існує низка підходів до визначення вагових коефіцієнтів окремим індикаторам перед об'єднанням їх у інтегральні (табл. 3).

certain types of care: diabetes (5 components), vascular pathology (4 components), asthma (3 components), heart failure (3 components), pneumonia (2 components) [23].

It is necessary to distinguish the definition of the concept «all or nothing» from the more general term «package». While the former term focuses on a specific process of patient care interventions, the latter is a group of «best practices» that individually improve care, but when applied together lead to significantly greater improvement [24].

At the same time, the all-or-nothing approach has its own application limitations. Kolfshoten N.E. et al. [25] described the so-called «Textbook Score»: when a patient has perfect results after gastric resection, a score of «1» is given, if there are any complications (long hospital stay, surgical complication, re-hospitalization, death, etc.) then a score is given «0». In the given example, it is obviously unjustified to give the same importance to a long hospital stay and death. Instead, the approach should reflect the relative importance of each outcome, for example by ranking different possible outcomes in terms of the degree of potential clinical harm or patient benefit [26].

The most important component of the successful creation of a highly accurate and statistically acceptable ІІҮ is the normalization of individual indicative indicators that are part of it by applying weighting factors. Today, there are a number of approaches to determining weighting factors for individual indicators before combining them into integral ones (Table 3).

Таблиця 3. Характеристика методології визначення вагових коефіцієнтів індикативних показників [18]
Table 3. Characteristics of the methodology for determining the weighting coefficients of indicative indicators [18]

Методологічний підхід Methodological approach	Характеристика Characteristic
Рівнозначні вагові коефіцієнти Equivalent weighting factors	Всі показники отримують однакову вагу (однакові вагові коефіцієнти). Такий підхід загалом свідчить про те, що всі показники однаково важливі у складі інтегрального показника. All indicators receive the same weight (the same weighting coefficients). This approach generally indicates that all indicators are equally important as part of an integral indicator.
Експертні вагові коефіцієнти Expert weighting factors	Група експертів призначає вагові коефіцієнти окремим індикаторам залежно від критеріїв групи, таких як важливість індикаторів, вплив, оцінка доказів, здійсненність і надійність. The panel of experts assigns weights to individual indicators based on the panel's criteria, such as indicator importance, impact, evidence assessment, feasibility, and reliability.
Регресійні вагові коефіцієнти Regression weights	Кожен індикатор зважений відповідно до ступеня його зв'язку з результатом, наприклад, 30-денна смертність. Використовуючи вагові коефіцієнти регресії, показник із найсильнішим зв'язком із результатом отримує найвищу вагу. Цей підхід може бути кращим, якщо існує кінцева точка золотого стандарту. Each indicator is weighted according to its degree of association with an outcome, such as 30-day mortality. Using regression weights, the indicator with the strongest association with the outcome receives the highest weight. This approach may be preferable if there is a gold standard endpoint.
Вагові коефіцієнти на основі аналізу основних компонентів Weighting factors based on principal component analysis	Ваги на основі аналізу основних компонентів можуть бути кращими, якщо окремі показники сильно корелюють. У цьому підході корельовані показники групуються, оскільки вони можуть мати спільні основні характеристики. У цьому підході кожен показник зважується відповідно до його пропорційного факторного навантаження. Це не слід плутати з методами, у яких факторний аналіз використовується лише як частина процесу вибору окремих показників. Weights based on principal component analysis may be better if individual measures are highly correlated. In this approach, correlated measures are grouped because they may share basic characteristics. In this approach, each indicator is weighted according to its proportional factor loading. This should not be confused with methods in which factor analysis is used only as part of the process of selecting individual indicators.

З метою ілюстрації різних підходів до застосування вагових коефіцієнтів при створенні інтегральних показників розглянемо приклад трьох несприятливих подій (табл. 4).

In order to illustrate different approaches to the application of weighting factors when creating integral indicators, consider the example of three adverse events (Table 4).

Таблиця 4. Вплив різних систем зважування на інтегральний індикатор при зниженні частоти подій (модифіковано за [19])
Table 4. The influence of different weighting systems on the integral indicator when reducing the frequency of events (modified according to [19])

	Несприятлива подія типу «А» Adverse event of type «A»	Несприятлива подія типу «В» Adverse event of type «B»	Несприятлива подія типу «С» Adverse event of type «C»	Сума Sum
Кількість несприятливих подій (чисельник) Nmer of adverse events (numerator)	15	25	35	75
Загальна кількість хворих (знаменник) Total number of patients (denominator)	30	70	50	150
Ваговий коефіцієнт на основі чисельника Weighting factor based on the numerator	$15/75 = 0,200$	$25/75 = 0,333$	$35/75 = 0,467$	
Ваговий коефіцієнт на основі знаменника Weighting factor based on the denominator	$30/150 = 0,200$	$70/150 = 0,467$	$50/150 = 0,500$	
Оцінка події Evaluation of the event	$15/30 = 0,500$	$25/70 = 0,357$	$35/50 = 0,700$	
Індикатор подій за рівнозначним ваговим коефіцієнтом (0,33) Event indicator by equivalent weight factor (0.33)	$0,33 \times (15/30) = 0,167$	$0,33 \times (25/70) = 0,119$	$0,33 \times (35/50) = 0,233$	Інтегральний індикатор подій = 0,519 Integral event indicator = 0.519
Зменшуємо кількість подій типу «А» на 10 We reduce the number of events of type «A» by 10	$0,33 \times (5/30) = 0,055$	$0,33 \times (25/70) = 0,119$	$0,33 \times (35/50) = 0,233$	0,407
Зменшуємо кількість подій типу «В» на 10 We reduce the number of type «B» events by 10	$0,33 \times (15/30) = 0,167$	$0,33 \times (17/70) = 0,080$	$0,33 \times (35/50) = 0,233$	0,480
Зменшуємо кількість подій типу «С» на 10 We reduce the number of events of type «C» by 10	$0,33 \times (15/30) = 0,167$	$0,33 \times (25/70) = 0,119$	$0,33 \times (25/50) = 0,165$	0,451
Індикатор подій на основі чисельника (на основі кількості несприятливих подій) A numerator-based event indicator (based on the number of adverse events)	$(15/75) \times (15/30) = 0,100$	$(25/75) \times (25/70) = 0,119$	$(35/75) \times (35/50) = 0,326$	Інтегральний індикатор подій = 0,546 Integral event indicator = 0.546
Зменшуємо кількість подій типу «А» на 10 (сума подій: 75–10=65) We reduce the number of events of type «A» by 10 (sum of events: 75–10=65)	$(5/65) \times (5/30) = 0,013$	$(25/65) \times (25/70) = 0,137$	$(35/65) \times (35/50) = 0,377$	0,527
Зменшуємо кількість подій типу «В» на 10 We reduce the number of type «B» events by 10	$(15/65) \times (15/30) = 0,115$	$(15/65) \times (15/70) = 0,049$	$(35/65) \times (35/50) = 0,377$	0,541

Продовження таблиці 4
Continuation of Table 4

	Несприятлива подія типу «А» Adverse event of type «A»	Несприятлива подія типу «В» Adverse event of type «B»	Несприятлива подія типу «С» Adverse event of type «C»	Сума Sum
Зменшуємо кількість подій типу «С» на 10 We reduce the number of events of type «C» by 10	$(15/65) \times (15/30) = 0,115$	$(25/65) \times (25/70) = 0,137$	$(25/65) \times (25/50) = 0,192$	0,444
Індикатор подій на основі знаменника (на основі загальної кількості хворих) Indicator of events based on the denominator (based on the total number of patients)	$(30/150) \times (15/30) = 0,100$	$(70/150) \times (25/70) = 0,166$	$(50/150) \times (35/50) = 0,233$	Інтегральний індикатор подій = 0,499 Integral event indicator = 0.499
Зменшуємо кількість подій типу «А» на 10 Indicator of events based on the denominator (based on the total number of patients)	$(30/150) \times (5/30) = 0,033$	$(70/150) \times (25/70) = 0,166$	$(50/150) \times (35/50) = 0,233$	0,432
Зменшуємо кількість подій типу «В» на 10 We reduce the number of type «B» events by 10	$(30/150) \times (15/30) = 0,100$	$(70/150) \times (15/70) = 0,099$	$(50/150) \times (35/50) = 0,233$	0,432
Зменшуємо кількість подій типу «С» на 10 We reduce the number of events of type «C» by 10	$(30/150) \times (15/30) = 0,100$	$(70/150) \times (25/70) = 0,166$	$(50/150) \times (25/50) = 0,166$	0,432

Рівнозначні вагові коефіцієнти

Рівнозначні вагові коефіцієнти призначають вагу в одну третину кожному з трьох типів несприятливих подій (0,33), що призводить до отримання значення інтегрального індикатора подій, що дорівнює 0,519. Такий підхід має сильну інтуїтивну привабливість, коли немає підстав для розрізнення різниці в серйозності впливу на пацієнтів від 3 типів несприятливих подій [19].

Розглядаючи наслідки впливу на частоту і, відповідно, кількість несприятливих подій кожного типу, було продемонстровано, що рівнозначне зменшення кожного типу несприятливих подій на 10 подій призводить до отримання різних значень інтегрального індикатора подій, відповідно – 0,407; 0,480 та 0,451 (див. табл. 4). Таким чином, використання рівнозначних вагових коефіцієнтів (0,33) створює стимул зосередитися на подіях типу «А» (інтегральний індикатор подій = 0,407), оскільки це призведе до найбільшого зниження інтегрального індикатора подій.

Припустимо, що досягнення зменшення на 1 несприятливу подію для кожного з трьох типів несприятливих подій має однакову вартість. Це дозволяє зробити висновок, що використання рівнозначних вагових коефіцієнтів створює неоднакові стимули для зменшення окремих індикаторів. Цей приклад демонструє, як можна ввести в оману, якщо вагові коефіцієнти використовуються як основа для встановлення пріоритетів втручання, а не вплив на інтегральний індикатор [19].

Equivalent weighting factors

Equal weighting coefficients assign a weight of one-third to each of the three types of adverse events (0.33), resulting in an integrated event indicator value of 0.519. This approach has strong intuitive appeal when there is no reason to distinguish between differences in the severity of patient exposure to the 3 types of adverse events [19].

Considering the consequences of the impact on the frequency and, accordingly, the number of adverse events of each type, it was demonstrated that an equal reduction of each type of adverse event by 10 events leads to different values of the integral indicator of events, respectively – 0.407; 0.480 and 0.451 (see Table 4). Thus, the use of equal weights (0.33) creates an incentive to focus on type A events (integrated event indicator = 0.407), as this will lead to the largest reduction in the integrated event indicator.

Assume that achieving a reduction of 1 adverse event for each of the three types of adverse events has the same cost. This allows us to conclude that the use of equal weighting factors creates unequal incentives to reduce individual indicators. This example demonstrates how it can be misleading if weighting factors are used as a basis for prioritizing interventions rather than the impact on an integrated indicator [19].

Вагові коефіцієнти на основі чисельника

Індикатор на основі чисельника розраховується як кількість пацієнтів, які зазнали кожного типу несприятливої події («А» або «В» або «С»), поділена на суму кількості людей, які зазнали кожної з несприятливих подій («А» + «В» + «С»). У наведеному в табл. 4 прикладі інтегральний індикатор на основі чисельника становить 0,546. На відміну від визначення інтегрального індикатора з використанням рівнозначних вагових коефіцієнтів розрахунок інтегрального індикатора на основі чисельника здатен призвести до неінтуїтивних дій – так на тлі зниження кількості несприятливих подій типу «В» на 10 подій (15 подій замість 25 подій) сумарний індикатор залишився практично незмінним (зменшився менше ніж на 1%) та становив відповідно 0,541, хоча кількість подій типу «В» знизилась на 40% (15 подій замість 25 подій). Наведене вище ілюструє як вагові коефіцієнти, засновані на чисельнику, можуть стримувати стимули зосереджуватися на менш поширених типах подій [19]. В той же час вагові коефіцієнти, засновані на чисельнику, корисні для створення сильних стимулів зосередитися на показниках високої поширеності [14].

Вагові коефіцієнти на основі знаменника

Індикатор на основі знаменника ще називають індикатором можливостей, оскільки обчислюється як кількість хворих, які відповідають критеріям для кожного типу несприятливої події (тобто кількість можливостей для несприятливої події), поділена на суму пацієнтів, які відповідають критеріям для кожного типу несприятливої події. У наведеному вище прикладі (див. табл. 4) індикатор на основі знаменника становить 0,499. Інтегральний індикатор на основі індикаторів на основі знаменника можна розрахувати не лише за наведеним у табл. 4 варіантом, а й у спрощеному вигляді – як суму кількості несприятливих подій за різними типами, поділену на суму, що відповідає критеріям для кожного типу побічної події (на загальну кількість пацієнтів, яка у наведеному прикладі дорівнює 150), тобто суму – $(30/150) \times (15/30) + (70/150) \times (25/70) + (50/150) \times (35/50)$ можна спростити як –

$$(15+25+35)/150 = 0,500$$

(у табличному розрахунку – 0,499).

Таким чином, зменшення кожного типу несприятливих подій на 10 має точно такий самий вплив на зведений показник. Вагові коефіцієнти на основі можливостей створюють однаковий стимул зосередитися на кожному типі несприятливої події. Крім того, вагові коефіцієнти на основі можливостей враховують відмінності в типах пацієнтів, за якими може надавати допомогу постачальник, тією мірою, як ці відмінності відображені в кількості людей, які мають право на кожен показник [19]. З даними Кара Р. та співавт. (2022 р.) [14] індикатори можливостей є одними з найбільш використовуваних методів оцінки.

Barclay M. та співавт. (2019 р.) [26] звертають увагу, що багато інтегральних індикаторів застосовують правила класифікації на основі порогових значень для стандартизації різнорідних індивідуальних показників в узгодженому масштабі. Міри, які природно безперервні, відображаються на категоріальні діапазони перед об'єднанням у загальний композит.

Weighting factors based on the numerator

The numerator-based indicator is calculated as the number of patients who experienced each type of adverse event («А» or «В» or «С») divided by the sum of the number of people who experienced each of the adverse events («А» + «В» + «С»). In example in the table 4, the integral indicator based on the numerator is 0.546. In contrast to the definition of the integral indicator using equal weighting factors, the calculation of the integral indicator based on the numerator can lead to counterintuitive actions – for example, against the background of a decrease in the number of adverse events of type «В» by 10 events (15 events instead of 25 events), the total indicator remained practically unchanged (decreased by less than 1%) and was 0.541, respectively, although the number of type «В» events decreased by 40% (15 events instead of 25 events). The above illustrates how numerator-based weights can discourage incentives to focus on less common types of events [19]. At the same time, numerator-based weights are useful for creating strong incentives to focus on high-prevalence indicators [14].

Weighting factors based on the denominator

The denominator-based indicator is also called the opportunity indicator because it is calculated as the number of patients who meet the criteria for each type of adverse event (ie, the number of opportunities for an adverse event) divided by the sum of patients who meet the criteria for each type of adverse event. In the above example (see Table 4), the indicator based on the denominator is 0.499. The integral indicator based on indicators based on the denominator can be calculated not only according to the table. 4 variant, but also in a simplified form – as the sum of the number of adverse events of different types, divided by the amount that meets the criteria for each type of adverse event (for the total number of patients, which in the given example is equal to 150), i.e. the sum – $(30/150) \times (15/30) + (70/150) \times (25/70) + (50/150) \times (35/50)$ can be simplified as –

$$(15+25+35)/150 = 0.500$$

(in the table calculation – 0.499).

Thus, reducing each type of adverse event by 10 has exactly the same effect on the composite score. Capability-based weights create an equal incentive to focus on each type of adverse event. In addition, capacity-based weights account for differences in the types of patients a provider can serve, to the extent that these differences are reflected in the number of people eligible for each measure [19]. With the data of Kara P. et al. (2022) [14] capability indicators are one of the most widely used evaluation methods.

Barclay M. et al. (2019) [26] point out that many integral indicators apply classification rules based on threshold values to standardize disparate individual indicators on a consistent scale. Measures that are naturally continuous are mapped onto categorical ranges before being aggregated into an overall composite. For example, when determining the integral indicator of the quality of medical care for patients with acute cerebrovascular accident, all individual indicators

Наприклад при визначенні інтегрального індикатора якості медичної допомоги хворим на гостре порушення мозкового кровообігу усі окремі індикатори відображаються за шкалою від 0 до 100. Безперервний показник «середній час між запуском годинника та тромболізом» зіставляється з оцінкою 100, якщо < 30 хв.; оцінкою 90, якщо між 30 та 40 хв тощо [26, 27]. Цей підхід порушує загальний статистичний принцип, згідно з яким така категоризація зменшує статистичну потужність і потенційно приховує важливі відмінності [26, 28]. Лікарні з середнім часом до тромболізу 29:59 розглядатимуться як такі, що мають суттєво відмінну продуктивність від лікарень із середнім часом 30:01. Ці відмінності навряд чи відповідають дійсності. Порогові значення, які використовуються для розподілу продуктивності, як правило, є довільними, але конкретний вибір порогового значення може мати серйозний вплив на оцінки ефективності організації [26, 29].

Використання правил прийняття рішень на межі обриву є особливо невдалим, враховуючи, що інші способи стандартизації вимірювань без тих самих обмежень легко доступні [26, 30], включаючи просте застосування лінійної інтерполяції між точками відсічення, наприклад:

Медіана 30 хвилин або менше отримує 100 балів.

Медіана 40 хвилин точно отримує 90 балів.

Медіана 37 хв отримує оцінку

$$100 - (100 - 90) \times ((37 - 30) / (40 - 30)) = 93.$$

are displayed on a scale from 0 to 100. The continuous indicator «average time between starting the clock and thrombolysis» is compared with a score of 100 if < 30 min.; a score of 90 if between 30 and 40 minutes, etc. [26, 27]. This approach violates the general statistical principle that such categorization reduces statistical power and potentially obscures important differences [26, 28]. Hospitals with a mean time to thrombolysis of 29:59 would be considered to have significantly different performance than hospitals with a mean time of 30:01. These differences hardly correspond to reality. Thresholds used for performance distributions are generally arbitrary, but the specific choice of the threshold can have a major impact on the evaluations of organizational performance [26, 29].

The use of cutoff decision rules is particularly unfortunate given that other ways of standardizing measurements without the same limitations are readily available [26, 30], including the simple application of linear interpolation between cutoff points, for example:

A median of 30 minutes or less gets 100 points.

A median of 40 minutes exactly gets 90 points.

The median of 37 min gets a score of

$$100 - (100 - 90) \times ((37 - 30) / (40 - 30)) = 93.$$

ВИСНОВКИ

Інтегральні індикатори якості спрямовані на зведення окремих показників якості до єдиного підсумкового індикатора. Ключове припущення, яке лежить в основі використання інтегральних індикаторів, полягає в тому, що складові частини разом дають справедливе резюме цілого.

CONCLUSIONS

Integral quality indicators are aimed at reducing individual quality indicators to a single final indicator. A key assumption underlying the use of integral indicators is that the component parts together provide a fair summary of the whole.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Tello J.E., Barbazza E., Waddell K. Review of 128 quality of care mechanisms: A framework and mapping for health system stewards. *Health Policy*. 2020. Vol. 124(1). P. 12–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2019.11.006>
2. Kruk M.E., Gage A.D., Arsenault C., Jordan K., Leslie H.H., Roder-DeWan S. High-quality health systems in the Sustainable Development Goals era: time for a revolution. *The Lancet. Global health*. 2018. Vol. 6(11). P. e1196–e1252. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30386-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30386-3)
3. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. Geneva: World Health Organization; 2018. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550475>
4. World Health Organization. Antimicrobial resistance global report on surveillance. Geneva, Switzerland, 2014. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/112642>
5. Gibbons L., Belizán J.M., Lauer J.A., Betrán A.P., Meriardi M., Althabe F. The global numbers and costs of additionally needed and unnecessary caesarean sections performed per year: overuse as a barrier to universal coverage. Geneva, Switzerland, 2010. URL: <http://www.who.int/healthsystems/topics/financing/healthreport/30C-sectioncosts.pdf>
6. Hanefeld J., Powell-Jackson T., Balabanova D. Understanding and measuring quality of care: dealing with complexity. *Bulletin of the World Health Organization*. 2017. Vol. 95(5). P. 368–374. DOI: <https://doi.org/10.2471/BLT.16.179309>

REFERENCES

1. Tello JE, Barbazza E, Waddell K. Review of 128 quality of care mechanisms: A framework and mapping for health system stewards. *Health Policy*. 2020;124(1):12–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2019.11.006>
2. Kruk ME, Gage AD, Arsenault C, Jordan K, Leslie HH, Roder-DeWan S. High-quality health systems in the Sustainable Development Goals era: time for a revolution. *The Lancet. Global health*. 2018;6(11):e1196–252. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30386-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30386-3)
3. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. Geneva: World Health Organization; 2018. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550475>
4. World Health Organization. Antimicrobial resistance global report on surveillance. Geneva, Switzerland, 2014. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/112642>
5. Gibbons L, Belizán JM, Lauer JA, Betrán AP, Meriardi M, Althabe F. The global numbers and costs of additionally needed and unnecessary caesarean sections performed per year: overuse as a barrier to universal coverage. Geneva, Switzerland, 2010. URL: <http://www.who.int/healthsystems/topics/financing/healthreport/30C-sectioncosts.pdf>
6. Hanefeld J, Powell-Jackson T, Balabanova D. Understanding and measuring quality of care: dealing with complexity. *Bulletin of the World Health Organization*. 2017;95(5):368–74. DOI: <https://doi.org/10.2471/BLT.16.179309>

7. Bhutta Z.A., Ahmed T., Black R.E., Cousens S., Dewey K., Giugliani E. Maternal and Child Undernutrition Study Group. What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival. *Lancet*. 2008. Vol. 371(9610). P. 417–440. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61693-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61693-6)
8. Rowe A.K., Rowe S.Y., Peters D.H., Holloway K.A., Chalker J., Ross-Degnan D. Effectiveness of strategies to improve health-care provider practices in low-income and middle-income countries: a systematic review. *The Lancet. Global health*. 2018. Vol. 6(11). e1163–e1175. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30398-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30398-X)
9. Donabedian A. Explorations in quality assessment and monitoring. the definition of quality and approaches to its assessment. Chicago: Health Administration Press; 1980.
10. Institute of Medicine (IOM) Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. *London: IOM*; 2001. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/152715440100200312>
11. Dixon J. Improving the quality of care in health systems: towards better strategies. *Israel journal of health policy research*. 2021. Vol. 10(1). 15 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13584-021-00448-y>
12. Molloy A., Martin S., Gardner T., Leatherman S. A Clear Road Ahead. *The Health Foundation*, 2016. URL: <https://www.health.org.uk/publications/a-clear-road-ahead>.
13. Busse R., Klazinga N., Panteli D., Quentin W. Improving healthcare quality in Europe: Characteristics, effectiveness and implementation of different strategies. *Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies*; 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549276/>
14. Kara P., Valentin J.B., Mainz J., Johnsen S.P. Composite measures of quality of health care: Evidence mapping of methodology and reporting. *PLoS One*. 2022. Vol. 17(5). e0268320 p. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268320>
15. Mainz J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. *International journal for quality in health care*. 2003. Vol. 15(6). P. 523–530. DOI: <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzg081>
16. Hung K.Y., Jerng J.S. Time to have a paradigm shift in health care quality measurement. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014. Vol. 113(10). P. 673–679. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2014.06.003>
17. Lighter D.E. How (and why) do quality improvement professionals measure performance? *International journal of pediatrics & adolescent medicine*. 2015. Vol. 2(1). P. 7–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2015.03.003>
18. Dudley L., Mamdoo P., Naidoo S., Muzigaba M. Towards a harmonised framework for developing quality of care indicators for global health: a scoping review of existing conceptual and methodological practices. *BMJ health & care informatics*. 2022. Vol. 29(1). e100469 p. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjhci-2021-100469>
19. Shwartz M., Restuccia J.D., Rosen A.K. Composite Measures of Health Care Provider Performance: A Description of Approaches. *The Milbank quarterly*. 2015. Vol. 93(4). P. 788–825. DOI: <https://doi.org/10.1111/1468-0009.12165>
20. Peterson E.D., DeLong E.R., Masoudi F.A., O'Brien S.M., Peterson P.N., Rumsfeld J.S., Shahian D.M., Shaw R.E. ACCF/AHA 2010 Position Statement on Composite Measures for Healthcare Performance Assessment: a report of American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop a Position Statement on Composite Measures). *Journal of the American College of Cardiology*. 2010. Vol. 55(16). P. 1755–1766. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.016>
21. Nolan T., Berwick D.M. All-or-none measurement raises the bar on performance. *JAMA*. 2006. Vol. 295(10). P. 1168–1170. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.295.10.1168>
22. O'Brien S.M., Shahian D.M., DeLong E.R., Normand S.L., Edwards F.H., Ferraris V.A. Quality measurement in adult cardiac surgery: part 2—Statistical considerations in composite measure scoring and provider rating. *The Annals of thoracic surgery*. 2007. Vol. 83(4). P. S13–S26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.01.055>
23. Minnesota Department of Human Services. Health Care Delivery System (HCDS) quality measurement. 2012. URL: http://www.dhs.state.mn.us/main/groups/business_partners/documents/pub/dhs16_177107.pdf. Accessed April 10, 2015.
24. Institute for Healthcare Improvement. Implement the IHI Central Line Bundle. Undated. URL: <http://www.ihl.org/resources/Pages/Changes/ImplementtheCentralLineBundle.aspx>
25. Kolfschoten N.E., Kievit J., Gooker G.A., van Leersum N.J., Snijders H.S., Eddes E.H. Focusing on desired outcomes of care after colon cancer resections; hospital variations in 'textbook outcome'. *European journal of surgical oncology*. 2013. Vol. 39(2). P. 156–163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.10.007>
26. Barclay M., Dixon-Woods M., Lyratzopoulos G. The problem with composite indicators. *BMJ quality & safety*. 2019. Vol. 28(4). P. 338–344. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2018-007798>
7. Bhutta ZA, Ahmed T, Black RE, Cousens S, Dewey K, Giugliani E. Maternal and Child Undernutrition Study Group. What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival. *Lancet*. 2008;371(9610):417–40. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61693-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61693-6)
8. Rowe AK, Rowe SY, Peters DH, Holloway KA, Chalker J, Ross-Degnan D. Effectiveness of strategies to improve health-care provider practices in low-income and middle-income countries: a systematic review. *The Lancet. Global health*. 2018;6(11):e1163–75. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30398-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30398-X)
9. Donabedian A. Explorations in quality assessment and monitoring. the definition of quality and approaches to its assessment. Chicago: Health Administration Press; 1980.
10. Institute of Medicine (IOM) Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. *London: IOM*; 2001. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/152715440100200312>
11. Dixon J. Improving the quality of care in health systems: towards better strategies. *Israel journal of health policy research*. 2021;10(1):15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13584-021-00448-y>
12. Molloy A, Martin S, Gardner T, Leatherman S. A Clear Road Ahead. *The Health Foundation*, 2016. URL: <https://www.health.org.uk/publications/a-clear-road-ahead>.
13. Busse R, Klazinga N, Panteli D, Quentin W. Improving healthcare quality in Europe: Characteristics, effectiveness and implementation of different strategies. *Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies*; 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549276/>
14. Kara P, Valentin JB, Mainz J, Johnsen SP. Composite measures of quality of health care: Evidence mapping of methodology and reporting. *PLoS One*. 2022;17(5):e0268320. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268320>
15. Mainz J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. *International journal for quality in health care*. 2003;15(6):523–30. DOI: <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzg081>
16. Hung KY, Jerng JS. Time to have a paradigm shift in health care quality measurement. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014;113(10):673–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2014.06.003>
17. Lighter DE. How (and why) do quality improvement professionals measure performance? *International journal of pediatrics & adolescent medicine*. 2015;2(1):7–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2015.03.003>
18. Dudley L, Mamdoo P, Naidoo S, Muzigaba M. Towards a harmonised framework for developing quality of care indicators for global health: a scoping review of existing conceptual and methodological practices. *BMJ health & care informatics*. 2022;29(1):e100469. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjhci-2021-100469>
19. Shwartz M, Restuccia JD, Rosen AK. Composite Measures of Health Care Provider Performance: A Description of Approaches. *The Milbank quarterly*. 2015;93(4):788–825. DOI: <https://doi.org/10.1111/1468-0009.12165>
20. Peterson ED, DeLong ER, Masoudi FA, O'Brien SM, Peterson PN, Rumsfeld JS, Shahian DM, Shaw RE. ACCF/AHA 2010 Position Statement on Composite Measures for Healthcare Performance Assessment: a report of American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop a Position Statement on Composite Measures). *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(16):1755–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.016>
21. Nolan T, Berwick DM. All-or-none measurement raises the bar on performance. *JAMA*. 2006;295(10):1168–70. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.295.10.1168>
22. O'Brien SM, Shahian DM, DeLong ER, Normand SL, Edwards FH, Ferraris VA. Quality measurement in adult cardiac surgery: part 2—Statistical considerations in composite measure scoring and provider rating. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;83(4):S13–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.01.055>
23. Minnesota Department of Human Services. Health Care Delivery System (HCDS) quality measurement. 2012. URL: http://www.dhs.state.mn.us/main/groups/business_partners/documents/pub/dhs16_177107.pdf. Accessed April 10, 2015.
24. Institute for Healthcare Improvement. Implement the IHI Central Line Bundle. Undated. URL: <http://www.ihl.org/resources/Pages/Changes/ImplementtheCentralLineBundle.aspx>
25. Kolfschoten NE, Kievit J, Gooker GA, van Leersum NJ, Snijders HS, Eddes EH. Focusing on desired outcomes of care after colon cancer resections; hospital variations in 'textbook outcome'. *European journal of surgical oncology*. 2013;39(2):156–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.10.007>
26. Barclay M, Dixon-Woods M, Lyratzopoulos G. The problem with composite indicators. *BMJ quality & safety*. 2019;28(4):338–44. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2018-007798>

27. Sentinel Stroke National Audit Programme. SSNAP Summary report for December 2016 – March 2017 admissions and discharges. 2017. URL: <https://www.strokeaudit.org/Documents/National/Clinical/Dec-Mar2017/DecMar2017-SummaryReport.aspx>
28. Collins G.S., Ogundimu E.O., Cook J.A., Manach Y.L., Altman D.G. Quantifying the impact of different approaches for handling continuous predictors on the performance of a prognostic model. *Statistics in medicine*. 2016. Vol. 35(23). P. 4124–4135. DOI: <https://doi.org/10.1002/sim.6986>
29. Goddard M., Jacobs R. et al.. Using composite indicators to measure performance in health care : Mossialos E, Papanicolas I, Smith PC, Leatherman S, Performance measurement for health system improvement: experiences, challenges and prospects. Cambridge: Cambridge University Press, 2010. P. 339–368. URL: <https://pure.york.ac.uk/portal/en/publications/using-composite-indicators-to-measure-performance-in-health-care>
30. Spiegelhalter D., Sherlaw-Johnson C., Bardsley M. et al.. Statistical methods for healthcare regulation: rating, screening and surveillance. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A*. 2012. Vol. 175. P. 1–47. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-985X.2011.01010.x>
27. Sentinel Stroke National Audit Programme. SSNAP Summary report for December 2016 – March 2017 admissions and discharges. 2017. URL: <https://www.strokeaudit.org/Documents/National/Clinical/Dec-Mar2017/DecMar2017-SummaryReport.aspx>
28. Collins GS, Ogundimu EO, Cook JA, Manach YL, Altman DG. Quantifying the impact of different approaches for handling continuous predictors on the performance of a prognostic model. *Statistics in medicine*. 2016;35(23):4124–35. DOI: <https://doi.org/10.1002/sim.6986>
29. Goddard M, Jacobs R et al.. Using composite indicators to measure performance in health care : Mossialos E, Papanicolas I, Smith PC, Leatherman S, Performance measurement for health system improvement: experiences, challenges and prospects. Cambridge: Cambridge University Press, 2010:339–68. URL: <https://pure.york.ac.uk/portal/en/publications/using-composite-indicators-to-measure-performance-in-health-care>
30. Spiegelhalter D, Sherlaw-Johnson C, Bardsley M et al.. Statistical methods for healthcare regulation: rating, screening and surveillance. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A*. 2012;175:1–47. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-985X.2011.01010.x>

Перспективи подальших досліджень

Наведені узагальнення слугують підґрунтям для розробки та впровадження в Україні загальнонаціональних інтегральних індикаторів якості медичної допомоги з метою розбудови системи високоякісної системи охорони здоров'я України та імплементації кращих світових практик оцінки ефективності здоров'язберігаючих технологій.

Prospects for further research

The above recommendations serve as a basis for the development and implementation of national integrated indicators of the quality of medical care in Ukraine with the aim of building a high-quality health care system in Ukraine and implementing the best global practices for evaluating the effectiveness of health care technologies.

Конфлікт інтересів

Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи.

Conflict of interest

The author of the manuscript declares that there is no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work.

Інформація про фінансування

Робота виконана без фінансової підтримки.

Funding information

The work was carried out without financial support.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Гладких Федір Володимирович – кандидат медичних наук (доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»), докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; старший науковий співробітник групи променевої патології і паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: fedor.hladkykh@gmail.com

моб.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: підбір літературних джерел, узагальнення та написання тексту статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty «Medicine», Doctoral student (Doctor of Sciences) of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, 61024, Ukraine;

e-mail: fedor.hladkykh@gmail.com

tel.: +38 (099) 782-78-72

Author's contribution: selection of literary sources, generalization and writing of the text of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
15.03.2024

Отримано після рецензування
Received after review
29.04.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
02.05.2024

Опубліковано
Published
28.06.2024

**Щоквартальне науково-практичне
видання**

**Quarterly research and practice
edition**

**ВІСНИК
ХАРКІВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА.
СЕРІЯ МЕДИЦИНА**

**THE JOURNAL
OF V.N. KARAZIN
KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY.
SERIES MEDICINE**

**ТОМ XXXII
2(49) | 2024**

**VOLUME XXXII
2(49) | 2024**

Відповідальний за випуск *М.С. Матвієнко*
Редактор випуску *Ф.В. Гладких*
Технічний редактор *О.М. Гребенюк*
Літературні редактори *Т.Г. Золотарьова*
Т.І. Кобзар
Н.М. Волошина
Комп'ютерна верстка *Л.Ю. Светайло*

Responsible for edition *M.S. Matvieienko*
Issue Editor *F.V. Hladkykh*
Technical Editor *O.M. Hrebeniuk*
Literary Editors *T.G. Zolotarova*
T.I. Kobzar
N.M. Voloshyna
Computer layout *L. Yu. Svietailo*

**Макет виготовлено
на медичному факультеті
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України,
майдан Свободи, буд. 4,
м. Харків, Україна, 61022,
e-mail: journal.medicine@karazin.ua**

**The mock-up made
at the School of Medicine
of V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine,
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022,
e-mail: journal.medicine@karazin.ua**

Формат 60×84 1/8. Ум. друк. арк. 17,44.
Наклад 100 пр. Зам. № 17/24

Format 60×84 1/8. Conventional printed sheets 17,44.
An edition of one hundred copies. Order № 17/24

**Видавець і виготовлювач
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК No 3367 від 13.01.2009 р.**

**Publisher and Manufacturer
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022.
Certificate of registration
in the State Register of publishers,
manufacturers and distributors of printed products
ДК No 3367, 13/01/2009.**