



ISSN 2414-4495

DOI 10.35339/msz

# МЕДИЦИНА СЬОГОДНІ І ЗАВТРА

2023

92<sup>(4)</sup>



# Медицина сьогодні і завтра 2023. Том 92, № 4

**Медицина сьогодні і завтра**  
Науково-практичний журнал

Періодичність видання –  
4 рази на рік

Заснований у вересні 1998 року

**Засновник, редакція та видавець –**  
*Харківський національний  
медичний університет*

Свідоцтво про державну реєстрацію  
друкованого засобу ЗМІ  
КВ № 16433-4905ПР від 21.01.2010

Журнал віднесено до наукових фахових  
видань України в галузі медичних наук,  
категорія Б  
(додаток 4 до наказу Міністерства освіти  
і науки України від 02.07.2020 № 886)

Координатор редакції О.С. Шевченко

**Адреса редакції та видавця:**

Україна, 61022, Харків, пр. Науки, 4  
Тел. +38 (063) 069-9000  
E-mail: msz.journal@knu.edu.ua  
as.shevchenko@knu.edu.ua  
Сайт: <https://msz.knu.edu.ua>

Свідоцтво про внесення до Державного  
реєстру суб'єктів видавничої справи  
ДК № 3242 від 18.07.2008

Номер рекомендовано до друку  
Вченою радою ХНМУ  
(протокол № 13 від 27.12.2023)  
Підписано до друку 31.12.2023  
Ум. друк. арк.  
Обл.-вид. арк.  
Формат 60×84 1/8. Папір офс.  
Друк. офс.  
Тираж 500 пр. Зам. №  
Надруковано в редакційно-  
видавничому відділі ХНМУ

**Головний редактор В.А. Капустник**

**Почесний головний редактор В.М. Лісовий**

**Заступник головного редактора В.В. М'ясоєдов**

**Редакційна колегія**

*В.В. Гаргін, М.О. Гончарь, І.І. Князькова,  
Л.В. Журавльова, В.А. Огнєв, В.В. Макаров,  
Р.С. Назарян, В.М. Синайко, І.А. Тарабан,  
І.О. Тучкіна, Т.О. Чумаченко,  
А.С. Шалімова, Д.В. Щукін*

**Редакційна рада**

*Ю.Г. Антипкін (Київ), О.Я. Бабак (Харків),  
О.М. Біловол (Харків), В.В. Бойко (Харків),  
М.П. Воронцов (Харків), О.Я. Гречаніна (Харків),  
В.М. Ждан (Полтава), О.М. Ковальова (Харків),  
М.О. Корж (Харків), В.О. Коробчанський (Харків),  
П.Г. Кравчун (Харків), О.Є. Лоскутов (Дніпро),  
В.І. Лупальцов (Харків), В.Д. Марковський (Харків),  
Ю.В. Одинець (Харків), В.О. Ольховський (Харків),  
М.Г. Проданчук (Київ),  
Даніела Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія)*

*Видання індексується в Google Scholar.*

*Індекси DOI обслуговуються базою даних CrossRef.*

*Електронні копії статей, що публікуються, надсилаються до Національної бібліотеки  
ім. В.І. Вернадського для відкритого доступу в режимі online.*



# Medicine Today and Tomorrow

## 2023. Vol. 92, No.4

**Medicine Today and Tomorrow**  
Scientific and practical journal

Frequency of publication –  
4 times a year

Founded in September 1998

**Founder, editor and publisher –**  
**Kharkiv National**  
**Medical University**

Certificate of state registration  
of a print media  
KV No.16433-4905PR on 21 Jan 2010

The journal is referred to the scientific  
professional publications of Ukraine in the  
field of medical sciences, category B  
(Annex 4 to the order of the Ministry of  
Education and Science of Ukraine  
on 02 Feb 2020 No.886)

Editorial Coordinator A.S. Shevchenko

**Editorial and publisher address:**

Ukraine, 61022, Kharkiv, Nauki Ave., 4

Tel. +38 (063) 069-9000

E-mail: [msz.journal@knmu.edu.ua](mailto:msz.journal@knmu.edu.ua)

[as.shevchenko@knmu.edu.ua](mailto:as.shevchenko@knmu.edu.ua)

Website: <https://msz.knmu.edu.ua>

Certificate of inclusion in the State Register  
of Publishing Entities  
DK No.3242 on 18 Jul 2008

Number recommended for printing  
Academic Council of KhNMU  
(protocol No.13 on 27 Dec 2023)

Signed for printing 31 Dec 2023

Cond. print. shts.

Cov.-print. shts.

Format 60×84 1/8. Offset paper.

Offset print.

Circulation 500 copies. Order No.

Published in the editorial and publishing  
department of KhNMU

**Editor-in-Chief V.A. Kapustnyk**

**Honorary Editor-in-Chief V.M. Lisovyi**

**Deputy Editor V.V. Myasoedov**

**Editorial Board**

*V.V. Gargin, M.O. Gonchar, I.I. Kniazkova,  
L.V. Zhuravlyova, V.A. Ohniev, V.V. Makarov,  
R.S. Nazarian, V.M. Sinaiko, I.A. Taraban,  
I.O. Tuchkina, T.O. Chumachenko,  
A.S. Shalimova, D.V. Shchukin*

**Editorial Council**

*Yu.H Antypkin (Kyiv), O.Ia. Babak (Kharkiv),  
O.M. Bilovol (Kharkiv), V.V. Boyko (Kharkiv),  
M.P. Vorontsov (Kharkiv),  
O.Ya. Grechanina (Kharkiv), V.M. Zhdan (Poltava),  
O.M. Kovalova (Kharkiv), M.O. Korzh (Kharkiv),  
V.O. Korobchansky (Kharkiv),  
P.H. Kravchun (Kharkiv), O.Ie. Loskutov (Dnipro),  
V.I. Lupaltsov (Kharkiv), V.D. Markovskiy (Kharkiv),  
Yu.V. Odynets (Kharkiv), V.O. Olkhovsky (Kharkiv),  
M.H. Prodanchuk (Kyiv),  
D. Stritt (Kreuzlingen, Switzerland)*

*The publication is indexed in Google Scholar.*

*DOI indexes are served by the CrossRef database.*

*Electronic copies of published articles are sent to the V.I. Vernadsky National Library  
for open access online.*



## ЗМІСТ

### Теоретична і експериментальна медицина

Лейкоцитарна реакція периферичної крові за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату

*В.О. Шевченко*

Клініко-морфологічна діагностика доброякісних одиночних вогнищевих уражень легень без некротичних змін

*І.В. Ліскіна, О.О. Мельник, Л.М. Загаба, С.Д. Кузовкова, А.Ф. Гренчук*

Показники оксидативно-нітрозативного стресу чоловіків, постраждалих внаслідок бойових дій

*О.К. Онуфрович, М.З. Воробець, А.С. Беседіна, О.В. Мельник, Д.З. Воробець, Р.В. Фафула, З.Д. Воробець*

### Терапія

Особливості харчової поведінки у пацієнтів з надлишковою вагою, ожирінням та жовчнокам'яною хворобою

*В.О. Зюзін, Ю.М. Ворохта, Н.В. Беляєва*

Ефективність моно і комбінованої фармакотерапії у хворих з болем у нижній частині спини

*В.В. Шманько, І.С. Дзих, О.В. Шманько*

## CONTENT

### Theoretical and experimental medicine

6 Leukocyte reaction of peripheral blood in secondary chronic carrageenan inflammation after administration of the thrombin blocker dabigatran etexilate

*V.O. Shevchenko*

17 Clinical and morphological diagnostics of benign single focal lung lesions without necrotic changes

*I. Liskina, O. Melnyk, L. Zagaba, S. Kuzovkova, A. Grenchuk*

30 Indicators of oxidative-nitrosative stress of men injured as a result of combat actions

*O.K. Onufrovych, M.Z. Vorobets, A.S. Besedina, O.V. Melnyk, D.Z. Vorobets, R.V. Fafula, Z.D. Vorobets*

### Therapy

39 Peculiarities of eating behaviour in patients with overweight, obesity and cholelithiasis

*V.O. Ziuzin, Y.M. Vorokhta, N.V. Bieliaieva*

47 Effectiveness of mono and combined pharmacotherapy in patients with low back pain

*V.V. Shmanko, I.S. Dzikh, O.V. Shmanko*

**Хірургія**

Особливості післяопераційного перебігу у хворих з флегмонами шиї в залежності від здатності мікроорганізмів формувати біоплівки

*I.A. Viun, A.Yu. Korolevska*

**Surgery**

55 Features of the postoperative course in patients with neck phlegmona depending on the biofilm formation ability of microorganisms

*I.A. Viun, A.Yu. Korolevska*

**Стоматологія**

Результати дослідження мінералізуючої здатності і водневого показника ротової рідини у дітей з урахуванням стоматологічного статусу та віку

*L.F. Kaskova, T.B. Mandziuk, I.I. Dronyk*

**Dentistry**

62 Results of the study of the mineralizing capacity and hydrogen indicator of the oral fluid in children taking into account the dental status and age

*L.F. Kaskova, T.B. Mandziuk, I.I. Dronyk*

**Технології медичної діагностики та лікування**

Клінічна і лабораторна діагностика лікарського ураження печінки антибіотиками

*M.Є. Березнякова, О.І. Залубовська, І.Г. Березняков, М.І. Литвиненко*

**Technologies of Medical Diagnosis and Treatment**

71 Clinical and laboratory diagnostics of drug-induced liver injury by antibiotics

*M. Bereznyakova, O. Zalubovska, I. Bereznyakov, M. Lytvynenko*

**Психіатрія, наркологія та медична психологія**

Феноменологічна структура тривожних розладів в осіб, які перенесли COVID-19

*I.V. Leshchyna*

**Psychiatry, Narcology and Medical Psychology**

82 Phenomenological structure of anxiety disorders in persons who have transferred COVID-19

*I.V. Leshchyna*

**Історія медицини**

Життєвий шлях та наукова спадщина професора Олексія Костянтиновича Белоусова (до 175-річчя від дня народження та 115 річниці смерті професора)

*R.O. Sukhonosov, O.V. Semenenko, O.O. Shevtsov, L.Y. Lopushnyak*

**History of Medicine**

87 Life path and scientific heritage of Professor Oleksii Kostyantynovych Bielousov (to the 175<sup>th</sup> anniversary of his birth and 115<sup>th</sup> anniversary of his death)

*R.O. Sukhonosov, O.V. Semenenko, O.O. Shevtsov, L.Y. Lopushnyak*

## Теоретична і експериментальна медицина

УДК: 616-002.2-02:547.458.1:616-002-008.953]-085.273.53-092.9

**ЛЕЙКОЦИТАРНА РЕАКЦІЯ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ  
ЗА ВТОРИННО ХРОНІЧНОГО КАРАГІНАНОВОГО ЗАПАЛЕННЯ  
НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ БЛОКАТОРА ТРОМБІНУ  
ДАБІГАТРАНУ ЕТЕКСИЛАТУ****Шевченко В.О.***Харківський національний медичний університет, Харків, Україна*

Експериментальне дослідження було проведено на 72 дорослих самцях лабораторних шурів лінії WAG, масою 180–200 г. Контролем для природного перебігу запалення слугували інтактні щури, а контролем для запалення на тлі введення дабігатрану етексилату – щури, яким вводили препарат без подальшого викликання хронічного запалення. Моделлю запалення було карагінанове вторинно хронічне асептичне запалення, яке викликалося шляхом внутрішньом'язового введення в ділянку правого стегна 10 мг  $\lambda$ -карагінану (Sigma, США), розчиненого в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Дабігатрану етексилат вводили внутрішньошлунково через зонд у дозі 15 мг/кг/добу, розчиненим в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду щодня протягом усього експерименту, який тривав 28 діб. Встановлено, що застосування блокатора тромбіну дабігатрану етексилату, в порівнянні з природним перебігом вторинно хронічного карагінанового запалення, сприяє залученню лейкоцитів на 14-ту добу, що приводить до більшої елімінації флогогену в цей період, а зменшення кількості лейкоцитів на 21-шу і 28-му доби в період хронізації запалення, що свідчить про зниження потреби в лейкоцитах у ці терміни. Тенденція збільшення кількості сегментоядерних нейтрофілів у 1,3 раза на 28-му добу запалення на тлі введення дабігатрану етексилату, в порівнянні з природним перебігом запалення, свідчить про менш виражену еміграцію лейкоцитів у вогнище у зв'язку зі зниженням інтенсивності хронічного запалення. Зменшення кількості паличкоядерних нейтрофілів у периферичній крові на 28-му добу може бути пов'язане зі зниженням їх еміграції у вогнище запалення. Достовірне зменшення кількості моноцитів у 1,62 рази ( $p < 0,01$ ) на 28-му добу свідчить про те, що застосування блокатора тромбіну дабігатрану етексилату знижує адгезію лейкоцитів і зменшує хронізацію запалення.

**Ключові слова:** запалення, лейкоцити, периферична кров, тромбін.



**Цитуйте українською:** Шевченко ВО. Лейкоцитарна реакція периферичної крові за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату.

Медицина сьогодні і завтра. 2023;92(4):6-16.

<https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.shv>

**Cite in English:** Shevchenko VO. Leukocyte reaction of peripheral blood in secondary chronic carrageenan inflammation after administration of the thrombin blocker dabigatran etexilate.

Medicine Today and Tomorrow. 2023;92(4):6-16.

<https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.shv> [in Ukrainian].

### Вступ

Запалення – це реакція системи крові на патогени, пошкоджені клітини, токсичні сполуки або опромінення, яка діє шляхом усунення шкідливих подразників та ініціювання процесу загоєння та є життєво важливим для здоров'я захисним механізмом [1–3]. Зазвичай, під час гострої запальної реакції клітинні та молекулярні механізми ефективно мінімізують травму або інфекцію. Цей процес сприяє відновленню гомеостазу тканин і вирішенню гострого запалення. Однак неконтрольоване гостре запалення може стати хронічним, сприяючи розвитку різноманітних хронічних запальних захворювань [4].

Запальна відповідь – це активація сигнальних шляхів, які регулюють рівні медіаторів запалення в резидентних клітинах тканин і запальних клітинах, рекрутованих з крові [5]. Запальна реакція включає в себе висококоординовану мережу багатьох типів клітин. Активовані макрофаги, моноцити та інші клітини опосередковують місцеві реакції на пошкодження тканин та інфекцію. У місцях пошкодження тканин пошкоджені епітеліальні та ендотеліальні клітини вивільняють фактори, що запускають запальний каскад, а також хемокіни та фактори росту, які приваблюють нейтрофіли та моноцити. Першими клітинами, які притягуються до місця пошкодження, є нейтрофіли, за ними йдуть моноцити, лімфоцити (природні кілери (NK-клітини), Т-лімфоцити і В-лімфоцити) і тучні клітини [6–8]. Моноцити можуть диференціюватися в макрофаги та дендритні клітини, і рекрутуються через хемотаксис у пошкоджені тканини. Опосередковані запаленням зміни імунних клітин пов'язані з багатьма захворюваннями, в тому числі астмою, раком, хронічними запальними, аутоіммунними та дегенеративними захворюваннями, атеросклерозом, діабетом.

Нейтрофіли, які є мішенню для мікроорганізмів, також можуть пошкоджувати клітини і тканини [9]. Нейтрофіли є ключовими медіаторами запальної відповіді і програмують антигенпрезентуючі клітини активувати Т-лімфоцити та вивільняти локалізовані фактори для залучення моноцитів, а також дендритні клітини [10]. Макрофаги є важливими компонентами системи мононуклеарних фагоцитів і відіграють вирішальну роль в ініціації, підтримці та вирішенні запалення [11]. Під час запалення макрофаги презентують антигени, піддаються фагоцитозу і модулюють імунну відповідь, з виробленням цитокінів та факторів росту. Тучні клітини, які знаходяться в сполучнотканинних матриксах і на епітеліальних поверхнях, є ефекторними клітинами, що ініціюють запальні реакції. Активовані тучні клітини вивільняють різноманітні медіатори запалення, у тому числі цитокіни, хемокіни, гістамін, протеази, простагландини, лейкотрієни та сергліцинові протеоглікани [12; 13].

Щоб запобігти прогресуванню гострого запалення в персистуюче, хронічне запалення, запальну реакцію необхідно придушити, що також дозволить запобігти додатковому пошкодженню тканин. Усунення запалення є керованим процесом, що включає контрольоване в просторі та часі вироблення медіаторів, під час якого градієнти хемокінів з часом розбавляються. Циркулюючі лейкоцити з часом перестають відчувати ці градієнти і не рекрутуються до місць пошкодження. Дисрегуляція цього процесу може призвести до неконтрольованого хронічного запалення [14]. Процеси розсмоктування запалення, які відновлюють тканинний гомеостаз, включають зменшення або припинення інфільтрації тканин нейтрофілами та апоптоз відпрацьованих нейтрофілів, контррегуляцію хемо-



кінів і цитокінів, трансформацію макрофагів з класично активованих клітин в альтернативно активовані, а також ініціацію загоєння [15; 16].

Хронічне запалення виникає, коли гострі запальні механізми не в змозі усунути пошкодження тканин. Це запалення може призвести до багатьох захворювань, таких як серцево-судинні захворювання, атеросклероз, діабет 2 типу, ревматоїдний артрит та рак [17; 18]. Розуміння загальних механізмів, які спричиняють дисфункцію різних систем органів у разі виникнення запалення, дозволить розробити та впровадити більш ефективні принципи лікування, а також розширити знання про механізми хронізації запалення.

### Мета

З'ясувати особливості лейкоцитарної реакції периферичної крові за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну дабігатрану етексилату.

### Матеріали та методи

Експериментальне дослідження було проведено на 72 дорослих самцях лабораторних щурів лінії WAG, масою 180–200 г, вирощених у віварії Харківського національного медичного університету. Дослідження було проведено з дотриманням вказівок Директиви Європарламенту та Ради Європи 2010/63/EU «Про захист тварин, які використовуються в наукових цілях».

Контролем для природного перебігу запалення слугували інтактні щури, а контролем для запалення на тлі введення дабігатрану етексилату – щури, яким вводили препарат без подальшого викликання хронічного запалення.

Моделлю запалення було караганове вторинно хронічне асептичне запалення, яке викликалося шляхом внут-

рішньом'язового введення в ділянку правого стегна 10 мг  $\lambda$ -карагінану (Sigma, США), розчиненого в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду [19].

Дабігатрану етексилат вводили внутрішньошлунково через зонд у дозі 15 мг/кг/добу, розчиненим в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду щодня протягом усього експерименту, який тривав 28 днів [20; 21].

Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під наркозом тіопенталом натрію (Тіопенат, 1 г флакон, БРОВАФАРМА, Україна). 1 г препарату розводили в 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. У шприц набирали 1 мл розчиненого тіопенталу натрію із флакону та розводили його 3 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Препарат вводили внутрішньоочеревинно у дозі 40–50 мг/кг на 1-шу, 7-му, 14-ту, 21-шу і 28-му доби проведення експерименту [22; 23].

Досліджували лейкоцитарну реакцію периферичної крові на 1-шу, 7-му, 14-ту, 21-шу і 28-му добу проведення експерименту.

Дослідження лейкоцитарної реакції крові проводили на гематологічному аналізаторі ABX Micros 60 C+ (Horiba, Франція).

Ведення банку даних здійснювали за допомогою програми "Microsoft Excel 2019" (США), а для їх статистичного опрацювання використовували "RStudio Desktop" (США). Статистичне опрацювання даних передбачало розрахунок середнього арифметичного (M) для опису центральної закономірності, стандартної похибки середнього (m) для характеризування варіативності ознаки, та визначення статистичної значущості різниці, використовуючи t-тест Стьюдента [24]. При значеннях  $p \leq 0,05$  різницю розцінювали як статистично значущу.



**Результати**

За природного перебігу запалення загальна кількість лейкоцитів (ЗКЛ) у крові в динаміці вторинно хронічного карагінанового запалення змінювалась хвилеподібно (табл. 1). На 1-шу добу в порівнянні з контролем спостерігалась тенденція підвищення ЗКЛ в 1,4 раза, на 7-му добу їх кількість зменшувалась в 1,1 раза, а з 14-ої доби до завершення експерименту спостерігалась тенденція підвищення їх кількості у порівнянні з контролем відповідно в 1,4 раза, в 1,2 раза, та в 1,4 раза. На 1-шу добу спостерігалось достовірне підвищення ЗКЛ в порівнян-

ні з 7-ою добою, перевищуючи їх в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). На 14-ту добу також спостерігалось достовірне підвищення ЗКЛ в порівнянні із 7-ою добою, перевищуючи їх в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), що пов'язано, напевно, з активацією кровотворення, тому в цей період є характерним лейкоцитоз, який спостерігався до завершення експерименту. Таким чином, на 1-шу добу запалення розвивався лейкоцитоз, а в подальшому ЗКЛ змінювалась хвилеподібно. Лейкоцитоз на 1-шу добу пов'язаний з активацією гемопоезу, а на 14-ту та 28-му добу з повторним посиленням гемопоезу.

Таблиця 1. Лейкоцитарна реакція периферичної крові щурів (абсолютне число клітин,  $\times 10^9/л$ ) у динаміці природнього перебігу карагінанового вторинно хронічного запалення, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

	Загальна кількість лейкоцитів	Еозинофіли	Нейтрофіли паличкоядерні	Нейтрофіли сегментоядерні	Лімфоцити	Моноцити
Конт- роль	7,033± ±1,238	0,099± ±0,016	0,125± ±0,028	2,736± ±0,699	3,685± ±0,807	0,388± ±0,078
1-ша доба	9,767± ±0,191	0,098± ±0,002	0,131± ±0,021	3,038± ±0,434	6,013± ±0,452*	0,488± ±0,037
7-а доба	6,550± ±1,070^	0,066± ±0,011^	0,066± ±0,011^	0,539± ±0,052*^^	5,045± ±0,946	0,834± ±0,111*^
14-та доба	9,817± ±0,467^	0,098± ±0,005^	0,145± ±0,020^	2,322± ±0,093^^	6,426± ±0,393*	0,826± ±0,055*
21-ша доба	8,317± ±1,141	0,083± ±0,011	0,135± ±0,024	2,915± ±0,349	4,460± ±0,912^	0,724± ±0,063*^
28-а доба	9,983± ±0,247	0,100± ±0,002	0,100± ±0,002	3,625± ±0,435	5,193± ±0,486	0,966± ±0,096*

Примітки: \* – статистична значущість різниці 95,00 % ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з контролем;  
 \*\* – статистична значущість різниці 99,00 % ( $p \leq 0,01$ ) порівняно з контролем;  
 \*\*\* – статистична значущість різниці 99,90 % ( $p \leq 0,001$ ) порівняно з контролем;  
 ^ – статистична значущість різниці 95,00 % ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з попереднім терміном;  
 ^^ – статистична значущість різниці 99,00 % ( $p \leq 0,01$ ) порівняно з попереднім терміном;  
 ^^ – статистична значущість різниці 99,90 % ( $p \leq 0,001$ ) порівняно з попереднім терміном.

За природного перебігу запалення на 1-шу добу спостерігався нейтрофільний лейкоцитоз, незважаючи на інтенсивну еміграцію нейтрофілів у вогнище запалення, що свідчило про переважання надходження нейтрофілів із кісткового мозку в кров над їх еміграцією із крові у вогнище. Це, напевно, відбувалось за рахунок посиленого вимивання зрілих лейкоцитів із кістковомозкового постмітотичного резервного шляху, що мабуть, обумовлене прискоренням кровотоку в кістковому мозку завдяки системним проявам запалення, викликаним впливом цитокінів, які посилено продукуються активованими лейкоцитами вогнища і периферичної крові [9–12].

На 7-му добу спостерігали достовірне зменшення кількості сегментоядерних нейтрофілів у периферичній крові, як в порівнянні з контролем, так і попереднім терміном, відповідно в 5,1 раза ( $p < 0,05$ ) і в 5,7 раза ( $p < 0,01$ ). Це зменшення, мабуть, пов'язане з активним виходом нейтрофілів у вогнище запалення. На 14-ту добу спостерігали достовірне підвищення кількості сегментоядерних нейтрофілів в порівнянні з 7-ою добою в 4,3 раза ( $p < 0,001$ ). На 21-шу і 28-му доби спостерігали тенденцію збільшення кількості сегментоядерних нейтрофілів у порівнянні з контролем, що співпадає з динамікою ЗКЛ, що також свідчить про хронізацію запалення.

За природного перебігу запалення кількість паличкоядерних нейтрофілів у периферичній крові коливалась хвилеподібно. Спостерігалась тенденція до підвищення їх на 1-шу добу; на 7-му добу спостерігалось їх достовірне зменшення у порівнянні з 1-ою добою в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ); а потім достовірне підвищення на 14-ту добу в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), що відповідало динаміці ЗКЛ. До завершення експерименту кількість їх зменшувалась в порівнянні з контролем.

За природного перебігу запалення спостерігалась тенденція зменшення еозинофілів на 7-му добу в порівнянні з контролем, а також достовірне зменшення в порівнянні з 1-ою добою в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). На 14-ту добу кількість еозинофілів наближалась до контролю, але достовірно перевищувала їх кількість у порівнянні з 7-ою добою також в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). Ці зміни схожі зі змінами ЗКЛ і відображають переважання еміграції клітин над надходженням їх з кісткового мозку в периферичну кров спочатку у зв'язку з гострим періодом запалення, а потім пов'язані з хронізацією процесу.

За природного перебігу запалення з боку кількості моноцитів крові спостерігалось достовірне збільшення їх на 7-му, 14-ту, 21-шу та 28-му добу в порівнянні з контролем, відповідно в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), і в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). Кількість моноцитів протягом експерименту змінювалась хвилеподібно: на 7-му добу достовірно збільшувалась в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), в порівнянні з 1-ою добою, а на 21-шу добу достовірно зменшувалась у порівнянні з 14-ою добою в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ). Збільшення кількості моноцитів пов'язане з посиленням лейкопоезу, а повторна еміграція моноцитів і активація лейкопоезу відображає хронізацію запалення [6–8].

За природного перебігу запалення з боку кількості лімфоцитів відбувалось їх достовірне підвищення на 1-шу та 14-ту доби, відповідно в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) та в 1,7 раза також ( $p < 0,05$ ). Достовірне їх зменшення спостерігалось на 21-шу добу в порівнянні з 14-ою добою в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). Також спостерігалась тенденція до збільшення кількості лімфоцитів на 28-му добу в порівнянні з контролем в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). Зазначені коливання кількості

лімфоцитів свідчать про посилення еміграції у вогнище і активацію лімфоцитопоезу у зв'язку з хронізацією запалення [6–8].

За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату спостерігалось достовірне підвищення ЗКЛ протягом усього експерименту з піком підвищення ЗКЛ на 14-ту добу, перевищуючи контроль у 2,3 рази ( $p < 0,01$ ). На 1-шу і 7-му доби спостерігалось достовірне підвищення ЗКЛ, з перевищенням показників групи контролю в 1,8 рази ( $p < 0,01$ ) і в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно. На 21-шу і 28-му доби ЗКЛ достовірно перевищувала показники групи контролю в 1,7 рази ( $p < 0,05$ ) і в 1,9 рази ( $p < 0,01$ ). Також протягом всього експерименту ми спостерігали хвилеподібні зміни їх кількості з максимумом на 14-ту добу та 28-му

добу, з перевищенням ЗКЛ у попередні терміни відповідно в 1,6 рази ( $p < 0,05$ ) і в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зменшення хронізації запалення.

За запалення на тлі застосування дабігатрану етексилату порівняно з природним перебігом запалення на 14-ту добу спостерігалась тенденція збільшення ЗКЛ у 1,2 рази, а на 21-шу і 28-му доби показники ЗКЛ не відрізнялись між собою (табл. 2). Посилене залучення лейкоцитів на 14-ту добу, мабуть, приводить до більшої елімінації флогогену в цей період, а зменшення кількості лейкоцитів на 21-шу і 28-му доби в період хронізації запалення свідчить, можливо, про зниження потреби лейкоцитів у ці терміни, що пов'язано з впливом дабігатрану етексилату на перебіг хронічного запалення.

Таблиця 2. Лейкоцитарна реакція периферичної крові щурів (абсолютне число клітин,  $\times 10^9/\text{л}$ ) у динаміці карагінанового вторинно хронічного запалення на тлі введення дабігатрану етексилату, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

	Загальна кількість лейкоцитів	Еозинофіли	Нейтрофіли паличкоядерні	Нейтрофіли сегментоядерні	Лімфоцити	Моноцити
Контроль	5,050 $\pm$ $\pm 0,286$	0,051 $\pm$ $\pm 0,003^\circ$	0,058 $\pm$ $\pm 0,007$	1,474 $\pm$ $\pm 0,180$	2,856 $\pm$ $\pm 0,248$	0,611 $\pm$ $\pm 0,068$
1-ша доба	9,067 $\pm$ $\pm 0,981^{**}$	0,091 $\pm$ $\pm 0,010^{**}$	0,114 $\pm$ $\pm 0,011^*$	3,356 $\pm$ $\pm 0,504^{**}$	5,131 $\pm$ $\pm 0,455^*$	0,375 $\pm$ $\pm 0,029^{**}$
7-а доба	7,250 $\pm$ $\pm 0,596^*$	0,073 $\pm$ $\pm 0,006^*$	0,073 $\pm$ $\pm 0,006^\wedge$	0,478 $\pm$ $0,045^{**\wedge\wedge^\circ}$	5,637 $\pm$ $\pm 0,532^*$	0,991 $\pm$ $\pm 0,024^{**\wedge\wedge\wedge}$
14-та доба	11,550 $\pm$ $\pm 1,083^{**\wedge}$	0,116 $\pm$ $\pm 0,011^{**\wedge}$	0,165 $\pm$ $\pm 0,042$	5,477 $\pm$ $\pm 0,488^{**\wedge\wedge\wedge\circ}$	4,768 $\pm$ $\pm 0,839^*$	1,025 $\pm$ $\pm 0,075^*$
21-ша доба	8,450 $\pm$ $\pm 0,704^*$	0,085 $\pm$ $\pm 0,007^*$	0,096 $\pm$ $\pm 0,011^*$	2,177 $\pm$ $\pm 0,141^{**\wedge\wedge}$	5,311 $\pm$ $\pm 0,735^*$	0,781 $\pm$ $\pm 0,047$
28-а доба	$\pm 9,817 \pm$ $0,636^{**\wedge}$	0,098 $\pm$ $\pm 0,006^{**\wedge}$	0,098 $\pm$ $\pm 0,006^{**}$	4,819 $\pm$ $\pm 0,426^{**\wedge\wedge\wedge}$	4,207 $\pm$ $\pm 0,292^*$	0,594 $\pm$ $\pm 0,035^{\wedge\wedge\circ}$

Примітки: \* – статистична значущість різниці 95,00 % ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з контролем;  
 \*\* – статистична значущість різниці 99,00 % ( $p \leq 0,01$ ) порівняно з контролем;  
 \*\*\* – статистична значущість різниці 99,90 % ( $p \leq 0,001$ ) порівняно з контролем;  
 ^ – статистична значущість різниці 95,00 % ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з попереднім терміном;

^^ – статистична значущість різниці 99,00 % ( $p \leq 0,01$ ) порівняно з попереднім терміном;  
^^^ – статистична значущість різниці 99,90 % ( $p \leq 0,001$ ) порівняно з попереднім терміном;  
° – статистична значущість різниці 95,00 % ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з тим самим терміном звичайного перебігу запалення;  
°° – статистична значущість різниці 99,00 % ( $p \leq 0,01$ ) порівняно з тим самим терміном звичайного перебігу запалення;  
°°° – статистична значущість різниці 99,90 % ( $p \leq 0,001$ ) порівняно з тим самим терміном звичайного перебігу запалення.

За запалення на тлі застосування дабігатрану етексилату спостерігалось достовірне підвищення кількості сегментоядерних нейтрофілів на 1-шу, 14-ту, 21-шу і 28-му доби, що перевищувало показники групи контролю відповідно в 2,3 рази ( $p < 0,01$ ), в 3,9 рази ( $p < 0,01$ ), в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ), і в 3,3 рази ( $p < 0,01$ ). Кількість сегментоядерних лейкоцитів змінювалась хвилеподібно, що відповідає змінам ЗКЛ. Про це свідчать достовірні зміни їх кількості з попередніми термінами, починаючи з 7-ої доби до 28-ої доби: зменшення на 7-му добу в 7,0 рази ( $p < 0,01$ ), збільшення на 14-ту добу в 11,5 рази ( $p < 0,01$ ), зменшення на 21-шу добу в 2,6 рази ( $p < 0,01$ ), а також збільшення на 28-му добу в 2,3 рази ( $p < 0,01$ ). Достовірне підвищення їх кількості на 28-му добу, очевидно, свідчить про менш виражену еміграцію у вогнище, менш виражений гемопоез у цей період у зв'язку зі зниженням інтенсивності хронічного запалення.

За запалення на тлі застосування дабігатрану етексилату, на відміну від природного перебігу запалення, зменшення кількості сегментоядерних лейкоцитів спостерігається на 7-му добу в 1,1 рази ( $p < 0,05$ ), і достовірне збільшення на 14-ту добу в 2,3 рази ( $p < 0,01$ ). На 28-му добу запалення на тлі введення дабігатрану етексилату спостерігається тенденція збільшення кількості сегментоядерних нейтрофілів в 1,3 рази в порівнянні з природним перебігом запалення, що свідчить про менш виражену емі-

грацію лейкоцитів у вогнище, у зв'язку зі зниженням інтенсивності хронічного запалення.

Вміст паличкоядерних нейтрофілів на тлі застосування дабігатрану етексилату на 1-шу добу достовірно перевищує показники групи контролю в 2,3 рази ( $p < 0,05$ ). Також достовірно перевищення показників групи контролю спостерігалось на 21-шу і 28-му доби, відповідно в 1,92 рази ( $p < 0,05$ ) та в 1,96 рази ( $p < 0,01$ ). Також спостерігалось достовірне зменшення кількості паличкоядерних нейтрофілів на 7-му добу, в порівнянні з попереднім терміном, в 1,6 рази ( $p < 0,05$ ). Динаміка кількості паличкоядерних нейтрофілів у крові збігається з динамікою вмісту сегментоядерних нейтрофілів та ЗКЛ. Порівняно з природним перебігом запалення зменшення кількості паличкоядерних нейтрофілів на 28-му добу може бути пов'язане із зниженням їх еміграції у вогнище і відповідно менш вираженим гемопоезом у зв'язку зі зменшенням інтенсивності хронічного запалення.

За запалення на тлі введення дабігатрану етексилату в порівнянні з контролем спостерігалось достовірне збільшення кількості еозинофілів протягом усього експерименту (з 1-ої до 28-ої доби) відповідно в 1,8 рази ( $p < 0,01$ ), в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), в 2,3 рази ( $p < 0,01$ ), в 1,7 рази ( $p < 0,05$ ) та в 1,92 рази ( $p < 0,01$ ). Також спостерігали достовірне збільшення еозинофілів на 14-ту добу, в порівнянні з попереднім терміном,

в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), і 28-му добу в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ). Порівняно з природнім перебігом запалення, вміст еозинофілів збільшувався на 14-ту добу в 1,2 раза, і до завершення експерименту спостерігалось підвищення їх кількості, що також свідчить про те, що застосування дабігатрану етексилату зменшує хронізацію запалення.

За запалення на тлі застосування дабігатрану етексилату вміст моноцитів у крові був достовірно нижчим на 1-шу добу, в порівнянні з контролем, в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ), а також підвищеним на 7-му і 14-ту доби відповідно в 1,62 раза ( $p < 0,01$ ), і в 1,68 раза ( $p < 0,05$ ), і до завершення експерименту їх кількість суттєво не відрізнялась від контролю. У порівнянні з попереднім терміном на 7-му добу їх кількість була підвищеною в 2,64 раза ( $p < 0,01$ ), а на 28-му добу була зниженою в 1,3 раза ( $p < 0,01$ ). Порівняно з природнім перебігом запалення на 28-му добу спостерігалось достовірне зменшення кількості моноцитів у 1,62 раза ( $p < 0,01$ ), що, очевидно, свідчить про те, що застосування дабігатрану етексилату зменшує хронізацію запалення.

За запалення на тлі застосування дабігатрану етексилату кількість лімфоцитів у крові достовірно перевищувала контроль з 1-ої до 28-ої доби відповідно в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), в 2,0 раза ( $p < 0,05$ ), в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), та в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). Порівняно з природ-

ним перебігом запалення протягом всього експерименту кількість лімфоцитів статистично не відрізнялась від природного перебігу запалення.

### Висновки

Таким чином, застосування блокатора тромбіну дабігатрану етексилату, в порівнянні з природнім перебігом вторинно хронічного карагінанового запалення, сприяє залученню лейкоцитів на 14-ту добу, що приводить до більшої елімінації флогогену в цей період, а зменшення кількості лейкоцитів на 21-шу і 28-му доби в період хронізації запалення свідчить про зниження потреби в лейкоцитах у ці терміни. Тенденція збільшення кількості сегментоядерних нейтрофілів у 1,3 раза на 28-му добу запалення на тлі введення дабігатрану етексилату, в порівнянні з природнім перебігом запалення, свідчить про менш виражену еміграцію лейкоцитів у вогнище у зв'язку зі зниженням інтенсивності хронічного запалення. Зменшення кількості паличкоядерних нейтрофілів у периферичній крові на 28-му добу може бути пов'язане зі зниженням їх еміграції у вогнище запалення. Достовірне зменшення кількості моноцитів у 1,62 раза ( $p < 0,01$ ) на 28 му добу свідчить про те, що застосування блокатора тромбіну дабігатрану етексилату знижує адгезію лейкоцитів і зменшує хронізацію запалення.

**Конфлікт інтересів** відсутній.

### Література

1. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*. 2010;140(6):771-6. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.006. PMID: 20303867.
2. Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. *Clin Exp Immunol*. 2007;147(2):227-35. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03261.x. PMID: 17223962.
3. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010;140(6):871-82. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.029. PMID: 20303877.

4. Zhou Y, Hong Y, Huang H. Triptolide Attenuates Inflammatory Response in Membranous Glomerulonephritis Rat via Downregulation of NF-kappaB Signaling Pathway. *Kidney and Blood Press Res.* 2016;41(6):901-10. DOI: 10.1159/000452591. PMID: 27871079.
5. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009;1(6):a001651. DOI: 10.1101/cshperspect.a001651. PMID: 20457564.
6. Stramer BM, Mori R, Martin P. The inflammation-fibrosis link? A Jekyll and Hyde role for blood cells during wound repair. *J Invest Dermatol.* 2007;127(5):1009-17. DOI: 10.1038/sj.jid.5700811. PMID: 17435786.
7. Van Linthout S, Miteva K, Tschope C. Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells. *Cardiovasc Res.* 2014;102(2):258-69. DOI: 10.1093/cvr/cvu062. PMID: 24728497.
8. Robb CT, Regan KH, Dorward DA, Rossi AG. Key mechanisms governing resolution of lung inflammation. *Semin Immunopathol.* 2016;38(4):425-48. DOI: 10.1007/s00281-016-0560-6. PMID: 27116944.
9. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(3):173-82. DOI: 10.1038/nri1785. PMID: 16498448.
10. Jabbour HN, Sales KJ, Catalano RD, Norman JE. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reproduction.* 2009;138(6):903-19. DOI: 10.1530/REP-09-0247. PMID: 19793840.
11. Fujiwara N, Kobayashi K. Macrophages in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005;4(3):281-6. DOI: 10.2174/1568010054022024. PMID: 16101534.
12. Huang C, Sali A, Stevens RL. Regulation and function of mast cell proteases in inflammation. *J Clin Immunol.* 1998;18(3):169-83. DOI: 10.1023/a:1020574820797. PMID: 9624576.
13. Aggrey AA, Srivastava K, Ture S, Field DJ, Morrell CN. Platelet induction of the acute-phase response is protective in murine experimental cerebral malaria. *J Immunol.* 2013;190(9):4685-91. DOI: 10.4049/jimmunol.1202672. PMID: 23536632.
14. Headland SE, Norling LV. The resolution of inflammation: Principles and challenges. *Semin Immunol.* 2015;27(3):149-60. DOI: 10.1016/j.smim.2015.03.014. PMID: 25911383.
15. Reville K, Crean JK, Vivers S, Dransfield I, Godson C. Lipoxin A4 redistributes myosin IIA, Cdc42 in macrophages: implications for phagocytosis of apoptotic leukocytes. *J Immunol.* 2006;176(3):1878-88. DOI: 10.4049/jimmunol.176.3.1878. PMID: 16424219.
16. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol.* 2005;6(12):1191-7. DOI: 10.1038/ni1276. PMID: 16369558. Link?
17. Lintermans LL, Stegeman CA, Heeringa P, Abdulahad WH. T cells in vascular inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2014;5:504. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00504. PMID: 25352848.
18. Sugimoto MA, Sousa LP, Pinho V, Perretti M, Teixeira MM. Resolution of Inflammation: What Controls Its Onset? *Front Immunol.* 2016;7:160. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00160. PMID: 27199985.
19. Radhakrishnan R, Moore SA, Sluka KA. Unilateral carrageenan injection into muscle or joint induces chronic bilateral hyperalgesia in rats. *Pain.* 2003;104(3):567-77. DOI: 10.1016/S0304-3959(03)00114-3. PMID: 12927629.
20. Dittmeier M, Wassmuth K, Schuhmann MK, Kraft P, Kleinschnitz C, Fluri F. Dabigatran Etxilate Reduces Thrombin-Induced Inflammation and Thrombus Formation in Experimental Ischemic Stroke. *Curr Neurovasc Res.* 2016;13(3):199-206. DOI: 10.2174/1567202613666160517122605. PMID: 27184031.

21. Durmaz S, Kurtoglu T, Rahman OF, Tataroglu C, Yılmaz M, Barbarus E, Erkan MH. Direct oral anticoagulant agents attenuate temporary aortic occlusion-induced renal oxidative and inflammatory responses in rats. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2022;30(2):184-91. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2022.22831. PMID: 36168569.

22. Vogler GA. Anesthesia and Analgesia. Chapter 19. In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL. (eds.). *The Laboratory Rat*. Second Edition. Burlington: Academic Press; 2006. P. 627-64. DOI: 10.1016/B978-012074903-4/50022-4.

23. Abdi-Azar H, Abbasi-Maleki S. Comparison of the anesthesia with thiopental sodium alone and their combination with *Citrus aurantium L.* (Rutaseae) essential oil in male rat. *Bull Env Pharmacol Life Sci.* 2014;3(Spl Issue V):37-44. Available at: [https://bepls.com/spl\\_v\\_2014/8.pdf](https://bepls.com/spl_v_2014/8.pdf)

24. Mishra P, Singh U, Pandey CM, Mishra P, Pandey G. Application of Student's t-test, analysis of variance, and covariance. *Ann Card Anaesth.* 2019;22(4):407-11. DOI: 10.4103/aca.ACA\_94\_19. PMID: 31621677.

*Shevchenko V.O.*

#### **LEUKOCYTE REACTION OF PERIPHERAL BLOOD IN SECONDARY CHRONIC CARRAGEENAN INFLAMMATION AFTER ADMINISTRATION OF THE THROMBIN BLOCKER DABIGATRAN ETEXILATE**

The experimental study was conducted on 72 adult male WAG laboratory rats weighing 180–200 g. The study was conducted in accordance with the guidelines of Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes. Intact rats served as a control for the natural course of inflammation, and rats receiving dabigatran etexilate without further induction of chronic inflammation served as a control for inflammation in the setting of dabigatran etexilate administration. The model of inflammation was carrageenan secondary chronic aseptic inflammation, which was induced by intramuscular injection of 10 mg  $\lambda$ -carrageenan (Sigma, USA) dissolved in 1 ml of isotonic sodium chloride solution into the right thigh. Dabigatran etexilate was administered intragastrically through a gavage tube at a dose of 15 mg/kg/day dissolved in 1 ml of isotonic sodium chloride solution daily throughout the experiment, which lasted 28 days. The results of the study have shown that the use of a thrombin blocker dabigatran etexilate, compared with the natural course of secondary chronic carrageenan inflammation, promotes the involvement of leukocytes on the 14<sup>th</sup> day, which leads to greater elimination of phlogogen during this period, and a decrease in the number of leukocytes on the 21<sup>st</sup> and 28<sup>th</sup> days during the period of chronic inflammation, which indicates a decrease in the need for leukocytes in these periods. The tendency to increase the number of segmented neutrophils by 1.3 times on the 28<sup>th</sup> day of inflammation after administration of dabigatran etexilate, compared with the natural course of inflammation, indicates a less pronounced emigration of leukocytes to the inflammatory focus due to a decrease in the intensity of chronic inflammation. A decrease in the number of banded neutrophils in the peripheral blood on the 28<sup>th</sup> day may be associated with a decrease in their emigration to the inflammatory focus. A significant decrease in the number of monocytes by 1.62 times ( $p < 0.01$ ) on the 28<sup>th</sup> day indicates that the use of the thrombin blocker dabigatran etexilate reduces leukocyte adhesion and reduces the chronicity of inflammation.

**Keywords:** *inflammation, leukocytes, peripheral blood, thrombin.*

*Надійшла до редакції 13.10.2023*



**Відомості про автора**

*Шевченко Владислав Олександрович* – аспірант кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: [voshevchenko.po21@knmu.edu.ua](mailto:voshevchenko.po21@knmu.edu.ua)

ORCID: 0009-0005-2546-9467.

УДК: 616.24-006.03-091.8

## КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА ДОБРОЯКІСНИХ ОДИНОЧНИХ ВОГНИЩЕВИХ УРАЖЕНЬ ЛЕГЕНЬ БЕЗ НЕКРОТИЧНИХ ЗМІН

*Ліскіна І.В., Мельник О.О., Загаба Л.М.,  
Кузовкова С.Д., Гренчук А.Ф.*

*Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології  
ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна*

В останні роки при рентгенологічному дослідженні або комп'ютерній томографії легень нерідко виявляють одиночні, невеликого розміру, вогнища, етіологія яких зазвичай невідома. Метою роботи було провести аналіз діагностичної значущості клініко-рентгенологічних даних та морфологічних ознак за гістологічним дослідженням доброякісних одиночних вогнищевих уражень легень без некротичних змін із урахуванням заключного клінічного діагнозу. Проаналізовано клініко-рентгенологічні дані 42 пацієнтів, гістологічні висновки за матеріалом видалених легеневи вогнищ та заключні клінічні діагнози. Тканину вогнищевого утвору отримували як за допомогою мініінвазивних процедур, так і при звичайних оперативних втручаннях. Встановлено, що рентгенологічно частіше діагностували солітарне легене вогнище (34 випадки або 81,0 %); а за етіологією переважали обмежений хронічний запальний процес або післязапальні фіброзні зміни, загалом у 29 (69,0 %) пацієнтів. Результати показали, що за основними радіографічними показниками – локалізацією, розміром, формою, характеристикою внутрішнього вмісту, чітко визначити доброякісний характер не некротизованих вогнищевих уражень легень у переважній більшості випадків неможливо. Саме морфологічне дослідження тканини таких утворень забезпечує встановлення діагнозу в більшості випадків, у нашому дослідженні – в 83,3 % пацієнтів.

**Ключові слова:** доброякісні не некротизовані вогнищеві ураження легень, рентгенологічні показники, гістологічна діагностика.



**Цитуйте українською:** Ліскіна ІВ, Мельник ОО, Загаба ЛМ, Кузовкова СД, Гренчук АФ. Клініко-морфологічна діагностика доброякісних одиночних вогнищевих уражень легень без некротичних змін. Медицина сьогодні і завтра. 2023;92(4):17-29. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.lmz>

**Cite in English:** Liskina I, Melnyk O, Zagaba L, Kuzovkova S, Grenchuk A. Clinical and morphological diagnostics of benign single focal lung lesions without necrotic changes. Medicine Today and Tomorrow. 2023;92(4):17-29. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.lmz> [in Ukrainian].

Відповідальний автор: Ліскіна І.В.  
Адреса: Україна, 03038, м. Київ,  
вул. М. Амосова, 10.  
E-mail: [liskina@ifp.kiev.ua](mailto:liskina@ifp.kiev.ua)

Corresponding author: Liskina I.  
Address: Ukraine, 03038, Kyiv,  
Amosova st., 10.  
E-mail: [liskina@ifp.kiev.ua](mailto:liskina@ifp.kiev.ua)

© Ліскіна І.В., Мельник О.О.,  
Загаба Л.М., Кузовкова С.Д.,  
Гренчук А.Ф., 2023

CC BY-NC-SA

© Liskina I., Melnyk O.,  
Zagaba L., Kuzovkova S.,  
Grenchuk A., 2023

### Вступ

За сучасним визначенням, солітарний легеневий утвір або вузол (СЛУ) – це одиночне затемнення відносно округлої форми та чіткими контурами у легені при рентгенологічному дослідженні або комп'ютерній томографії органів грудної порожнини, не більше 3 см у найбільшому розмірі, оточене не зміненою легеневою паренхімою, та не поєднане з додатковими радіографічними патологічними змінами на кшталт ателектазу, плеврального випоту або збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів [1–3]. За такою радіологічною характеристикою, як оптична щільність, СЛУ може бути гомогенним (синонім – солідним), негомогенним (субсолідним) та бути типу «матового скла», тобто несолідним. Повідомляється, що частота виявлення СЛУ при проведенні комп'ютерної томографії органів грудної порожнини складає від 8 % до 51 % усіх процедур. Відомо, що причини виникнення таких утворів вкрай різноманітні [1]. Зокрема, причиною розвитку солідних утворів можуть бути доброякісні та злоякісні пухлини, інфекційні та гранульоматозні процеси, вади розвитку тощо. Причому питома вага різних за етіологією СЛУ в різних регіонах світу значно варіює та обумовлена географічними та соціально-економічними чинниками [2]. Головне завдання при виявленні СЛУ полягає у диференційній діагностиці його злоякісного або доброякісного характеру [1; 4].

На теперішній час встановлено декілька обставин, коли виявлення СЛУ не потребує термінової подальшої діагностики. До них відносять випадки, коли наявні попередні рентгенологічні знімки, які свідчать про стабільний розмір утвору або навіть його зменшення протягом 2-річного періоду. Також існує декілька радіологічних ознак, які досить специфічні для не злоякісних

вогнищ (у тому числі – доброякісний тип кальцифікації, жирові вclusions, присутність живлячої артерії або вени). Ідентифікація дифузної, центральної, ламелярної або типу попкорну кальцифікації в легневих вузлах також, зазвичай, є проявом доброякісного ураження та в подальшому може слугувати індикатором загоснення гранульоматозного запалення. Кальцифікація типу попкорну є специфічною для гамартоми легені, особливо у поєднанні з виявленням у такому утворі включень жиру [1; 5]. Тоді як виявлення ексцентричної кальцифікації у вогнищі не дає змоги визначити характер утворення. Інші радіологічні та морфологічні ознаки, які зазвичай асоціюються з доброякісним характером ураження – полігональна, витягнута, еліпсоїдна, лінійна або плямо-подібна форма утвору, особливо з перифісулярною або субплевральною локалізацією. По суті такі утвори не можна чітко визначати як «вузли». Частина з них краще характеризувати як рубці, або, при трикутній та еліпсоїдній формі, найбільш ймовірно, вони є лімфатичними вузликами. Зазначені дані базуються на досвіді сумісної роботи патологів та рентгенологів. Та, незважаючи на величезний накопичений матеріал радіологічної діагностики СЛУ, абсолютно достовірних ознак щодо доброякісного або злоякісного характеру виявленого утворення на сьогодні не встановлено [6].

За відсутності чітких радіологічних ознак природи утворення, його називають та розглядають як «невизначений» [1; 5].

Інформаційний пошук демонструє вкрай незначну кількість наукових праць, присвячених одиночним вогнищевим ураженням не злоякісної природи. Причому практично усі вони присвячені порівняльному аналізу клініко-лабораторних та радіологічних

даних доброякісних та злоякісних одиночних нодулярних утворів, з гістологічною верифікацією їх етіології [7–9].

Практичний досвід свідчить, що навіть у разі низки доброякісних одиночних вогнищ у легенях пацієнти потребують подальшого лікування, зокрема при тривалих пневмонічних процесах із клінічною симптоматикою, у разі інфекційних захворювань на кшталт мікобактеріальної та грибової інфекції. Тобто уточнення етіології СЛУ доброякісної природи теж має важливе значення для подальшого медичного супроводу таких пацієнтів. В роботі Yang P.S. et al. (2001) [10] проводили ретельний аналіз фокальної організуючої пневмонії, яка часто може мати радіологічні ознаки, характерні й для злоякісних вузлів. Автори дослідили як клініко-радіологічні ознаки, зокрема наявність у більшості пацієнтів скарг зі сторони органів дихання, так і патологічні прояви цієї патології. Визначені морфологічні ознаки при гістологічному дослідженні утворень зіставляли з описом томограм, відмічаючи в останніх широкий спектр різних ознак та їх подібність зі злоякісними утворами.

В іншій роботі [6] проводили порівняльний аналіз злоякісних та запальних вузлів різної етіології. Усі утвори запальної природи були розподілені на 4 підгрупи з різною питомою вагою клітинних інфільтратів, осередків фіброзу, гіалінозу, наявності ексудативної реакції, тощо. Досліджені їх характеристики за томограмами, скарги пацієнтів у порівнянні з відповідними характеристиками у випадках злоякісних вузлів. Також було підтверджено, що за такими показниками, як локалізація, форма утвору, особливості щільності вузлів, чітко розмежувати запальну та пухлинну природу утвору неможливо.

Встановлення точного діагнозу у разі виявлення СЛУ забезпечує гісто-

логічне дослідження утвору [4]. Отримання тканини СЛУ можливе при різних діагностичних мініінвазивних процедурах та під час хірургічного втручання. Пряма бронхоскопія або трансbronхіальна біопсія легеневої тканини доцільні при центральній локалізації ураження та його відносно невеликих розмірах, не менше 1 см [11]. Серед хірургічних втручань наразі перевага віддається відеоасистованій торакокопії (ВАТС) із біопсією тканини СЛУ [12; 13].

**Мета дослідження** – проаналізувати діагностичну значущість клініко-рентгенологічних даних та морфологічних ознак доброякісних одиночних вогнищевих уражень легень без некротичних змін з урахуванням заключного клінічного діагнозу.

#### **Матеріали і методи**

Групу дослідження склали 42 пацієнти з одиночними вогнищевими ураженнями легень, які були обстежені та проліковані в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» за період 2017–2021 років. Вибірку випадків проводили серед 356 пацієнтів, у яких, на час госпіталізації, було діагностовано одиночні вогнищеві ураження легень та проведені мініінвазивні процедури та/або оперативні втручання з отриманням біологічного матеріалу для цитологічного та гістологічного дослідження.

За результатами морфологічних досліджень першочергово усі пацієнти були розподілені на дві групи: з ураженнями пухлинного генезу та вогнищами не неопластичної природи.

В останню групу увійшли пацієнти із вогнищами запальної природи, ураженнями внаслідок локальних порушень кровообігу, з уродженими вадами розвитку тощо. З урахуванням однієї з важливих морфологічних ознак,

а саме, наявності некрозу в ділянці вогнищевому ураження [14], остання група додатково була розподілена на 2 підгрупи: з наявністю некрозу та без некротичних змін. Саме остання підгрупа пацієнтів становила предмет нашого дослідження.

У групу дослідження увійшло 29 (69,0 %) жінок та 13 (31,0 %) чоловіків. Загальний середній вік пацієнтів склав (50,5±2,2) роки. Відповідно середній вік жінок був (52,1±2,6) роки, та чоловіків – (46,8±4,0) років.

Загальна кількість вогнищевих утворів склала 52. За кількістю вогнищевих утворень в одного пацієнта у 34 випадках діагностовано 1 утвір, у 6 – по 2 утвори, та у 2-х випадках було по 3 утвори. Розміри кожного з утворень не перевищували 30 мм (діапазон 3÷30 мм).

Групу дослідження, відповідно до заключного клінічного діагнозу, було розподілено на наступні підгрупи: 1) випадки абсцесу легені; 2) випадки хронічного запального процесу (затяжної пневмонії; пневмонії на стадії її організації або формування запальної псевдопухлини); 3) випадки після-запальних змін та вогнищевому пневмофіброзу; 4) випадок судинної мальформації; 5) випадок саркоїдозу; 6) діагноз не встановлено; 7) інше.

Статистична обробка проводилась за допомогою програми Microsoft Excel 2010 (США). Оцінку вірогідності розбіжностей порівнюваних показників проводили з використанням кутового перетворення Фішера. Усі значення було виражено як середні із урахуванням стандартної помилки середнього. Прийнятий рівень достовірних значень вважається  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

З метою встановлення етіології вогнищевому утворення (одного або двох-трьох, які попередньо було діагностовано при рентгенологічному дослід-

женні), в кожному випадку, залежно від різних чинників, було застосовано низку різних мініінвазивних діагностичних процедур та/або здійснено оперативні втручання з видаленням таких вогнищ у легені. У незначній кількості випадків (4 або 9,5 %) в першу чергу було виконано мініінвазивну діагностичну процедуру, а потім – проведено оперативне втручання (табл. 1). Та в одному випадку було здійснено 4 діагностичних мініінвазивних процедури, оскільки утвір мав великі розміри (у діаметрі до 30 мм) та ризик його злоякісності клінічно був високий.

Найбільш поширеними діагностичними заходами були проведення прямої біопсії при ФБС, коли отримували фрагменти стінки бронху та прилеглої легеневої паренхіми (10 [23,8 %] випадків); та здійснення трансbronхіальної біопсії легеневої тканини у ділянці вогнища під радіологічним контролем під час ФБС (16 [38,1 %] випадків). Серед оперативних втручань переважно проводили резекцію частки легені з вогнищевим ураженням (16 [84,2 %] випадків серед усіх 19 втручань).

За результатами гістологічного дослідження біопсійного та операційного матеріалу, з урахуванням наявних клініко-лабораторних даних, були отримані наступні діагнози-висновки. Причому гістологічні висновки відповідали заключному клінічному діагнозу у пацієнтів на час виписки зі стаціонару.

Абсцес легені встановлено у 4-х (9,5 %) випадках, при цьому хронічний перебіг абсцесу діагностовано у 3-х пацієнтів. При мікроскопічному дослідженні типовими гістологічними ознаками були осередкові неспецифічні запально-клітинні інфільтрати з лімфоїдних клітин, плазмоцитів, макрофагів, гістіоцитів, фібробластів; серед них дрібні скупчення нейтрофілів, осередкові розростання сполучної тканини.

Таблиця 1. Види та кількість мініінвазивних діагностичних процедур та оперативних втручань у підгрупах пацієнтів з різною патологією (n=42), абс.

Мініінвазивні діагностичні процедури та оперативні втручання	Підгрупа 1* (n=14)	Підгрупа 2** (n=15)	Підгрупа 3*** (n=6)	Підгрупа 4**** (n=7)
Пряма біопсія при ФБС стінки бронху	5	3	0	2
ФБС з ТББЛ	5	6	0	5
Трансторакальна біопсія утвору	1	0	0	0
Резекція утвору	5	6	4	1
Лобектомія	2	0	1	0
ВАТС з тотальною біопсією утвору	2	1	0	0
ВАТС з біопсією плеври + голкова біопсія утвору	0	0	1	0
Загальна кількість	20	16	6	8
Кількість мініінвазивних діагностичних процедур та оперативних втручань в одного пацієнта:				
– одна	10	14	6	6
– дві	3	1	0	1
– чотири	1	0	0	0

Примітки: \* – хронічний запальний процес (затяжна пневмонія), пневмонія на стадії організації, формування запальної псевдопухлини; \*\* – наслідки запального процесу, післязапальні зміни, пневмофіброз; \*\*\* – абсцес легень, судинна мальформація, саркоїдоз; \*\*\*\* – не інформативні; ФБС – фібробронхоскопія; ТББЛ – трансбронхіальна біопсія легені; ВАТС – відеоасистована торакоскопія.

Характерними проявами також були спостереження склерозування стінок судинного русла у ділянці запалення, по периферії – незначна ексудативна реакція в альвеолах, дрібні дистелектази. Показово, що не спостерігали типової структури сформованого абсцесу із товстою капсулою та вираженою центральною ділянкою некробіозу із нейтрофільним компонентом. Тобто вогнище у легені, скоріше за все, по суті було представлене абсцесом на стадії його формування.

Хронічний запальний процес неспецифічної природи, за клінічним визначенням – обмежена затяжна пневмонія або пневмонія на стадії її організації, та, можливо, формування структури типу запальної псевдопухлини, були діагностовані в 14 (33,3 %) випадках. Мікроскопічно виявляли ознаки хронічного неспецифічного запального процесу, переважно на стадіях проліферації та організації, розростання неспецифічної грануляційної тканини різного ступеня зрілості, явища неомік-

роангіоматозу, помірну інфільтрацію лімфоїдними клітинами, пучкові розростання пухкої сполучної тканини. В окремих випадках також виявляли осередкову еозинофільну інфільтрацію, зрідка спостерігали також неспецифічну гігантоклітинну реакцію (виявляли одиночні гігантські багатоядерні клітини, частіше – типу «іншорідного тіла»). А також в одиночних випадках спостерігали клітинну атипію окремих альвеолоцитів, переважно – ядерну, що, ймовірно, було пов'язано з вірусною інфекцією.

В одиночних спостереженнях формування запальної псевдопухлини вище зазначені гістологічні ознаки, притаманні хронічному запальному процесу, мали досить компактну, щільну організацію, з можливою наявністю численних різноспрямованих пучкових розростань волокон сполучної тканини. Або спостерігали щільну запально-клітинну інфільтрацію, в основному з лімфоцитів, плазмоцитів, з домішкою еозинофілів та клітин фібробластичного ряду.

Переважно тільки післязапальні зміни легеневої паренхіми, локальний пневмофіброз визначено у 15 (35,7 %) випадках. Мікроскопічно в цих випадках переважали прояви розростань волокнистої сполучної тканини тяжистого та вогнищевого типу, з частковим гіалінозом колагенових волокон. Характерними спостереженнями були помірний та виразний склероз стінок судинного русла. Могли спостерігатися залишкові ділянки неспецифічної зрілої грануляційної тканини із одиночними незначними скупченнями клітин запального ряду, та ознаками її фіброзування. Поряд з таким вогнищем часто спостерігали рубцеву емфізему.

В одиночних спостереженнях діагностовано вогнище судинної мальформації та саркоїдоз легень. У випадку судинної мальформації на тлі мало змінених альвеол було виявлено декілька

близько розташованих досить крупних судин незвичної будови, з потовщеною стінкою та зі стазом крові, поряд – дрібний дистелектаз. Ознаки запального процесу не спостерігали.

У випадку саркоїдозу було виявлено одиночне досить крупне вогнище зливних не некротизованих невеликих мноморфних епітеліоїдноклітинних гранульом з численними гігантськими багатоядерними клітинами. Між ними – розростання сполучної тканини та осередкова помірна лімфоїдноклітинна інфільтрація. Окремі гранульоми були частково фіброзовані. По периферії утвору – емфізематозні зміни, дистелектази.

Ще в 7-и (16,7 %) випадках заключний клінічний діагноз базувався на сукупності усіх клініко-лабораторних даних та нагляду за пацієнтом – у 2-х спостереженнях виставлено заключний діагноз хронічного неспецифічного захворювання легень; та в 5 випадках остаточно природу одиночних вогнищевих утворень легень не було встановлено. Серед останніх у 4-х випадках досліджували лише матеріал біопсії при ФБС та ТББЛ, який був мало інформативним. Та в одному випадку за гістологічним дослідженням був зроблений висновок щодо значних після-запальних змін легеневої паренхіми неспецифічного характеру. Та з частковою оклюзією судинного русла. Тим не менш у клініцистів залишилися сумніви щодо відповідного заключного діагнозу з урахуванням усіх результатів клініко-лабораторного обстеження та лікування. Враховуючи, що найбільш численними підгрупами були випадки хронічного запального процесу неспецифічної природи та обмежених після-запальних змін (загалом вони склали 69,0 % від усіх випадків), було більш детально проаналізовано клініко-лабораторні показники та рентгенологічні характеристики саме цих підгруп (табл. 2).



Таблиця 2. Деякі клінічні дані пацієнтів з доброякісними одиночними вогнищевими ураженнями легень без некротичних змін в підгрупах (n=29), абс.,%

Показник	Підгрупа 1* (n=14)	Підгрупа 2** (n=15)
Стать		
– жінки	8 (57,1)	13 (86,7)
– чоловіки	6 (42,9)	2 (13,3)
Вік (роки)		
– жінки	44,9±4,3	54,4±3,9
– чоловіки	47,7±6,1	41,5±20,5
Скарги:		
– відсутні	4 (28,6)	3 (20,0)
– субфебрильна температура тіла	5 (35,7)	3 (20,0)
– малопродуктивний кашель	6 (42,9)	9 (60,0)
– слабкість, втомлюваність	5 (35,7)	6 (40,0)
– біль в області грудної клітки	4 (28,6)	1 (6,7)
– задишка	2 (14,3)	2 (13,3)
Мініінвазивні діагностичні процедури та оперативні втручання:		
– одна	10 (71,4)	14 (93,3)
– дві	3 (21,4)	1 (6,7)
– чотири	1 (7,1)	0 (0,0)
Пряма біопсія при ФБС	5 (35,7)	2 (13,3)
Біопсія при ФБС ТББЛ з вогнища	5 (35,7)	6 (40,0)
Трансторакальна біопсія утвору	1 (7,1)	0 (0,0)
ВАТС з тотальною біопсією утвору	2 (14,3)	1 (6,7)
Оперативні втручання:		
– резекція легені з вогнищем	5 (35,7)	6 (40,0)
– лобектомія	2 (14,3)	0 (0,0)

Примітки: \* – хронічний запальний процес (затяжна пневмонія), пневмонія на стадії організації, формування запальної псевдопухлини; \*\* – наслідки запального процесу, післязапальні зміни, пневмофіброз.

Загалом можна зазначити, що загальні клінічні показники суттєво не відрізнялися між обома підгрупами пацієнтів. У підгрупі з післязапальними змінами переважали особи жіночої статі. Більшість пацієнтів обох підгруп мали скарги неспецифічного характеру. Та серед діагностичних процедур переважали саме мініінвазивні процедури (пряма біопсія при фібробронхоскопії або трансbronхіальна біопсія легені при ФБС),

які у деяких випадках проводилися кілька разів, що було обумовлено малою інформативністю біопсій при першому дослідженні.

У таблиці 3 наведені основні радіологічні характеристики одиночних вогнищевих уражень легень у двох підгрупах.

Аналіз отриманих кількісних даних за рентгенограмами та томограмами показав, що кількість вогнищевих

Таблиця 3. Рентгенологічна характеристика доброякісних одиночних вогнищевих уражень легень без некротичних змін у двох підгрупах (n=29), абс.,%

Показник	Підгрупа 1* (n=14)	Підгрупа 2** (n=15)
Локалізація:		
– права легеня	8 (57,1)	10 (66,7)
- верхня частка	3 (21,4)	5 (33,3)
- середня частка	1 (7,1)	3 (20,0)
- нижня частка	4 (28,6)	2 (13,3)
– ліва легеня	9 (64,3)	9 (60,0)
- верхня частка	3 (21,4)	7 (46,7)
- нижня частка	6 (42,9)	2 (13,3)
Середній розмір утвору, мм	22,2±2,2	16,3±1,6
Контури утвору:		
– чіткі	11 (78,6)	6 (40,0)
– променисті	4 (28,6)	3 (20,0)
– не чіткі	3 (21,4)	8 (53,3)
Форма утвору:		
– округла	6 (42,9)	5 (33,3)
– овальна	5 (35,7)	4 (26,7)
– неправильна	3 (21,4)	6 (40,0)
Вміст утвору:		
– однорідний (солідний)	5 (35,7)	3 (20,0)
– неоднорідний (субсолідний)	2 (14,3)	2 (13,3)
– типу «матового скла» (несолідний)	5 (35,7)	8 (53,3)
– з деструкцією	3 (21,4)	–
Прилеглі ділянки легеневої тканини:		
– осередки гіпопневматозу	4 (28,6)	3 (20,0)
– деформація, посилений легеневий малюнок	4 (28,6)	2 (13,3)
– без змін	2 (14,3)	1 (6,7)
– фіброзні зміни	–	–
Ознаки лімфаденопатії (незначної, помірної)	1 (7,1)	1 (6,7)
Попередній клінічний діагноз:		
– утворення неясного генезу	11(78,6)	11 (73,3)
– диференційна діагностика новоутворення, фіброзу, абсцесу	2 (14,3)	2 (13,3)
– диференційна діагностика новоутворення та туберкульозу	–	1 (6,7)
– підозра на злоякісне утворення	1 (7,1)	1 (6,7)

Примітки: \* – хронічний запальний процес (затяжна пневмонія), пневмонія на стадії організації, формування запальної псевдопухлини;

\*\* – наслідки запального процесу, післязапальні зміни, пневмофіброз.

уражень в обох легенях була однаковою, та частіше уражувалися верхні частки. Середні розміри вогнищ були вірогідно більшими у пацієнтів з хронічним запальним процесом та складали 22,2 мм порівняно з 16,3 мм у підгрупі з післязапальними змінами ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів з хронічним запаленням частіше виявляли чіткі контури вогнищ, тоді як у підгрупі з післязапальними змінами переважали нечіткі контури, форма утворень в обох підгрупах досить варіювала. За характеристикою вмісту вогнищевих уражень при хронічному запаленні були досить різні спостереження, тоді як у підгрупі з післязапальними змінами переважали вогнища типу «матового скла». Також можна зазначити, що одиночні вогнища з мінімальними деструктивними змінами спостерігали лише в підгрупі із хронічним запальним процесом.

Аналіз виявлених рентгенологічних даних та їх зіставлення з відомими відповідними характеристиками вогнищ, зокрема, злоякісної природи, дозволяє зрозуміти, чому у переважній більшості випадків обох підгруп попередній клінічний діагноз був «утворення неясного генезу». Згідно з результатами багатьох сучасних досліджень, пов'язаних з діагностикою етіології одиночних вогнищевих уражень легень, вищеописані радіологічні характеристики утворів (контури, форма, характер оптичної щільності) та їх локалізація притаманні низці злоякісних утворів, зокрема, окремим підтипам аденокарциноми легень [6]. Додатковим важливим чинником є розмір утворень, оскільки доведено, що чим більший розмір вогнища, тим вищий ризик його злоякісної природи [3]. Згідно до основних, широко визнаних у світі, керівництв щодо медичного менеджменту одиночних легеневиx вузликів-вогнищ, наразі пропонуються різні тактики медичних дій для вузликів різ-

них розмірів та оптичної щільності. Зокрема, критичними розмірами утворів вважають 6–8 мм та урахування їх щільності; вузлики менших розмірів відносять до утворів з низьким рівнем злоякісності, тоді як утвори більші за 8 мм повинні більш активно досліджуватися [15] та мають більш високий ризик злоякісної природи. В нашому дослідженні середні розміри утворів були досить значними, в найбільш численних підгрупах: 22,2 мм та 16,3 мм. Тобто, такі розміри одиночних утворів при їх першому рентгенологічному виявленні за попередньою клінічною оцінкою мають досить високий ризик злоякісності.

Загалом більшість сучасних науково-практичних досліджень спрямована на неінвазивні методи діагностики одиночних легеневиx вогнищ: удосконалення радіографічного обладнання та застосування вдосконалених моделей математичного аналізу зображень утворень з метою верифікації їх злоякісного або доброякісного характеру.

Таким чином, натепер ані загальні клініко-лабораторні дані, ані радіологічні дослідження у більшості випадків не можуть коректно верифікувати природу одиночних вогнищевих уражень, що обумовлює принципове провідне значення саме морфологічного дослідження тканини таких утворень. За результатами нашого дослідження повна відповідність гістологічного висновку щодо природи легеневого утвору та заключного клінічного діагнозу визначена у 35 (83,3 %) пацієнтів.

### Висновки

Серед одиночних не некротизованих вогнищевих уражень легень доброякісного характеру за етіологією переважають хронічний неспецифічний запальний процес (затяжна пневмонія, пневмонія на стадії її організації, запальна псевдопухлина) та післязапаль-

ні фіброзні зміни, у тому числі – вогнищевий пневмофіброз. У нашому дослідженні загалом вони склали 69 % від усіх випадків.

За основними рентгенологічними показниками (локалізацією, розміром, формою, характеристикою внутрішнього вмісту) чітко визначити доброякісний характер не некротизованих вогнищевих уражень легень у переважній більшості випадків неможливо. Допоміжними чинниками на користь доброякісного характеру вогнища можна вважати тривале існування патологічного вогнища за даними анамнезу та характер/патерн кальцифікації утворення за її наявності.

Гістологічне дослідження тканини вогнищевих уражень легень не тільки забезпечує встановлення доброякісної або злоякісної природи утворень, але й, у разі їх доброякісного характеру, дозволяє уточнити їх етіологію у більшості випадків (83,3 %). Саме точний

діагноз доброякісних вогнищ, зокрема без некротичного компоненту, дозволяє, при необхідності, призначити в подальшому додаткове медикаментозне лікування, визначити подальшу оптимальну тактику медичних дій.

#### **Перспективність подальших досліджень**

Можна вважати наступним важливим кроком нашого дослідження проведення порівняння анамнестичних, рентгенологічних, клініко-лабораторних даних та результатів гістологічної діагностики одиночних доброякісних неопластичних утворень легень з та без некротичного компоненту, оскільки при попередньому інформаційному пошуку подібні дослідження не було знайдено. Отримані нами попередні дані не виключають наявності окремих суттєвих відмінностей у таких випадках, які можуть бути корисними на етапі діагностики.

**Конфлікт інтересів** відсутній.

#### **Література**

1. Skouras VS, Tanner NT, Silvestri GA. Diagnostic Approach to the Solitary Pulmonary Nodule. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(6):762-9. DOI: 10.1055/s-0033-1358559. PMID: 24258566.
2. Murrmann GB, van Vollenhoven FH, Moodley L. Approach to a solid solitary pulmonary nodule in two different settings – "Common is common, rare is rare". *J Thorac Dis*. 2014;6(3):237-48. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.13. PMID: 24624288.
3. Larici AR, Farchione A, Franchi P, Ciliberto M, Cicchetti G, Calandriello L, et al. Lung nodules: size still matters. *Eur Respir Rev*. 2017;26(146):170025. DOI: 10.1183/16000617.0025-2017. PMID: 29263171.
4. Choi SM, Heo EY, Lee J, Park YS, Lee CH, Park CM, et al. Characteristics of benign solitary pulmonary nodules confirmed by diagnostic video-assisted thoracoscopic surgery. *Clin Respir J*. 2016;10(2):181-8. DOI: 10.1111/crj.12200. PMID: 25103572.
5. Abbott GF, Vlahos I. CT Diagnosis and Management of Focal Lung Disease. 2019. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK (eds). *Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019–2022: Diagnostic and Interventional Imaging*. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 5. PMID: 32096936.
6. Xiao YD, Lv FJ, Li WJ, Fu BJ, Lin RY, Chu ZG. Solitary Pulmonary Inflammatory Nodule: CT Features and Pathological Findings. *J Inflamm Res*. 2021;14:2741-51. DOI: 10.2147/JIR.S304431. PMID: 34211291.

7. Jiang J, Lv ZM, Lv FJ, Fu BJ, Liang ZR, Chu ZG. Clinical and Computed Tomography Characteristics of Solitary Pulmonary Nodules Caused by Fungi: A Comparative Study. *Infect Drug Resist.* 2022;15:6019-28. DOI: 10.2147/IDR.S382289. PMID: 36267266.
8. Chu ZG, Sheng B, Liu MQ, Lv FJ, Li Q, Ouyang Y. Differential Diagnosis of Solitary Pulmonary Inflammatory Lesions and Peripheral Lung Cancers with Contrast-enhanced Computed Tomography. *Clinics.* 2016;71(10):555-61. DOI: 10.6061/clinics/2016(10)01. PMID: 27759842.
9. He XQ, Li X, Wu Y, Wu S, Luo TY, Lv FJ, Li Q. Differential Diagnosis of Nonabsorbable Inflammatory and Malignant Subsolid Nodules with a Solid Component  $\leq 5$  mm. *J Inflamm Res.* 2022;15:1785-96. DOI: 10.2147/JIR.S355848. PMID: 35300212.
10. Yang PS, Lee KS, Han J, Kim EA, Kim TS, Choo IW. Focal Organizing Pneumonia: CT and Pathologic Findings. *J Korean Med.* 2001;16(5):573-8. DOI: 10.3346/jkms.2001.16.5.573. PMID: 11641525.
11. Ost D, Fein A. Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(3Pt1):782-7. DOI: 10.1164/ajrccm.162.3.9812152. PMID: 10988081.
12. Chang AC, Yee J, Orringer MB, Iannettoni MD. Diagnostic thoroscopic lung biopsy: an outpatient experience. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(6):1942-6. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)04164-4. PMID: 12643377.
13. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Ohmatsu H, Takahashi K, Nishimura M, Nishiwaki Y. Video-assisted thoroscopic surgery for small indeterminate pulmonary nodules: indications for preoperative marking. *Chest.* 1999;115(2):563-8. DOI: 10.1378/chest.115.2.563. PMID: 10027460.
14. Urer HN, Gunluoglu MZ, Unver N, Toprak S, Ortakoylu MG. Benign solitary pulmonary necrotic nodules: how effectively does pathological examination explain the cause? *Can Respir J.* 2020;2020:7850750. DOI: 10.1155/2020/7850750. PMID: 32695245.
15. Kim TJ, Kim CH, Lee HY, Chung MJ, Shin SH, Lee KJ, Lee KS. Management of incidental pulmonary nodules: current strategies and future perspectives. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(2):173-94. DOI: 10.1080/17476348.2020.1697853. PMID: 31762330.

*Liskina I., Melnyk O., Zagaba L., Kuzovkova S., Grenchuk A.*

#### **CLINICAL AND MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS OF BENING SINGLE FOCAL LUNG LESIONS WITHOUT NECROTIC CHANGES**

In recent decades, the problem of accidental detection by radiography or chest computer tomography of solitary focal formations smaller than 3 cm has become relevant. Although the primary task is to find out its benign or malignant nature as soon as possible, the clarification of the etiology of benign formations with non-neoplastic genesis retains an important clinical significance, in particular in cases of their infectious nature. The purpose of the study was to analyze the diagnostic significance of clinical and radiological data and morphological features of benign single focal lung lesions without necrotic changes, taking into account the final clinical diagnosis. The study group consisted of 42 patients with single benign focal lung lesions without necrosis. Among them there were 29 (69.0%) women and 13 (31.0%) men. Average age of the patients was (50.5±2.2) years. The total number of focal formations was 52. According to the number of focal formations, one patient was diagnosed with 1 formation in 34 cases, 2 formations in 6, and 3 formations in 2 cases. The dimensions of each of the formations did not exceed 30 mm. The most common diagnostic measures were direct biopsy at FBS, 10

(23.8%) cases; and transbronchial biopsy of lung under radiological control, 16 (38.1%) cases respectively. Among the operative interventions, lobe resection of the lung with a focus was mainly performed, in 16 (84.2%) cases. According to the results of the histological examination and taking into account the clinical and laboratory data, the following diagnoses were obtained, which corresponded to the final clinical diagnosis of the patients. A lung abscess was established in 4 (9.5%) cases; a chronic inflammatory process of a non-specific nature was diagnosed in 14 (33.3%) cases. Predominantly post-inflammatory changes and local pneumofibrosis were determined in 15 (35.7%) cases. Vascular malformation and pulmonary sarcoidosis were diagnosed once. In another 7 (16.7%) cases, the final clinical diagnosis was based on clinical and laboratory data and patient supervision - in 2 observations, the final diagnosis of chronic non-specific pulmonary disease was made; and in 5 cases, the nature of single focal pulmonary formations was not established. The most numerous subgroups were cases with a chronic non-specific inflammatory process and with limited post-inflammatory changes (in total, they amounted to 69.0%), so the clinical and radiological indicators of these subgroups were analyzed more detail. Overall clinical data did not differ significantly between both subgroups. Females predominated in the group with post-inflammatory changes. The number of focal lesions in both lungs was equal; the upper lobes were more often affected. The average size of foci was significantly larger in patients with a chronic inflammatory process and was 22.2 mm compared to 16.3 mm in the subgroup with post-inflammatory changes ( $p < 0.05$ ). Single foci with minimal destructive changes were observed only in the subgroup with a chronic inflammatory process. As a result of the research, such findings were obtained. Among benign single non-necrotized focal pulmonary lesions chronic non-specific inflammatory process and post-inflammatory fibrotic changes, including focal pneumofibrosis, predominate in etiology. In our study, they accounted for 69% of all cases. According to the main radiological indicators (localization, size, shape, characteristics of the internal contents) it is impossible correct determination of the benign nature of non-necrotized focal lung lesions in the vast majority of cases. Histological examination of tissue of focal lesions not only determines benign or malignant nature of the formations, but also, in the case of their benign nature, allows clarify their etiology in most cases (83.3%).

**Keywords:** *benign non-necrotized focal lung lesions, X-ray indicators, histological diagnostics.*

*Надійшла до редакції 08.08.2023*

### **Відомості про авторів**

*Ліскіна Ірина Валентинівна* – доктор медичних наук, завідувача лабораторією патоморфології, старший науковий співробітник ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Адреса: Україна, 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.

E-mail: [liskina@ifp.kiev.ua](mailto:liskina@ifp.kiev.ua)

ORCID: 0000-0001-8879-2345.

*Мельник Ольга Олександрівна* – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії патоморфології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Адреса: Україна, 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.

E-mail: [oleksynskaya@ifp.kiev.ua](mailto:oleksynskaya@ifp.kiev.ua)

ORCID: 0000-0002-6531-7637.

*Загаба Людмила Михайлівна* – кандидат медичних наук, науковий співробітник лабораторії патоморфології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Адреса: Україна, 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.

E-mail: [morphol@ifp.kiev.ua](mailto:morphol@ifp.kiev.ua)

ORCID: 0000-0002-2593-8893.

*Кузовкова Світлана Дмитрівна* – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник лабораторії патоморфології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Адреса: Україна, 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.

E-mail: [kuzovkova@ifp.kiev.ua](mailto:kuzovkova@ifp.kiev.ua)

ORCID: 0000-0002-3381-9085.

*Гренчук Алла Федорівна* – біолог, завідувача лабораторії цитології Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

Адреса: Україна, 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.

E-mail: [grenchuk@ifp.kiev.ua](mailto:grenchuk@ifp.kiev.ua)



УДК: 612.616:612.015.11:612.014.484

## ПОКАЗНИКИ ОКСИДАТИВНО-НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ ЧОЛОВІКІВ, ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК БОЙОВИХ ДІЙ

*Онуфрович О.К., Воробець М.З., Беседіна А.С.,*

*Мельник О.В., Воробець Д.З., Фафула Р.В., Воробець З.Д.*

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

У статті представлено дані про стан пероксидації ліпідів і активності ізоформ NO-синтази та аргінази лімфоцитів і сироватки периферичної крові у чоловіків, постраждалих внаслідок бойових дій (кульові та осколкові поранення). Були обстежені 68 чоловіків, постраждалих внаслідок бойових дій (осколкові та кульові поранення), які склали основну групу. До групи контролю були включені 48 практично здорових чоловіків. Пацієнти основної та контрольної груп були розділені на дві вікові підгрупи кожна: 20–39 років і 40–60 років. Вміст МДА у сироватці крові пацієнтів обох підгруп основної групи був в 1,4 рази вищий, ніж в осіб відповідних підгруп групи контролю ( $p < 0,05$ ). У лімфоцитах периферичної крові вміст МДА у пацієнтів обох вікових підгруп основної групи був 1,3–1,4 рази вищий, ніж в осіб відповідних підгруп групи контролю ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ). У сироватці та лімфоцитах крові чоловіків, постраждалих внаслідок бойових дій, суттєво зростає активність індукбельного ( $\text{Ca}^{2+}$ -незалежного) *de novo* синтезу NO. Водночас активність  $\text{Ca}^{2+}$ -залежної NO-синтази в лімфоцитах крові чоловіків, постраждалих внаслідок бойових дій, була нижчою в 2,4 рази у порівнянні з показниками практично здорових чоловіків ( $p < 0,001$ ), а в сироватці крові майже не змінювалася. Підтверджено, що у чоловіків, постраждалих внаслідок бойових дій, індукбельна NOS може активувати процеси пероксидного окиснення ліпідів, оскільки зафіксовано прямий достовірний прямий кореляційний зв'язок високої сили між активністю  $\text{Ca}^{2+}$ -незалежної iNOS і вмістом МДА ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,05$ ). Встановлений також вірогідний середньої сили кореляційний зв'язок між активністю аргінази і вмістом МДА ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** *малоновий діальдегід, NO-синтаза, аргіназа.*



**Цитуйте українською:** Онуфрович ОК, Воробець МЗ, Беседіна АС, Мельник ОВ, Воробець ДЗ, Фафула РВ, Воробець ЗД. Показники оксидативно-нітрозативного стресу чоловіків, постраждалих внаслідок бойових дій. Медицина сьогодні і завтра. 2023;92(4):30-8.  
<https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.ovb>

**Cite in English:** Onufrovych OK, Vorobets MZ, Besedina AS, Melnyk OV, Vorobets DZ, Fafula RV, Vorobets ZD. Indicators of oxidative-nitrosative stress of men injured as a result of combat actions. Medicine Today and Tomorrow. 2023;92(4):30-8.  
<https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.ovb> [in Ukrainian].

Відповідальний автор: Фафула Р.В.  
Адреса: Україна, 79010, м. Львів,  
вул. Пекарська, 69.  
E-mail: [roman\\_fafula@ukr.net](mailto:roman_fafula@ukr.net)

Corresponding author: Fafula R.V.  
Address: Ukraine, 79010, Lviv,  
Pekarska str., 69.  
E-mail: [roman\\_fafula@ukr.net](mailto:roman_fafula@ukr.net)

© Онуфрович О.К., Воробець М.З.,  
Беседіна А.С., Мельник О.В.,  
Воробець Д.З., Фафула Р.В.,  
Воробець З.Д., 2023

CC BY-NC-SA

© Onufrovych O.K., Vorobets M.Z.,  
Besedina A.S., Melnyk O.V.,  
Vorobets D.Z., Fafula R.V.,  
Vorobets Z.D., 2023

## Вступ

Відомо, що у патогенезі багатьох захворювань значну роль відіграє оксидативний стрес. Ушкодження будь-якого генезу призводить до активації вільнорадикальних процесів не лише в місці пошкодження, але й в цілому організмі. Травми, осколкові та кульові поранення, а також нервові розлади можуть спричиняти оксидативний стрес. Останній виникає внаслідок дисбалансу між генерацією активних форм кисню (АФК) та активністю антиоксидантного захисту [1–5].

Впродовж останніх десятиліть у науковій літературі накопичено багато відомостей щодо тісного функціональної взаємодії між АФК та оксидом азоту (NO). Зокрема відомо, що за низьких фізіологічних концентрацій АФК та NO є фізіологічними модуляторами та виконують сигнальні функції. Гіперпродукція АФК та NO спричиняє розвиток оксидативного та пов'язаного з ним нітразивного стресу. Останній може викликати незворотні пошкодження в усіх біо(макро)молекулах, зокрема в ДНК та білках. У високих концентраціях NO може виступати як цитотоксичний агент з прооксидантними та апоптотичними властивостями. Показано, що NO пригнічує репаративні та біоенергетичні процеси. Також пошкоджувальна дія NO опосередковується пероксинітридом, що продукується за високої генерації супероксид-аніона та оксиду азоту [6; 7].

Відомо, що NO генерується ензиматично при окисненні L-аргініну за участю NO-синтаз (NOS). В організмі людини NOS існує у трьох ізоформах: ендотеліальній, нейрональній та індукци-

бельній (eNOS, nNOS, iNOS), які кодуються різними генами, є різними за місцем локалізації та відмінними за характером індукції [8; 9]. Нейрональна й ендотеліальна ізоформи є  $\text{Ca}^{2+}$ -залежними, конститутивними ензимами (cNOS), які синтезують фізіологічну або базальну невелику кількість NO.  $\text{Ca}^{2+}$ -незалежна ізоформа iNOS не експресується за умов фізіологічної норми (за відсутності екстремальних ендотеліальних та екзогенних факторів), а її експресія індуктується прозапальними факторами, зокрема бактеріальними ліпополісахаридами, прозапальними цитокінами, активованими макрофагами. Відомо, що ця ізоформа NOS забезпечує продукцію NO у концентраціях на декілька порядків вище, ніж cNOS, що характерно для патофізіологічних станів. Конкурентним до NO-синтазного шляху є неокисний шлях перетворення L-аргініну за участю аргінази [10–12].

**Мета дослідження** – оцінити стан пероксидації ліпідів і активності ізоформ NO-синтази та аргінази лімфоцитів і сироватки периферичної крові у чоловіків постраждалих внаслідок бойових дій (кульові та осколкові поранення).

## Матеріали і методи

Основу роботи склали результати дослідження показників пероксидації ліпідів і активності аргіназо-NO-синтазної системи лімфоцитів і сироватки крові 68 чоловіків, постраждалих внаслідок бойових дій (осколкові та кульові поранення). Вони склали основну групу, яку поділили на дві підгрупи за віком: 20–39 років і 40–60 років. Для виділення лімфоцитів, забір периферичної крові в пацієнтів проводили після

їх клінічного обстеження та перед призначенням лікування.

Крім того, у дослідженні взяли участь 48 практично здорових чоловіків без скарг на сексуальну дисфункцію, без кардіологічних, неврологічних або ендокринних захворювань. Вони склали контрольну групу, яка також була розділена на дві вікові підгрупи: 20–39 років (30 чоловіків) та 40–60 років (18 чоловіків).

Лімфоцити периферичної крові виділяли за модифікованим методом *Boyum A.* [13]. Кров попередньо розводили фізіологічним розчином у співвідношенні 1:1, потім нашаровували у градієнті густини фікол-тріумбасту ( $\rho = 1,08 \text{ г/см}^3$ ). Центрифугування здійснювали протягом 20 хвилин за відцентрового прискорення 500 g. Отримані інтерфазні кільця моноклеарних клітин відмивали протягом 10 хв. фізіологічним розчином двічі. До осаду додавали фізіологічний розчин та ресуспензували. Оцінку цілісності та життєздатності клітини здійснювали в камері Горяєва використовуючи барвник трипановий синій. Вказані показники для лімфоцитів крові становили не менше 95 % в усіх дослідках. Для здійснення пермеабілізації клітинних мембран та визначення активностей ензимів до суспензії лімфоцитів додавали сапонін у концентрації 0,2 % (оптимальна концентрація) та інкубували протягом 10 хв. при помірному струшуванні.

Сироватку отримували з крові, відібраної в одноразові пробірки без додавання антикоагулянту. Отриману кров витримували при кімнатній температурі протягом 30 хв. до повного утворення згустку або поміщали у термостат при 37°C на 15 хв. Після цього центрифугували при 1200–2000 g впродовж 15 хв.

Стан пероксидації ліпідів оцінювали за визначенням вмісту малонового діальдегіду (МДА). Останній за високої

температури в кислому середовищі взаємодіє з 2-тіобарбітуровою кислотою з утворенням забарвленого продукту – триметиленового комплексу з максимумом поглинання за  $\lambda = 532 \text{ нм}$  [14; 15].

Визначення NO-синтазної ензиматичної активності сироватки і лімфоцитів крові здійснювали при 37°C у інкубаційному середовищі (1,5 мл), що містив: трис-НCl – 0,08 М (pH 7,4), CaCl<sub>2</sub> – 10 мМ, L-аргінін – 0,15 мМ, NADPH(H<sup>+</sup>) – 0,12 мМ. Контрольні зразки замість NADPH(H<sup>+</sup>) та L-аргінину містили бідистильовану воду. NO-синтазну реакцію ініціювали додаванням до середовища інкубації аліквоти протеїну, при цьому вміст протеїну у пробі не перевищував 50–70 мкг/мл. Проби спектрофотометрували при  $\lambda = 340 \text{ нм}$ . Реакцію зупиняли внесенням до реакційного середовища HClO<sub>4</sub> (1,5 М). Активність ізоформ NO-синтази виражали в наномолях окисненого NADPH(H<sup>+</sup>)/хв. на 1 мг протеїну. Для визначення активності Ca<sup>2+</sup>-незалежної iNOS в середовище інкубації замість CaCl<sub>2</sub> додавали селективний інгібітор iNOS аміногуанідин. Активність cNOS виражали як різницю між загальною активністю NO-синтази і активністю iNOS.

Активність аргінази в сироватці крові і лімфоцитах реєстрували за продукцією сечовини. Використовували інкубаційне середовище, що містило (мМ): 20 Трис HCl, 100 L-аргінін, 2 MnCl<sub>2</sub> (pH=9,5). Реакцію ініціювали додаванням аліквоти (150 мкл) протеїну, вміст протеїну у пробі становив 50–100 мкг/мл. Інкубацію проводили на шейкері на протязі 30 хв. при температурі 37°C. Зупиняли реакцію додаванням стоп-розчину (40 мкл 50%-ї трихлороцтової кислоти) в інкубаційне середовище. Контрольні зразки замість клітин містили відповідну аліквоту

фізіологічного розчину. Зразки спектрофотометрували проти контрольних при  $\lambda=520$  нм. Активність аргінази виражали у нмолях сечовини/хв·мг загального протеїну.

Статистичний аналіз проводили з використанням програмного пакета Microsoft Excel (США). Результати подані як середнє арифметичне ( $M$ )  $\pm$  стандартна похибка середнього ( $m$ ). Достовірність змін між групами розраховували за  $t$ -критерієм Стьюдента. При перевірці статистичних гіпотез критичні рівні достовірності становили 0,95; 0,99 та 0,999.  $n$  відповідає кількості пацієнтів або практично здорових донорів.

**Результати та їх обговорення**

Показники оксидативного стресу оцінювали за вмістом МДА та окисненого глутатіону в сироватці крові та лімфоцитах крові (таблиця 1). Вміст МДА у сироватці крові пацієнтів обох вікових груп був в 1,4 рази вищий, ніж в осіб групи контролю ( $p<0,05$ ). У лімфоцитах периферичної крові вміст МДА у пацієнтів обох вікових груп був 1,3–1,4 рази

вищий, ніж в осіб групи контролю ( $p<0,05$ ;  $p<0,01$ ). Водночас, достовірних змін в концентрації окисненого глутатіону між чоловіками, постраждалими внаслідок бойових дій, та групою контролю не виявлено.

Як показали результати досліджень (таблиця 2), у сироватці та лімфоцитах крові чоловіків, постраждалих внаслідок бойових дій, суттєво зростає активність індукбельного ( $Ca^{2+}$ -незалежного) *de novo* синтезу NO. Активація iNOS має більш виражений характер як в сироватці, так і в лімфоцитах крові чоловіків старшої вікової групи, що може бути обумовлене активацією запальних чи інших процесів, що стимулюють розвиток оксидативно-нітративного стресу або ж зниженням антиоксидатних резервів організму з віком. За умов фізіологічної норми активність iNOS в сироватці та лімфоцитах крові обох вікових груп була незначною.

Водночас активність  $Ca^{2+}$ -залежної NO-синтази в лімфоцитах крові чоловіків постраждалих внаслідок бойових

Таблиця 1. Показники прооксидантних проявів в сироватці та лімфоцитах крові чоловіків, постраждалих внаслідок бойових дій

Показники	Групи	Чоловіки, постраждали внаслідок бойових дій		Контроль (практично здорові чоловіки)	
		20–39 років (n=42)	40–53 роки (n=26)	20–39 років (n=30)	40–55 років (n=18)
<b>сироватка крові</b>					
МДА, мкмоль/мг протеїну		38,6 $\pm$ 3,5*	42,4 $\pm$ 3,3*#	28,2 $\pm$ 3,1	31,1 $\pm$ 3,3
GSSG, нмоль/мг протеїну		1,4 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,2
<b>лімфоцити крові</b>					
МДА, мкмоль/мг протеїну		78,4 $\pm$ 5,8*	87,6 $\pm$ 6,3**	61,5 $\pm$ 4,3	63,2 $\pm$ 5,7
GSSG, мкмоль/л		18,8 $\pm$ 2,0	18,9 $\pm$ 2,0	19,9 $\pm$ 2,2	20,5 $\pm$ 2,2

Примітки:

МДА – малоновый діальдегід;

GSSG – glutathione disulfide, дисульфід глутатіону;

зміни вірогідні щодо величин в осіб контрольної групи \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$ ;

зміни вірогідні щодо величин в осіб вікової категорії 20–39 років # $p<0,001$ .

Таблиця 2. Активність ензимів системи L-аргінін-NO в сироватці та лімфоцитах крові чоловіків, постраждалих внаслідок бойових дій

Показники	Групи	Чоловіки, постраждали внаслідок бойових дій		Контроль (практично здорові чоловіки)	
		20–39 років (n=42)	40–53 роки (n=26)	20–39 років (n=30)	40–55 років (n=18)
<b>сироватка крові</b>					
cNOS, нмоль NADPH(H <sup>+</sup> )/хв. мг протеїну		3,8±0,4	3,6±0,5	4,5±0,3	4,2±0,4
iNOS, нмоль NADPH(H <sup>+</sup> )/хв. мг протеїну		24,0±2,4***	28,5±3,5***	0,2±0,05	0,2±0,05
аргіназа, нмоль сечовини/хв. мг протеїну		8,0±0,8**	5,2±0,7*** #	13,3±1,7	15,4±2,2
<b>лімфоцити крові</b>					
cNOS, нмоль NADPH(H <sup>+</sup> )/хв. мг протеїну		31,6±4,2***	32,5±3,8***	76,5±6,6	78,3±8,5
iNOS, нмоль NADPH(H <sup>+</sup> )/хв. мг протеїну		84,8±7,4***	98,4±8,5***	1,4±0,4	1,2±0,2
аргіназа, нмоль сечовини/хв. мг протеїну		66,6±5,6**	76,5±8,5**	106,8±12,1	114,2±9,6

Примітки:

cNOS – конститутивна NO-синтаза;

iNOS – індукцйбельна NO-синтаза;

зміни вірогідні щодо величин в осіб контрольної групи \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ;

зміни вірогідні щодо величин в осіб вікової категорії 20–39 років # $p < 0,05$ .

дій була нижчою в 2,4 рази стосовно показників у практично здорових чоловіків ( $p < 0,001$ ), а в сироватці крові майже не змінювалася. Такі відмінності можуть бути пояснені тим, що лімфоцити периферичної крові здатні об'єктивно і швидко відображати зміни метаболічного гомеостазу організму [16]. Не прослідковується суттєвих відмінностей у пригніченні Ca<sup>2+</sup>-залежної NO-синтазної активності між двома віковими групами. Аргіназна активність в сироватці та лімфоцитах крові чоловіків, постраждалих внаслідок бойових дій, була вірогідно нижчою ніж в практично здорових чоловіків.

Відомо, що iNOS може активувати процеси пероксидного окиснення ліпідів. Відтак, важливо було виявити кореляційні зв'язки між вмістом ліпопероксидації та GSSG та активністю ензимів.

Підтверджено, що чоловіків постраждалих внаслідок бойових дій індукцйбельна NOS може активувати процеси пероксидного окиснення ліпідів, оскільки зафіксовано прямий достовірний прямий кореляційний зв'язок високої сили між активністю Ca<sup>2+</sup>-незалежної iNOS і вмістом МДА ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,05$ ). Встановлений також вірогідний середньої сили кореляційний зв'язок

між активністю аргінази і вмістом МДА ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ). Водночас не простежується кореляційних зв'язків між вмістом МДА та активністю  $\text{Ca}^{2+}$ -залежної cNOS. Не прослідковується також кореляційних зв'язків між вмістом GSSG та активністю ензимів, що вказує на те, що окиснений глутатіон є менш чутливим показником прооксидантних проявів, ніж МДА.

Отже, згідно отриманих нами даних, стан NO-синтазної системи в чоловіків контрольної групи характеризувався переважанням активності cNOS. Це можна пояснити відсутністю факторів, які активують iNOS у здорових чоловіків зі збереженою фертильністю, насамперед бактеріальних ліпополісахаридів, прозапальних цитокінів тощо. Вважається, що NOS-залежний синтез «базального» NO реалізується cNOS, тоді як iNOS забезпечує додаткові кількості NO в клітинах при різних патологічних станах. Проте, окремими дослідженнями було підтверджено участь iNOS також і у фізіологічному («базальному») синтезі NO [17].

Нами виявлено пригнічення активностей cNOS та зростання активності її  $\text{Ca}^{2+}$ -незалежної індукційної ізоформи у зразках крові чоловіків, постраждалих внаслідок бойових дій, що вказує на дисметаболічні зміни в синтезі NO, а саме на його гіперпродукцію. Гіперпродукція NO за участю iNOS може індукувати утворення АФК, формування високотоксичних похідних NO, зокрема пероксинітриду та сприяти розвитку оксидативного та нітразивного стресу. Відомо, що пероксинітрид активує транскрипційний фактор NF- $\kappa$ B, який, своєю

чергою, призводить до збільшення експресії iNOS [18] (і, як наслідок, до подальшого утворення NO у високих цитотоксичних концентраціях).

Гіперпродукція NO призводить до утворення великої кількості вільних радикалів, зокрема АФК та активних форм азоту, через які реалізується прооксидантна дія NO [19]. Це зумовлює активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів, модифікацію протеїнів, інгібування біосинтезу і зниження репаративної здатності ДНК. Встановлено, що високі рівні NO призводять до різкого збільшення  $\text{Ca}^{2+}$ , запобігають поглинанню кисню, призводять до виснаження запасів енергії клітини.

#### Висновки

Встановлено, що як в лімфоцитах, так і в сироватці крові чоловіків, постраждалих внаслідок бойових (осколкові та кульові поранення), розвиток оксидативного стресу супроводжуються та тісно корелює із порушенням функціонування універсальної регуляторної системи L-аргінін-NO та розвитком нітразивного стресу. Ці порушення полягають в суттєвій активації індукційної NOS та пригніченні активності конститутивної ізоформи NO-синтази та аргінази.

#### Фінансування

Стаття публікується за підтримки гранту Національного фонду досліджень «Вдосконалення діагностики та лікування порушень (розладів) статевої та репродуктивної функцій чоловіків постраждалих внаслідок бойових дій» (реєстраційний № 2022.01/0151).

**Конфлікт інтересів** відсутній.

#### Література

1. Agarwal A, Henkel R, Sharma R, Tadros NN, Sabanegh E. Determination of seminal oxidation-reduction potential (ORP) as an easy and cost-effective clinical marker of male infertility. *Andrologia*. 2018;50(3). DOI: 10.1111/and.12914. PMID: 29057493.

2. Chaudhary P, Janmeda P, Docea AO, Yeskaliyeva B, Abdull Razis AF, Modu B, et al. Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Front Chem.* 2023;11:1158198. DOI: 10.3389/fchem.2023.1158198. PMID: 37234200.
3. Fafula R, Melnyk O, Gromnatska N, Vorobets D, Fedorovych Z, Besedina A, Vorobets Z. Prooxidant-antioxidant balance in seminal and blood plasma of men with idiopathic infertility and infertile men in combination with rheumatoid arthritis. *Studia Biologica.* 2023;17(2):15-26. DOI:10.30970/sbi.1702.719.
4. Hosseinzadeh Colagar A, Karimi F, Jorsaraei SG. Correlation of sperm parameters with semen lipid peroxidation and total antioxidants levels in astheno- and oligoastheno- teratospermic men. *Iran Red Crescent Med J.* 2013;15(9):780-5. DOI: 10.5812/ircmj.6409. PMID: 24616785.
5. Ko EY, Sabanegh ES Jr, Agarwal A. Male infertility testing: reactive oxygen species and antioxidant capacity. *Fertil Steril.* 2014;102(6):1518-27. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.020. PMID: 25458618.
6. Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J.* 2016;88(6):70-5. DOI: 10.15407/ubj88.06.070. PMID: 29236285.
7. Ignarro LJ (ed). *Nitric Oxide: Biology and Pathobiology.* 2<sup>nd</sup> ed. Academic Press; 2010.
8. Wu G, Bazer FW, Davis TA, Kim SW, Li P, Marc Rhoads J, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids.* 2009;37(1):153-68. DOI: 10.1007/s00726-008-0210-y. PMID: 19030957.
9. Wu G, Bazer FW, Satterfield MC, Li X, Wang X, Johnson GA, et al. Impacts of arginine nutrition on embryonic and fetal development in mammals. *Amino Acids.* 2013;45(2):241-56. DOI: 10.1007/s00726-013-1515-z. PMID: 23732998.
10. Pautz A, Art J, Hahn S, Nowag S, Voss C, Kleinert H. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase. *Nitric Oxide.* 2010;23(2):75-93. DOI: 10.1016/j.niox.2010.04.007. PMID: 20438856.
11. Wu G, Bazer FW, Davis TA, Kim SW, Li P, Marc Rhoads J, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids.* 2009;37(1):153-68. DOI: 10.1007/s00726-008-0210-y. PMID: 19030957.
12. Tsutsui M, Shimokawa H, Otsuji Y, Yanagihara N. Pathophysiological relevance of NO signaling in the cardiovascular system: novel insight from mice lacking all NO synthases. *Pharmacol Ther.* 2010;128(3):499-508. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.08.010. PMID: 20826180.
13. Лаповець Л, Луцик Б. *Лабораторна імунологія.* Київ: Арал; 2004. 173 с.
14. Nabil H, Moemen LA, Abuelela M. Studying the levels of malondialdehyde and antioxidant parameters in normal and abnormal human seminal plasma. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences.* 2008;2:773-8. Available at: <https://is.gd/H5cwFl>
15. Ayala A, Munoz MF, Arguelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:360438. DOI: 10.1155/2014/360438. PMID: 24999379.
16. Henkel RR. Leukocytes and oxidative stress: dilemma for sperm function and male fertility. *Asian J Androl.* 2011;13(1):43-52. DOI: 10.1038/aja.2010.76. PMID: 21076433.
17. Bryan NS, Bian K, Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009;14:1-18. DOI: 10.2741/3228. PMID: 19273051.



18. Siomek A. NF- $\kappa$ B signaling pathway and free radical impact. *Acta Biochim Pol.* 2012;59(3):323-31. PMID: 22855720.

19. Ignarro LJ. Nitric oxide, second edition: biology and pathobiology. 2<sup>nd</sup> ed. N.Y.: Science Press; 2009. 845 p.

*Onufrovykh O.K., Vorobets M.Z., Besedina A.S., Melnyk O.V., Vorobets D.Z., Fafula R.V., Vorobets Z.D.*

#### **INDICATORS OF OXIDATIVE-NITROSATIVE STRESS OF MEN INJURED AS A RESULT OF COMBAT ACTIONS**

The article presents data on the state of lipid peroxidation and the activity of NO-synthase isoforms and arginase in lymphocytes and peripheral blood serum in men injured in combat (bullet and shrapnel wounds). 68 men injured as a result of hostilities (shrapnel and bullet wounds), who made up the main group, were examined. 48 practically healthy men were included in the control group. Patients of the main and control groups were divided into two age subgroups each: 20–39 years and 40–60 years. The MDA content in the blood serum of patients of both subgroups of the main group was 1.4 times higher than in the individuals of the corresponding subgroups of the control group ( $p < 0.05$ ). In peripheral blood lymphocytes, the MDA content in patients of both age subgroups of the main group was 1.3–1.4 times higher than in individuals of the corresponding subgroups of the control group ( $p < 0.05$ ;  $p < 0.01$ ). The activity of inducible ( $\text{Ca}^{2+}$ -independent) *de novo* synthesis of NO significantly increases in blood serum and lymphocytes of men injured as a result of hostilities. At the same time, the activity of  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent NO-synthase in blood lymphocytes of men injured as a result of hostilities was 2.4 times lower compared to the values in practically healthy men ( $p < 0.001$ ), while it almost did not change in blood serum. It was confirmed that the inducible NOS can activate the processes of lipid peroxidation in men injured as a result of hostilities, as a direct significant correlation of high strength was recorded between the activity of  $\text{Ca}^{2+}$ -independent iNOS and the MDA content ( $r = 0.74$ ;  $p < 0.05$ ). A significant correlation of medium strength was also established between arginase activity and MDA content ( $r = 0.52$ ;  $p < 0.05$ ).

**Keywords:** malondialdehyde, NO-synthase, arginase.

*Надійшла до редакції 13.11.2023*

#### **Відомості про авторів**

*Онуфрович Олена Костянтинівна* – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри медичної біології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Адреса: Україна, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

E-mail: [onufrovychok@gmail.com](mailto:onufrovychok@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3852-7217.

*Воробець Микола Зіновійович* – доктор філософії, асистент кафедри урології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Адреса: Україна, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

E-mail: [vorobetsz@ukr.net](mailto:vorobetsz@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-6104-5769.

*Беседіна Анна Сергіївна* – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Адреса: Україна, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

E-mail: [annabes@ukr.net](mailto:annabes@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-5152-219X.

*Мельник Оксана Володимирівна* – кандидат медичних наук, асистент кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Адреса: Україна, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

E-mail: [viruszet8@gmail.com](mailto:viruszet8@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2097-596X.

*Воробець Дмитро Зіновійович* – доктор медичних наук, професор кафедри урології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Адреса: Україна, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

E-mail: [dv@ukr.net](mailto:dv@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-8431-5151.

*Фафула Роман Володимирович* – доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри біофізики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Адреса: Україна, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

E-mail: [roman\\_fafula@ukr.net](mailto:roman_fafula@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-0121-9093.

*Воробець Зіновій Дмитрович* – доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри медичної біології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Адреса: Україна, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

E-mail: [vorobetsz@ukr.net](mailto:vorobetsz@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-6016-0186.

## Therapy

UDC: 616.366-003.7:613.25]=111

### PECULIARITIES OF EATING BEHAVIOUR IN PATIENTS WITH OVERWEIGHT, OBESITY AND CHOLELITHIASIS

*Ziuzin V.O., Vorokhta Y.M., Bieliaieva N.V.**Medical Institute of Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine*

Obesity and cholelithiasis in Ukraine are the most important health care problems. According to the World Health Organization, as of 2022, 58.4% of Ukrainians over the age of 18 are overweight, and 25.0% suffer from obesity, with 15.0–20.0% of the population having cholelithiasis. All these diseases have common etiological factors of occurrence, such as disorders of healthy eating behaviour (EB), hormonal changes, and disorders of gallbladder motility. The purpose of the research was to find the peculiarities of EB in patients with cholelithiasis on the background of abdominal obesity and establish correlations between these diseases. 180 examined were divided into 3 groups: the 1<sup>st</sup> group consisted of 60 people with cholelithiasis and overweight, with an average Body Mass Index (BMI) of  $(26.7 \pm 0.31)$  kg/m<sup>2</sup>; the 2<sup>nd</sup> group consisted of 60 people with cholelithiasis and abdominal obesity, with an average BMI of  $(32.15 \pm 1.13)$  kg/m<sup>2</sup>. The 3<sup>rd</sup> (control) group consisted of 60 healthy people with an average BMI of  $(21.0 \pm 1.43)$  kg/m<sup>2</sup>. To determine eating disorders, questionnaires were conducted according to the DEBQ (Dutch Eating Behaviour Questionnaire). In patients of the 1<sup>st</sup> group, the healthy type of EB was recorded 5.8 times ( $\chi^2=4.26$ ,  $p=0.04$ ) less often than among the 3<sup>rd</sup> group, while the restrained type of EB was recorded 5.25 times ( $\chi^2=5.2$ ,  $p=0.002$ ) more often than in the 3<sup>rd</sup> (control) group; the external type recorded 2.95 times ( $\chi^2=9.2$ ,  $p=0.023$ ) more often than in the 3<sup>rd</sup> (control) group. In patients of the 2<sup>nd</sup> group, the healthy type of EB was recorded 8.18 times ( $\chi^2=5.56$ ,  $p=0.021$ ) less often than among the 3<sup>rd</sup> (control) group, the restrained type of EB was recorded 5.68 times ( $\chi^2=6.32$ ,  $p=0.031$ ) more often than in patients of 3<sup>rd</sup> (control) group; was also the external type recorded 3.24 times ( $\chi^2=3.01$ ,  $p=0.001$ ) more often than in the 3<sup>rd</sup> (control) group. In obese individuals, a strong correlation was established between BMI and restrained type of EB ( $r=0.71$ ,  $p=0.02$ ), external type of EB ( $r=0.70$ ,  $p=0.003$ ).

**Keywords:** *disorder of food behavior, healthy type, external type, restrained type, body mass index.*



**Цитуйте українською:** Зюзін ВО, Ворохта ЮМ, Беляєва НВ. Особливості харчової поведінки у пацієнтів з надлишковою вагою, ожирінням та жовчнокам'яною хворобою. Медицина сьогодні і завтра. 2023;92(4):39-46. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.zvb> [англійською].

**Cite in English:** Ziuzin VO, Vorokhta YM, Bieliaieva NV. Peculiarities of eating behaviour in patients with overweight, obesity and cholelithiasis. Medicine Today and Tomorrow. 2023;92(4):39-46. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.zvb>

Відповідальний автор: Зюзін В.О.  
Адреса: Україна, 54000, м. Миколаїв,  
вул. 68 Десантників, 10.  
E-mail: [nawal08th@gmail.com](mailto:nawal08th@gmail.com)

Corresponding author: Ziuzin V.O.  
Address: Ukraine, 54000, Mykolaiv,  
68 Desantnykiv str., 10.  
E-mail: [nawal08th@gmail.com](mailto:nawal08th@gmail.com)

---

### Introduction

Obesity in Ukraine is one of the most important health care problems. According to estimates made back in 2012, 53.0% of Ukrainian residents were overweight, and about 20.0% of them were obese, and their number is constantly growing [1]. As of 2022, according to the World Health Organization, 58.4% of Ukrainians over the age of 18 were overweight, and 25.0% suffered from obesity [2; 3]. The increase in the number of people with obesity is associated with both irrational nutrition and hypo dynamism, as well as constant psychological stress, disruption of the nervous and endocrine systems. This trend is consistent with global trends in the prevalence of obesity, where the most developed industrialized countries of the world occupy the first places, such as the USA, Great Britain, Hungary, China and a number of other European countries. There is also an increase in the prevalence of obesity in other regions of the world, both among adults and among children [4–6]. Obesity is a serious disease that affects human life and health, leading to cardiovascular diseases (stroke, heart attack, hypertension, atherosclerosis); diseases of the respiratory system; disorders of the endocrine system (diabetes, hormonal failures in the work of the gonads); diseases of the digestive organs (gallstone disease, cholecystitis); deterioration of the musculoskeletal system (impaired blood circulation, weakened muscles, arthritis); violation of reproductive function; and an increased risk of cancer.

Obesity increases the risk of gallbladder disease and is a leading factor in the development of gallstone disease. All these diseases have common etiological

factors of occurrence: violation of healthy eating behavior. Cholelithiasis is most common in people of the white race in countries with a Western lifestyle (USA, Europe) – up to 15.0–20.0% of the population, whereas in Africa, Asia and Japan – 3.0–5.0% [9]. Most often, clinical manifestations of cholelithiasis are diagnosed in people aged 40–69 years, and in women 2–3 times more often than in men [10; 11]. The incidence increases with age, reaching 30.0% in the elderly. In recent decades, the frequency of development of gallstone disease in children and adolescents has been increased as well as obesity [12]. A systematic review of 17 prospective studies involving 1,921,103 participants found a two-fold increased risk of gallbladder disease in patients with a Body Mass Index (BMI) greater than 25 kg/m<sup>2</sup>. The study has proven that overweight and obesity lead to changes in the chemical composition of bile, increase the viscosity of bile due to its oversaturation with cholesterol, reduce the motility of the gallbladder and biliary tract and, as a result, increase the risk of stone formation in the gallbladder and bile ducts [13].

Hormonal changes, gallbladder motility disorders, and eating disorders are the main mechanisms that explain the link between obesity and cholelithiasis [14; 15]. To date, there is little scientific data on the characteristics of gallbladder disease in patients with abdominal obesity, so the research topic has great medical and social importance. Knowledge of the characteristics of eating behavior in patients with cholelithiasis on the background of abdominal obesity will help to develop effective medical and preventive care for this category of the population, reduce

complications, and prevent recurrence of the above-mentioned diseases.

**The purpose** of the research was to find the peculiarities of eating behavior in patients with cholelithiasis housing on the background of abdominal obesity and establish correlations between both diseases.

#### **Materials and Methods**

This study was a model of an open prospective cohort study. 180 participants (90 men and 90 women) receiving outpatient treatment at the University Polyclinic of the Petro Mohyla National University during 2022–2023 were included in the study. The age of the patients ranged from 20 to 70 years, with an average age of ( $45 \pm 1.55$ ) years. All examined were divided into three groups: 1<sup>st</sup> group consisted of 60 people (30 women and 30 men) with cholelithiasis (stage of chronic calculous cholecystitis) and overweight with BMI from  $25.0 \text{ kg/m}^2$  to  $28.4 \text{ kg/m}^2$  (average [ $26.7 \pm 0.31$ ]  $\text{kg/m}^2$ ); 2<sup>nd</sup> group – 60 people (30 women and 30 men) with cholelithiasis and abdominal obesity with BMI ranging from  $30.5 \text{ kg/m}^2$  to  $33.8 \text{ kg/m}^2$  (average BMI of [ $32.15 \pm 1.13$ ]  $\text{kg/m}^2$ ). The 3<sup>rd</sup> (control) group consisted of 60 people (30 women and 30 men) with normal weight, with a BMI ranging from  $18.5 \text{ kg/m}^2$  to  $23.5 \text{ kg/m}^2$  (average BMI of [ $21.0 \pm 1.43$ ]  $\text{kg/m}^2$ ).

The criteria for inclusion in the study were patients with chronic calculous cholecystitis according to ultrasound and BMI more than  $25.0 \text{ kg/m}^2$ . The study did not include patients taking hormonal drugs or those with hereditary obesity and multiple organ failure.

The patients underwent general clinical, laboratory and instrumental research methods, which although were not the purpose of the study, but must be taken into account for assessing the severity of the patient's condition, risk assessment and for further treatment planning.

To determine Eating Behaviour (EB) disorders, questionnaires were conducted

according to the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). The questionnaire helps to identify pathological types of EB: restrained, emotional and external. The questionnaire consists of 33 questions, each of which has 5 answer options: "never", "rarely", "sometimes", "often" and "very often", which are subsequently rated on a scale from 1 to 5, except for the 31<sup>st</sup> a point that has opposite values. To calculate the points for each scale, the values of the answers to each item were added up and the resulting sum was divided by the number of questions on the given scale. Questions 1–10 represent a scale of restrictive eating behavior, which is characterized by deliberate efforts to achieve or maintain a desired weight through self-restraint. Questions 11–23 are a scale of emotional eating behavior, according to which the desire to eat arises in response to various emotional states. Questions 24–33 are an external eating behavior scale, in which the desire to eat is stimulated not by the actual feeling of hunger, but by the appearance of food, its smell, texture, or the sight of other people taking the food. The average indicators of restrictive, emotional and external eating behavior for people with a normal weight are 2.4, 1.8 and 2.7 points, respectively. If one of the scales scored more than the average value, then a disorder in eating behavior was diagnosed.

The study was approved by the Commission on ethics and bioethics of Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University. The study was conducted in accordance with the basic bioethical norms of the Helsinki Declaration of the World Medical Association on Ethical Principles of Scientific and Medical Research, as amended (2000, amended in 2008), the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (1997), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997). All participants were informed about the aims,

organization, methods of the study and signed an informed consent to participate in it, and all measures were taken to ensure patient anonymity.

Statistical processing of the research results was carried out by the methods of variational statistics implemented by the standard package of application programs SPSS 13.0 for Windows (USA). Under the conditions of normal distribution, quantitative indicators were displayed in the form of mean (M) and standard deviation (S). Discrete values are presented in the form of absolute and relative frequencies (percentage of observation to the total number of examined). Pearson's chi-squared test ( $\chi^2$ ) was used to compare the distribution of shares of two variables. The difference was considered significant if the achieved significance level (p) was lower than 0.05. The obtained results were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . The relationship between indicators of the quantitative scale was evaluated using the Spearman correlation coefficient (r). The strength of the relationship was interpreted as follows: very weak – 0–0.3; weak – 0.3–0.5; medium strength – 0.5–0.7; strong – 0.7–0.9; very strong – 0.9–1.0.

### Results and Discussion

Although general clinical and laboratory methods were not the purpose of the study, they were conducted to assess the severity of the patients' condition. These methods recorded pronounced leukocytosis with a shift of the leukocyte formula to the left, an increase in the erythrocyte sedimentation rate (ESR), hypercholesterolemia, hyperbilirubinemia due to the predominance of the direct fraction, an increase in alkaline phosphate, which made it possible to assert the presence of stagnation and a long-term violation of bile outflow, which, according to the authors, caused not only by the general systemic inflammatory reaction of the body, but also by disturbances of lipid metabolism in patients of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> compared to the 3<sup>rd</sup> group.

The results of the study established that in patients of the 3<sup>rd</sup> (control) group: a healthy type of EB was recorded in 44 (72.0%) patients, a restrained type of EB – 4 (8.0%), an emotional type of EB – 5 (8.6%), an external type of EB – 7 (11.4%). The structure of the distribution of types of EB in patients of the 1<sup>st</sup> group was as follows: the healthy type of EB was recorded in 8 (12.4%) patients, the restrained type of EB – in 25 (42.0%), the emotional type of EB – 7 (12.0%), the external type EB – in 20 (33.6%). In patients of 2<sup>nd</sup> group, a healthy type of EB was recorded in 5 (8.8%) patients, a restrained type of EB – in 25 (45.4%), an emotional type of EB – in 5 (8.9%), external type of EB – in 22 (36.9%). Thus, as the weight of patients increased, the number of people with healthy EB decreased, and the number of pathological types of EB increased, due to restrictive and external types (*Fig. 1*).

In patients of the 1<sup>st</sup> group, the healthy type of EB was recorded 5.8 times ( $\chi^2=4.26$ ,  $p=0.04$ ) less often than among the 3<sup>rd</sup> (control) group, while the restrained type of EB was recorded in 5.25 times ( $\chi^2=5.2$ ,  $p=0.002$ ) more often than in patients of the 3<sup>rd</sup> (control) group; external type, was also recorded 2.95 times ( $\chi^2=9.2$ ,  $p=0.023$ ) more often than in the 3<sup>rd</sup> (control) group.

In the 2<sup>nd</sup> group, a similar trend was observed, as the weight of patients increased, the number of pathological types of EB increased. In patients of the 2<sup>nd</sup> group, the healthy type of EB was recorded 8.18 times ( $\chi^2=5.56$ ,  $p=0.021$ ) less often than among the patients of the 3<sup>rd</sup> (control) group, while the restrained type of EB was recorded 5.68 times ( $\chi^2=6.32$ ,  $p=0.031$ ) more often than in patients of the 3<sup>rd</sup> (control) group; external type was also recorded 3.24 times ( $\chi^2=3.01$ ,  $p=0.001$ ) more often than in the 3<sup>rd</sup> (control) group (*Table 1*). There were no significant differences in EB between the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups ( $p > 0.05$ ).

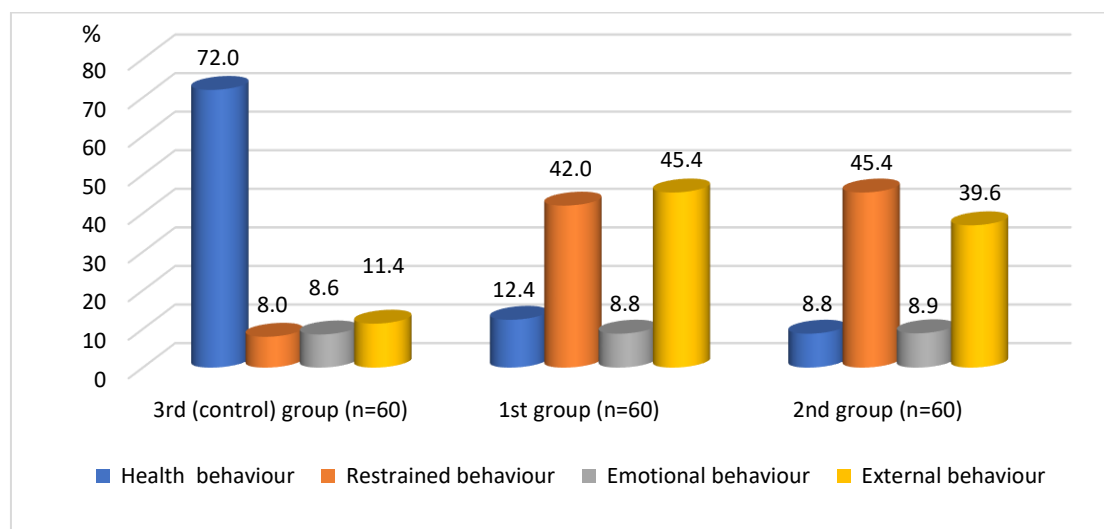


Fig.1. Types of eating behaviour in patients of different clinical groups.

Table 1. Types of eating behavior in patients of different clinical groups depending on BMI (kg/m<sup>2</sup>)

Type of eating behavior (EB)	3 <sup>rd</sup> (control) group (n=60)		1 <sup>st</sup> group (n=60)		EB differences between 3 <sup>rd</sup> and 1 <sup>st</sup> groups		2 <sup>nd</sup> group, (n=60)		EB differences between 3 <sup>rd</sup> and 2 <sup>nd</sup> groups		EB differences between 1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> groups	
	n	%	n	%	χ <sup>2</sup>	p	n	%	χ <sup>2</sup>	p	χ <sup>2</sup>	p
Health	44	72.0	8	12.4	4.26	0.04*	5	8.8	5.56	0.021*	10.8	0.37
Restrained	4	8.0	25	42.0	5.21	0.002*	28	45.4	6.32	0.031*	11.4	0.76
Emotional	5	8.6	7	12.0	8.3	0.13	5	8.9	7.98	0.04*	12.1	1.00
External	7	11.4	20	33.6	9.2	0.023*	22	36.9	3.01	0.001*	10.6	0.87

Notes: \* – the difference is probable in comparison with the control group (p<0.05).

According to the correlation analysis, a correlation was established in the 1<sup>st</sup> group between BMI and restrained type of EB (r=0.59, p=0.03), external type of EB (r=0.60, p=0.001). In the 2<sup>nd</sup> group, a strong correlation was established between BMI and restrained type of EB (r=0.71, p=0.02),

external type of EB (r=0.70, p=0.003). In the 3<sup>rd</sup> (control) group, a strong correlation was established between BMI and healthy EB (r=0.89, p=0.04), (Table 2). Thus, it can be argued that there is a direct correlation between BMI and the type of EB.

Table 2. Correlation between BMI (kg/m<sup>2</sup>) of patients and types of eating behaviour of patients

Type of eating behavior (EB)	Groups					
	1 <sup>st</sup> (n=60)		2 <sup>nd</sup> (n=60)		3 <sup>rd</sup> (control) (n=60)	
	r	p	r	p	r	p
Health	0.1	0.14	0.2	0.14	0.89	0.04*
Emotional	0.3	0.23	0.4	0.12	0.45	0.09
External	0.60	0.001*	0.71	0.02*	0.3	0.07
Restrained	0.59	0.03*	0.70	0.03*	0.52	0.06

Notes: \* – the difference is probable at p<0.05. Bond strength: very weak – 0–0.3; weak – 0.3–0.5; medium strength – 0.5–0.7; strong – 0.7–0.9; very strong – 0.9–1.0.

In our opinion, eating disorders are the main factors in stone formation in gallbladder and ducts. These disorders could be realized in the form of irrational eating, strict diets that alternate with periods of overeating that are characteristic of the restrained type; or frequent abuse of fatty and fried food, eating with company, eating large volumes of food, when the stimulus to eat is not the physical feeling of hunger, but also the sight and smell of food, a covered table and others. That's why, education patients healthy eating skills and modifying pathological types of eating behavior is one of the main elements not only for optimizing the body mass index, but also an effective means of preventing the formation of stones in the gallbladder and bile ducts.

### References

1. Kolotkin RL, Meter K, Williams GR. Quality of life and obesity. *Obes Rev.* 2001;2(4):219-29. DOI: 10.1046/j.1467-789x.2001.00040.x. PMID: 12119993.
2. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr.* 2019;10(suppl\_1):S4-9. DOI: 10.1093/advances/nmy055. PMID: 30721956.
3. Divino V, Ramasamy A, Anupindi VR, Eriksen KT, Olsen AH, DeKoven M, Meincke HH. Complication-specific direct medical costs by body mass index for 13 obesity-related complications: a retrospective database study. *J Manag Care Spec Pharm.* 2021;27(2):210-22. DOI: 10.18553/jmcp.2020.20272. PMID: 33307936.
4. Tandon RK, Anand AC. Dietary factors in the pathogenesis and management of gallstones. *J Assoc Physicians India.* 1989;37(5):337-40. PMID: 2693442.
5. Cerrato PL. Would a new diet help your gallstone patient? *RN.* 1989;52(7):59-61. PMID: 2740741.
6. Savage JS, Fisher JO, Birch LL. Parental influence on eating behavior: conception to adolescence. *J Law Med Ethics.* 2007;35(1):22-34. DOI: 10.1111/j.1748-720X.2007.00111.x. PMID: 17341215.
7. Ek A, Sorjonen K, Eli K, Lindberg L, Nyman J, Marcus C, Nowicka P. Associations between Parental Concerns about Preschoolers' Weight and Eating and Parental Feeding Practices: Results from Analyses of the Child Eating Behavior Questionnaire, the Child Feeding Questionnaire, and the Lifestyle Behavior Checklist. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147257. DOI: 10.1371/journal.pone.0147257. PMID: 26799397.
8. Birch LL, Fisher JO. Development of eating behaviors among children and adolescents. *Pediatrics.* 1998;101(3 Pt 2):539-49. PMID: 12224660.
9. Guzman HM, Sepulveda M, Rosso N, San Martin A, Guzman F, Guzman HC. Incidence and Risk Factors for Cholelithiasis After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2019;29(7):2110-4. DOI: 10.1007/s11695-019-03760-4. Erratum in: *Obes Surg.* 28 May 2019. PMID: 31001756.

### Conclusions

Stone formation, overweight and obesity are interrelated and mutually influencing pathologies. The study found that in patients with cholelithiasis whose BMI is more than 25 kg/m<sup>2</sup>, eating disorders of the external and restrictive types are in two and five times more common, respectively, than in patients with a normal body mass. Therefore, weight loss and the acquisition of healthy eating habits should be the initial treatment for such patients.

### Prospects of the Research

The results of the study provide the basis for further development and practical implementation of an individual program for rational nutrition in patients with cholelithiasis and obesity.

**Conflict of interest** is absent.



10. Veiga GRS, Padilha BM, Bueno NB, Santos JRL, Nunes LF, Florencio TMT, Lima MC. Salutogenesis, nutritional status and eating behaviour: a systematic review. *Public Health Nutr.* 2022;25(9):2517-29. DOI: 10.1017/S1368980021004444. PMID: 34693902.

11. Swan E, Bouwman L, Aarts N, Rosen L, Hiddink GJ, Koelen M. Food stories: Unraveling the mechanisms underlying healthful eating. *Appetite.* 2018;120:456-63. DOI: 10.1016/j.appet.2017.10.005. PMID: 28987864.

12. Hamelin AM, Lamontagne C, Ouellet D, Pouliot N, O'Brien HT. Healthful eating: beyond food, a global concept. *Can J Diet Pract Res.* 2010;71(2):e21-7. DOI: 10.3148/71.2.2010.98. PMID: 20525422.

13. Stefan N, Haring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(2):152-62. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70062-7. PMID: 24622321.

14. Navarro E, Funtikova AN, Fito M, Schroder H. Can metabolically healthy obesity be explained by diet, genetics, and inflammation? *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(1):75-93. DOI: 10.1002/mnfr.201400521. PMID: 25418549.

15. Tantau M, Mercea V, Crisan D, Tantau A, Mester G, Vesa S, Sparchez Z. ERCP on a cohort of 2,986 patients with cholelithiasis: a 10-year experience of a single center. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22(2):141-7. PMID: 23799212.

**Зюзін В.О., Ворохта Ю.М., Беляєва Н.В.**

### **ОСОБЛИВОСТІ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З НАДЛИШКОВОЮ ВАГОЮ, ОЖИРІННЯМ ТА ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ**

Ожиріння та жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) в Україні є одними із найактуальніших проблем охорони здоров'я. Станом на 2022 рік, за даними ВООЗ, 58,4 % українців старше 18 років мають зайву вагу, а 25,0 % страждають на ожиріння, 15,0–20,0 % – на ЖКХ. Всі ці нозології мають спільні етіологічні фактори виникнення, а саме порушення здорової харчової поведінки, гормональні зміни, порушення моторики жовчного міхура та ін. Метою дослідження було з'ясувати особливості харчової поведінки (ХП) у пацієнтів з ЖКХ на фоні абдомінального ожиріння, встановити кореляційні зв'язки між обома нозологіями. Було обстежено 180 пацієнтів. Всі обстежені були розподілені на 3 групи: до 1-ї групи увійшло 60 осіб з ЖКХ на фоні надлишкової ваги з індексом маси тіла  $IMT_{cp.}=(26,7\pm 0,31)$  кг/м<sup>2</sup>; до 2-ї – 60 осіб з ЖКХ та абдомінальним ожирінням з  $IMT_{cp.}=(32,15\pm 1,13)$  кг/м<sup>2</sup>. 3-ю групу склали 60 осіб з  $IMT_{cp.}=(21,0\pm 1,43)$  кг/м<sup>2</sup>. Для визначення розладів ХП проводили анкетування за опитувальником Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ). У пацієнтів 1-ї групи, здоровий тип ХП був зафіксований у 5,8 разів ( $\chi^2=4,26$ ;  $p=0,04$ ) рідше, ніж серед обстежених 3-ї (контрольної) групи, у той час як обмежувальний тип ХП фіксували у 5,25 рази ( $\chi^2=5,2$ ;  $p=0,002$ ) частіше, ніж у пацієнтів 3-ї (контрольної) групи; екстернальний тип, також був зафіксований у 2,95 рази ( $\chi^2=9,2$ ;  $p=0,023$ ) частіше, ніж у 3-ї (контрольній) групі. У пацієнтів 2-ї групи, здоровий тип ХП був зафіксований у 8,18 разів ( $\chi^2=5,56$ ,  $p=0,021$ ) рідше, ніж серед обстежених 3-ї (контрольної) групи, обмежувальний тип ХП фіксували у 5,68 рази ( $\chi^2=6,32$ ;  $p=0,031$ ) частіше, ніж у пацієнтів 3-ї (контрольної) групи; екстернальний тип, також був зафіксований у 3,24 рази ( $\chi^2=3,01$ ;  $p=0,001$ ) частіше, ніж у 3-ї (контрольній) групі. У осіб з ожирінням сильний кореляційний зв'язок був встановлений між ІМТ та обмежувальним типом ХП ( $r=0,71$ ;  $p=0,02$ ), екстернальним типом ХП ( $r=0,70$ ;  $p=0,003$ ).

**Ключові слова:** розлади харчування, здоровий тип, екстернальний тип, обмежувальний тип, індекс маси тіла.

Надійшла до редакції 22.10.2023

**Information about the authors**

*Ziuzin Viktor* – doctor of medical sciences, professor, head of the department of hygiene, social medicine, public health and medical informatics of the Medical Institute of Petro Mohyla Black Sea National University.

Address: Ukraine, 54000, Mykolaiv, 68 Desantnykiv Street, 10.

E-mail: [nawal08th@gmail.com](mailto:nawal08th@gmail.com)

ORCID: 0009-0008-9613-1617.

*Vorokhta Yurii* – PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Disciplines of the of the Medical Institute of Petro Mohyla Black Sea National University.

Address: Ukraine, 54000, Mykolaiv, 68 Desantnykiv Street, 10.

E-mail: [yuri.vorokhta@gmail.com](mailto:yuri.vorokhta@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-8390-4261.

*Bieliaieva Nadiia* – PhD, Associate Professor (former) of the Department of Therapeutic Disciplines of the Medical Institute of Petro Mohyla Black Sea National University, gastroenterologist of the first category.

Address: Ukraine, 54000, Mykolaiv, 68 Desantnykiv Street, 10.

E-mail: [nawal08th@gmail.com](mailto:nawal08th@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7571-2406.

УДК: 15.036:616.711.6/746.8-009.7

## ЕФЕКТИВНІСТЬ МОНО І КОМБІНОВАНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З БОЛЕМ У НИЖНІЙ ЧАСТИНІ СПИНИ

*Шманько В.В., Дзих І.С., Шманько О.В.*

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

Біль у нижній частині спини (БНС) на сьогодні досягла розмірів пандемії у розвинутих країнах світу. Ця патологія обмежує активність пацієнтів, негативно впливає щоденну життєдіяльність та є причиною частих звернень до лікарів різних профілів. Це обумовлено виснажливим перебігом і нерідко відсутністю ефекту від лікування, що відображається на якості життя. Метою нашої роботи було з'ясування ефективності ізольованого та комбінованого застосування продукту лікувального харчування тераміну, фітопрепарату сустамару, нестероїдного протизапального засобу теноксикаму у хворих з хронічним болем у нижній частині спини вертеброгенного генезу. Було обстежено 140 пацієнтів із БНС, яких розділили на шість груп: хворі з БНС до лікування, хворі, що отримували терамін, що отримували теноксикам, що отримували сустамар, що отримували терамін та теноксикам, що отримували сустамар та теноксикам. Встановлено, що інтенсивність больового синдрому у хворих БНС була сильно виражена, про що свідчить зростання показника візуально-аналогової шкали болю у 8,8 рази порівняно з контрольною групою. Це, в свою чергу, призводило до значного порушення життєдіяльності цих пацієнтів, що підтверджується індексом Освестрі та показником шкали Роланда-Морріса, які зросли у 27,4 і 18,1 рази. Застосування препаратів терамін, теноксикам і сустамар було ефективними в усуненні больового синдрому у хворих з БНС та подібним. Комбінація тераміну з теноксикамом виявилась кращою порівняно з комбінацією теноксикаму з сустамаром ( $p < 0,05$ ) за здатністю зменшувати больовий синдром у таких хворих. Ефект після застосування комбінацій був практично однаковим за впливом на життєдіяльність хворих з БНС, проте достовірно переважав їх ізольоване введення.

**Ключові слова:** інтенсивність болю, життєдіяльність, терамін, сустамар, теноксикам.



**Цитуйте українською:** Шманько ВВ, Дзих ІС, Шманько ОВ.

Ефективність моно і комбінованої фармакоterapiї у хворих з болем у нижній частині спини. Медицина сьогодні і завтра. 2023;92(4):47-54. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.sds>

**Cite in English:** Shmanko VV, Dzikh IS, Shmanko OV. Effectiveness of mono and combined pharmacotherapy in patients with low back pain. Medicine Today and Tomorrow. 2023;92(4):47-54. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.sds> [in Ukrainian].

Відповідальний автор: Шманько В.В.  
Адреса: Україна, 46001, м. Тернопіль, майдан  
Воли, 1, ТНМУ ім. І. Горбачевського.  
E-mail: [shmanko@tdmu.edu.ua](mailto:shmanko@tdmu.edu.ua)

Corresponding author: Shmanko V.V.  
Address: Ukraine, 46001, Ternopil,  
Voli, 1, I. Horbachevsky TNMU.  
E-mail: [shmanko@tdmu.edu.ua](mailto:shmanko@tdmu.edu.ua)

### Вступ

Біль у нижній частині спини (БНС) відноситься до найпоширеніших станів, з якими зазвичай стикаються лікарі різного профілю: терапевти, ортопеди, невропатологи, лікарі загальної практики [1]. Відомо, що майже 80–85 % людей відчувають БНС у певний момент свого життя. З них у 50 % випадків вираженість болю знижується через 1 тиждень, а у 30–40 % поліпшення настає через 8 тижнів. У решти 10–20 % біль стає хронічним [2]. Тому саме хронічний біль є основою медичною та соціально-економічною проблемою, оскільки від цієї патології страждають переважно люди молодого працездатного віку. Цей біль характеризується виснажливим перебігом і нерідко відсутністю значного ефекту від проведеної терапії, що призводить до суттєвого зниження якості життя. У більшості випадків БНС належить до захворювань, що значно обмежують активність пацієнтів, впливає на повсякденне життя хворого як на роботі, так і вдома.

Діагностика та керування перебігом болю у спині – складне завдання для лікарів загальної практики та вузьких спеціалістів. Встановлення етіології буває нелегким і часто проблематичним, а лікування може спричинити серйозні й потенційно небезпечні для життя побічні ефекти. БНС – гетерогенний розлад, що включає доміантний ноцицептивний (наприклад, міофасціальний біль у попереку), невропатичний (наприклад, поперекова радикулопатія) і центральний сенсibiliзаційний біль [3]. Медикаментозне лікування БНС, як правило, включає призначення нестероїдних протизапальних препаратів, міорелаксантів, які призначають, враховуючи вираженість болю. Також можливе застосування короткого курсу терапії наркотичними анальгетиками у випадках вираженого болю. Встановлено

виражений анальгетичний ефект вітамінів групи В при БНС, остеоартриті [4].

Однак, не дивлячись на доволі значний арсенал лікарських засобів для лікування БНС, не завжди вдається досягти успіхів в усуненні больового синдрому та покращенні якості життя. Тому проблема оптимізації лікування хворих з БНС різного генезу є актуальною і вимагає поглибленого вивчення.

**Метою** дослідження було з'ясувати ефективність ізольованого та комбінованого застосування продукту лікувального харчування тераміну, фітопрепарату сустамару, нестероїдного протизапального засобу теноксикаму у хворих з хронічним болем вертеброгенного генезу у нижній частині спини.

### Матеріали та методи

Нами обстежено 140 пацієнтів із БНС вертеброгенного генезу, серед яких було 75 жінок і 65 чоловіків. Тривалість захворювання пацієнтів складала  $(10,7 \pm 2,3)$  роки. У дослідженні порівнювали монотерапію тераміном по 2 капсули 2 рази на добу за 1 годину до прийому їжі, теноксикамом (20 мг 1 раз на добу) та сустамаром (по 1 таблетці (480 мг) 2 рази на добу під час прийому їжі через рівні проміжки часу, запиваючи достатньою кількістю води) з комбінованим їх застосуванням протягом 28 днів. Усі пацієнти були розділені на шість груп: 2 група – хворі з БНС до лікування (26 хворих), 3 група (24 хворих) отримувала терамін у вказаній дозі; 4 група (23 хворих) – теноксикам у вказаній дозі; 5 група (21 хворий) – сустамар у вказаній дозі, 6 група (22 хворих) – терамін та теноксикам, і 7 група (24 хворих) – сустамар та теноксикам. Ще 15 здорових осіб без БНС склали 1 (контрольну) групу. Середній вік всіх обстежених становив  $(54,8 \pm 4,2)$  роки.

Інтенсивність больового синдрому оцінювали за візуально-аналоговою

шкалою болю (ВАШ) [5] як у здорових пацієнтів, так і у пацієнтів з БНС на 1-й та 29-й дні дослідження. Таким чином у пацієнтів з БНС оцінка була проведена на початку лікування та після 28-денного лікування. Визначення ступеню порушення життєдіяльності визначали за допомогою анкетування якості життя Освестрі та вираховування його індексу [6], оцінювання впливу болю у нижній частині спини на порушення життєдіяльності проводили шляхом застосування анкети Роланда-Морріса [7].

При виконанні дослідження дотримувались принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» та наказу МОЗ України «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісії з питань етики» № 690 від 23.09.2009. Від усіх пацієнтів була отримана письмова інформована згода на проведення дослідження. (Висновок комісії з питань біомедичної етики Тернопільського

го національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського № 69 від 12.04.2022).

Статистичну обробку показників проводили на персональному комп'ютері за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA 10 (США) та MS Excel для Windows XP (США) методом варіаційної статистики. Застосовували непараметричні методи (U-тест Манна-Уїтні для незалежних вибірок і T-критерій Вілкоксона для залежних вибірок).

Різницю показників вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

#### Результати та їх обговорення

Як видно з даних, що представлені у таблиці, інтенсивність больового синдрому вертеброгенного генезу у хворих БНС, за їх суб'єктивною оцінкою була сильно виражена. На це вказує показник ВАШ, який був на рівні  $(7,04 \pm 0,27)$  см, тобто зріс у 8,8 рази порівняно з контрольною групою. Це, в свою чергу, призводило до значного порушення життєдіяльності цих пацієнтів, що підтверджується індексом Освестрі та показником шкали Роланда-Морріса, які зросли у 27,4 і 18,1 рази.

Таблиця. Вплив ізольованого та комбінованого застосування тераміну, теноксикаму та сустамару на інтенсивність больового синдрому та життєдіяльність ( $M \pm m$ )

Показники Групи	ВАШ	Індекс Освестрі	Показник Роланда-Морріса
Контрольна	$0,80 \pm 0,24$	$1,60 \pm 0,42$	$0,93 \pm 0,25$
Друга	$7,04 \pm 0,27^*$	$43,89 \pm 1,82^*$	$16,83 \pm 0,52^*$
Третя	$4,67 \pm 0,23^\wedge$	$23,74 \pm 1,22^\wedge$	$13,42 \pm 0,58^\wedge$
Четверта	$5,48 \pm 0,30^\wedge$	$24,31 \pm 1,07^\wedge$	$13,17 \pm 0,57^\wedge$
П'ята	$4,86 \pm 0,29^\wedge$	$25,02 \pm 1,12^\wedge$	$12,24 \pm 0,61^\wedge$
Шоста	$2,32 \pm 0,18^\wedge\#$	$21,33 \pm 0,76^\wedge$	$11,36 \pm 0,56^\wedge\#$
Сьома	$3,39 \pm 0,28^\wedge^{**}\#$	$21,49 \pm 0,87^\wedge^{**}\#$	$11,75 \pm 0,65^\wedge$

Примітки:  $p < 0,05$  \* – порівняно з контролем;

# – порівняно з 3 і 4 групами;

^ – порівняно до лікування;

\*\* – порівняно з 4 і 5 групами;

" – порівняно між 6 і 7 групами.

Нами встановлено, що у хворих, які отримували протягом лікування препарати терамін, теноксикам і сустамар у вигляді монотерапії спостерігається покращення їх життєдіяльності, що пов'язано зі зниження інтенсивності больового синдрому. Про це свідчать показники ВАШ, які вірогідно зменшились порівняно з показником до лікування після застосування тераміну на 33,7 %; теноксикаму – 22,2 %; і сустамару – 31,0 %. Ці позитивні зміни інтенсивності больового синдрому відобразились і на показниках життєдіяльності хворих. Зокрема, індекс Освестрі знизився на 46,0 %; 44,6 %; і 43,0 % відповідно після прийому тераміну, теноксикаму і сустамару. На взаємозв'язок між інтенсивністю больового синдрому та порушенням життєдіяльності вказує і оцінка показника Роланда-Морріса, який також знижувався порівняно з показником до лікування. А саме після тераміну на 20,3 %; теноксикаму – 21,7 %; і сустамару – 27,3 %.

Отже, нами встановлено, що застосування препаратів терамін, теноксикам і сустамар є ефективними в усуненні больового синдрому у хворих з БНС вертеброгенного генезу, що позитивно відображається на життєдіяльності таких хворих. Слід відзначити, що досліджувані препарати мають подібну позитивну дію за своїм впливом на інтенсивність болю і порушення життєдіяльності.

Враховуючи вищезгадане, нами було вивчено доцільність комбінованого застосування тераміну з теноксикамом та сустамару з теноксикамом у хворих БНС вертеброгенного генезу. Аналіз результатів проведеного дослідження показав, що комбіноване застосування вказаних препаратів є ефективнішим порівняно з їх ізольованим введенням у хворих з вираженим больовим синдромом вертеброгенного генезу. На це вказують показники ВАШ, які вірогідно зменшились у 2,10 і 2,36 рази після ком-

бінованого застосування тераміну з теноксикамом, та у 1,62 і 1,43 рази – теноксикаму з сустамаром. Однак комбінація тераміну з теноксикамом виявилась кращою порівняно з комбінацією теноксикаму з сустамаром ( $p < 0,05$ ) за здатністю зменшувати больовий синдром у таких хворих.

Позитивний вплив на перебіг больового синдрому при застосуванні різних комбінацій сприяв покращенню життєдіяльності хворих з БНС. Так, індекс інвалідації Освестрі зменшився на 51,4 % після застосування тераміну з теноксикамом і на 51,0 % – теноксикаму з сустамаром, а показники за шкалою Роланда-Морріса відповідно на 32,5 % і 30,2 %. Тобто ефект вказаних комбінацій був практично однаковим за впливом на життєдіяльність хворих з БНС, проте достовірно переважав їх ізольоване введення за окремими показниками.

Біль у спині є актуальною проблемою сьогодення, яка стосується близько 90 % людей упродовж усього життя. Серед препаратів, які найчастіше застосовуються для лікування пацієнтів із болем та запаленням, залишаються нестероїдні протизапальні засоби. Однак їх широке використання обмежене несприятливими побічними ефектами, а саме розвитком гастропатій. Відомо, що небажані ефекти цих засобів пов'язані з дозою та тривалим застосуванням, іноді безконтрольним, для усунення больового синдрому. Тому наше дослідження й було спрямоване на пошук нових засобів та їх комбінацій для підвищення ефективності лікування хворих з БНС вертеброгенного генезу. Саме тому ми зупинили свій вибір продуктів лікувального харчування тераміні.

Терамін – це суміш амінокислот і поліфенольних інгредієнтів у специфічній пропорції. Він відновлює і підтримує баланс нейротрансмітерів у клітинах нервової системи, порушення

яких пов'язані з больовим синдромом і запальними станами. Відомо, що виснаження нейромедіаторів [8; 9; 10] та пов'язана з ним стомлюваність синапсу [11; 12] можуть призводити до станів хронічного болю. В свою чергу, виснаження нейромедіаторів зумовлене підвищенням швидкості метаболізму прекурсорів та недостатнім надходженням прекурсорів з раціону. Терамін вирішує проблему такої недоступності. Результати клінічних випробувань свідчать про те, що терамін ефективно знижує вираженість та модифікує біль без помітних побічних ефектів. Терамін водночас стимулює продукцію таких нейромедіаторів, як серотонін, ацетилхолін, ГАМК, оксид азоту (NO), глутамат і гістамін [13].

Серед представників групи оксикамів виділяється теноксикам – препарат, який широко застосовується у багатьох країнах і завоював довіру лікарів та пацієнтів як дієвий анальгетик із хондропротекторними властивостями [14]. Важливою перевагою теноксикаму вважається його здатність впливати не лише на циклооксигеназу (ЦОГ-2), а й на матриксну простагландин (ПГ) Е2-синтазу, яка відповідає за синтез найважливішого медіатора запалення ПГЕ2. Теноксикам має хондропротекторні властивості, що дуже важливо у його застосуванні при терапії ревматологічних патологій. Так, результати досліджень *in vitro* також свідчать, що теноксикам може виступати акцептором активного кисню у ділянці запалення та має здатність пригнічувати металопротеїнази (стромелізін та колагеназу), що спричиняють руйнування хряща [15].

Відомо, що сустамар має потужну знеболювальну дію, протизапальну (не меншу, ніж у нестероїдних протизапальних препаратів), а також хондропротекторну [16; 19]. Активні речовини у складі препарату забезпечують комплексний механізм протизапальної дії. Реалізується він як за циклооксигеназ-

ним (ЦОГ-2) [7; 19], так і ліпоксигеназним шляхом [20], а також завдяки пригніченню медіаторів запалення (інтерлейкіну-1, -6, NO-синтази, фактора некрозу пухлини- $\alpha$ ) [21]. Екстракт мартинії також блокує дію матричних металопротеїназ – ферментів, які викликають деструкцію основної речовини та загибель хондроцитів [22]. Британські вчені спостерігали 259 хворих під час прийому екстракту мартинії у формі таблеток протягом 8 тижнів та виявили суттєве ( $p < 0,0001$ ) покращення в оцінках пацієнтів вираженості больового синдрому, скутості та порушення функції суглобів кінцівок і хребта, уражених артрозом і артритом [23]. За результатами рандомізованого дослідження німецьких авторів екстракт мартинії запашної, при болю у спині препарат продемонстрував ефективність на рівні диклофенаку та рофекоксибу, проте його показник за співвідношенням користь/ризик був значно вищим [24].

Все вищезгадане обґрунтовує доцільність використання тераміну, теноксикаму і сустамару, та особливо їх комбінацій, для лікування хворих з БНС вертеброгенного генезу з метою усунення больового синдрому та покращення їх життєдіяльності.

### Висновки

1. Встановлено, що терамін, теноксикам і сустамар є ефективними в усуненні больового синдрому у хворих з БНС вертеброгенного генезу, що позитивно відображається на життєдіяльності таких хворих. Доведено, що досліджувані препарати мають подібну позитивну дію за своїм впливом на інтенсивність болю і порушення життєдіяльності.

2. Комбіноване застосування вказаних препаратів є ефективнішим порівняно з їх ізольованим введенням у хворих з вираженим больовим синдромом вертеброгенного генезу. Встановлено, що комбінація тераміну з теноксикамом

є кращою порівняно з комбінацією те-ноксикаму з сустамаром за здатністю зменшувати больовий синдром у таких хворих.

#### **Перспективи подальших досліджень**

У подальшій роботі планується продовження оцінки впливу вищезазна-

чених схем терапії у пацієнтів з БНС на якість життя через 6, 12 місяців, а також частоту виникнення загострень. Актуальною є розробка протоколів лікування пацієнтів з БНС з включенням продукту лікувального харчування та фітопрепарату.

**Конфлікт інтересів відсутній.**

#### **Література**

1. Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *Journal of Pain Research*. 2012;5:579-90. DOI: 10.2147/JPR.S6775. PMID: 23271922.
2. Йоусімаа Ю. Біль у попереку. Настанова 00435. Настанови на засадах доказової медицини. Адаптовані для України групою експертів МОЗ України: Малміваара А, Похйолайнен Т, Гірвенсало Е, Йоусімаа Ю. МОЗ України, ТОВ «ДУОДЕЦИМ Медичні публікації»; 2017 [Інтернет]. Доступно на: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00435>
3. Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraef H, Clark J, Smeets R, Malfliet A, et al. Low Back Pain: Guidelines for the Clinical Classification of Predominant Neuropathic, Nociceptive, or Central Sensitization Pain. *Pain Physician*. 2015;18(3):333-46. PMID: 26000680.
4. Копчак ОО. Проблема болю в нижній ділянці спини з позицій доказової медицини. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2020;16(3):41-9. DOI: 10.22141/2224-0713.16.3.2020.202769.
5. MacNab I. Negative disc exploration: an analysis of the cause of nerve root involvement in sixty-eight patients. *J. Bone Joint Surg*. 1971;53(5):891-903. PMID: 4326746.
6. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy*. 1980;66(8):271-3. PMID: 6450426.
7. Roland MO, Morris RW. A study of the natural history of back pain. Part 1: Development of a reliable and sensitive measure of disability in low back pain. *Spine*. 1983;8:141-4. DOI: 10.1097/00007632-198303000-00004. PMID: 6222486.
8. Coull JT, Hwang HJ, Leyton M, Dagher A. Dopamine precursor depletion impairs timing in healthy volunteers by attenuating activity in putamen and supplementary motor area. *J. Neurosci*. 2012;32(47):16704-15. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1258-12.2012. PMID: 23175824.
9. McCall T, Weil ZM, Nacher J, Bloss EB, El Maarouf A, Rutishauser U, McEwen BS. Depletion of polysialic acid from neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM) increases CA3 dendritic arborization and increases vulnerability to excitotoxicity. *Exp. Neurol*. 2013;241:5-12. DOI: 10.1016/j.expneurol.2012.11.028. PMID: 23219884.
10. Mette C, Zimmermann M, Grabemann M, Abdel-Hamid M, Uekermann J, Biskup CS, et al. The impact of acute tryptophan depletion on attentional performance in adult patients with ADHD. *Acta Psychiatr. Scand*. 2013;128(2):124-32. DOI: 10.1111/acps.12090. PMID: 23419004.
11. Ablin JN, Buskila D, Van Houdenhove B, Luyten P, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Is fibromyalgia a discrete entity? *Autoimmun Rev*. 2012;11(8):585-8. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.10.018. PMID: 22036826.
12. Serra A, Ruff RL, Leigh RJ. Neuromuscular transmission failure in myasthenia gravis: decrement of safety factor and susceptibility of extraocular muscles. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2012;1275(1):129-35. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06841.x. PMID: 23278588.



13. Shell WE, Pavlik S, Roth B, Silver M, Breitstein ML, May L, Silver D. Reduction in pain and inflammation associated with chronic low back pain with the use of the medical food Theramine. *Am. J. Ther.* 2016;23(6):e1353-62. DOI: 10.1097/MJT.000000000000068. PMID: 25237981.
14. Nilsen OG. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. *Clin. Pharmacokinet.* 1994; 26(1):16-43. DOI: 10.2165/00003088-199426010-00003. PMID: 8137596.
15. Теноксикам: особливості застосування у клінічній практиці. Український ревматологічний журнал. Редакційна стаття. 2020;1(79):60-4. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.79.14869.
16. Oltean H, Robbins C, van Tulder MW, Berman BM, Bombardier C, Gagnier JJ. Herbal medicine for low-back pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;12:CD004504. DOI: 10.1002/14651858.CD004504.pub4. PMID: 25536022.
17. Полякова ДС. Сустамар: тривалий ефект – від суглобів респект! Український медичний часопис. 2019;4(1):47. Доступно на: <http://surl.li/qedbs>
18. Gyurkovska V, Alipieva K, Maciuk A, Dimitrova P, Ivanovska N, Haas C, et al. Anti-inflammatory activity of Devil's claw in vitro systems and their active constituents. *Food Chem.* 2011;125(1):171-8.
19. Ouitas NA, Heard CM. A novel ex vivo skin model for the assessment of the potential transcutaneous anti-inflammatory effect of topically applied *Harpagophytum procumbens* extract. *Int. J. Pharm.* 2009;376(1-2):63-8. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2009.04.017. PMID: 19383533.
20. Loew D, Mollerfeld J, Schrodter A, Puttkammer S, Kaszkin M. Investigations on the pharmacokinetic properties of *Harpagophytum* extracts and their effects on eicosanoid biosynthesis in vitro and ex vivo. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001;69(5):356-64. DOI: 10.1067/mcp.2001.115445. PMID: 11372004.
21. Fiebich BL, Heinrich M, Hiller KO, Kammerer N. Inhibition of TNF-alpha synthesis in LPS-stimulated primary human monocytes by *Harpagophytum* extract SteiHap 69. *Phyto-medicine.* 2001;8(1):28-30. DOI: 10.1078/0944-7113-00002. PMID: 11292236.
22. Chrubasik S, Chrubasik C, Kunzel O, Black A. Patient-perceived benefit during one year of treatment with Doloteffin. *Phyto-medicine.* 2007;14(6):371-6. DOI: 10.1016/j.phymed.2007.04.011. PMID: 17521896.
23. Warnock M, McBean D, Suter A, Tan J, Whittaker P. Effectiveness and safety of Devil's Claw tablets in patients with general rheumatic disorders. *Phytother. Res.* 2007;21(12): 1228-33. DOI: 10.1002/ptr.2288. PMID: 17886223.
24. Lienert A, Ruetten S, Kuhn M, Wartenberg-Demand A. A randomised, active-controlled, mono-centric study of the herbal drug, Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) (ALLYA® tablets), Voltaren® and Vioxx® indicates equal efficacy in the treatment of patients with unspecific lumbar pain. Meeting abstr. 54. Proceedings of the 54<sup>th</sup> Annual Conference of the North German Orthopedic Association (Germany, Hamburg, 16–18 Jun 2005). P. 616-8. Available at: <https://www.egms.de/static/en/meetings/nov2005/05nov108.shtml>

*Shmanko V.V., Dzikh I.S., Shmanko O.V.*

#### **EFFECTIVENESS OF MONO AND COMBINED PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOW BACK PAIN**

Nowadays, lower back pain (LBP) has reached the level of a pandemic in advanced countries. The pathology restricts patients' activity, adversely affects their daily activities, and is a reason for frequent visiting doctors of various specialties. This is due to debilitating course of disease and, not infrequently, to the lack of therapeutic improvement resulting in the reduction

of the life quality. Therefore, search for new approaches to eliminate pain syndrome and to improve patients' vital functions is both relevant and appropriate. The objective of this study was to determine the efficiency of separate and combined use of theramin, a medical food; sustamar, a herbal remedy; tenoxicam, a non-steroid anti-inflammatory drug in the patients with chronic lower back pain of vertebral genesis. Altogether, 140 patients with LBP were evaluated. They all were divided into 7 groups: group 1 – healthy persons (controls); group 2 – LBP patients before treatment; group 3 – patients who received theramin; group 4 – those who were given tenoxicam; group 5 – patients who received sustamar; group 6 – theremin and tenoxicam therapy; group 7 – sustamar and tenoxicam. Intensity of pain syndrome in LBP patients was found to be very severe, as indicated by the Visual Analogue Scale indicator, which increased 8.8 times as compared to the control group. This in turn resulted in considerable deterioration of these patients' vital functions that was confirmed by Oswestry Disability Index and Roland-Morris scale indicator, which increased by 27.4 and 18.1 times, respectively. The use of theramin, tenoxicam, and sustamar is efficient for the elimination of pain syndrome in LBP patients, thus positively affecting their vital functions. Theramin and tenoxicam combination was found to be more effective in comparison with that of tenoxicam and sustamar ( $p < 0.05$ ) regarding ability to relieve pain syndrome in LBP patients. What concerns the effect on the vital functions of LBP patients, drug combinations were almost identical, however reliably superior to their separate use.

**Keywords:** *pain intensity, vital functions, theramin, sustamar, tenoxicam.*

*Надійшла до редакції 30.10.2023*

### Відомості про авторів

*Шманько Володимир Васильович* – доктор медичних наук, професор, завідувач курсу клінічної фармакології, кафедра фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Адреса: Україна, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1, ТНМУ ім. І. Горбачевського.

E-mail: [shmanko@tdmu.edu.ua](mailto:shmanko@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-1128-200X.

*Дзих Ірина Сергіївна* – аспірант кафедри фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Адреса: Україна, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1, ТНМУ ім. І. Горбачевського.

E-mail: [dzikh@tdmu.edu.ua](mailto:dzikh@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0009-0009-1954-831X.

*Шманько Олег Володимирович* – кандидат медичних наук, асистент кафедри клінічної фармації Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Адреса: Україна, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1, ТНМУ ім. І. Горбачевського.

E-mail: [chmankoov@tdmu.edu.ua](mailto:chmankoov@tdmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-8029-9433.

## Хірургія

УДК: 617.53-002.36-089-085-07:576.8.06

### ОСОБЛИВОСТІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРЕБІГУ У ХВОРИХ З ФЛЕГМОНАМИ ШИЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЗДАТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ ФОРМУВАТИ БІОПЛІВКИ

*В'юн І.А., Королевська А.Ю.*

*Харківський національний медичний університет, Харків, Україна*

Флегмони шийї характеризуються швидким поширенням запалення, вираженою інтоксикацією, частим розвитком гнійного медіастиніту. Нефективність лікування частково пояснюється утворенням біоплівок збудниками флегмон шийї. Метою дослідження було визначити здатність збудників флегмон шийї формувати біоплівки, та оцінити їх вплив на запальну відповідь. Проаналізовано результати лікування 38 пацієнтів з глибокими флегмонами шийї. Виділено 64 штами збудників. Найбільша здатність формувати біоплівки *in vitro* серед збудників відзначено у *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae*. Виявлено пряму кореляційну залежність між здатністю мікроорганізмів утворювати біоплівки та тривалістю захворювання. Кореляційний зв'язок здатності збудників утворювати біоплівку з термінами появи грануляцій у ранах був слабким. Клінічні штами *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* та *Klebsiella pneumoniae* достовірно мали більш виражену здатність формувати біоплівки коків, що підвищує ймовірність їх колонізації дренажів. Виявлено зв'язок здатності бактерій формувати біоплівки з резистентністю до антибіотиків. Встановлено кореляційну залежність між здатністю мікроорганізмів утворювати біоплівки та тривалістю захворювання, що можна розглядати як маркер прогнозу перебігу хвороби. Бактерії в біоплівці більш стійкі до дії антибіотиків. Тому одним з напрямків лікування має бути пригнічення здатності утворювати біоплівки та руйнування вже наявних.

**Ключові слова:** флегмони, бактеріальні біоплівки, стійкість до антибіотиків.



**Цитуйте українською:** В'юн ІА, Королевська АЮ.

Особливості післяопераційного перебігу у хворих з флегмонами шийї в залежності від здатності мікроорганізмів формувати біоплівки.

Медицина сьогодні і завтра. 2023;92(4):55-61.

<https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.vko>

**Cite in English:** Viun IA, Korolevska AYU.

Features of the postoperative course in patients with neck phlegmona depending on the biofilm formation ability of microorganisms.

Medicine Today and Tomorrow. 2023;92(4):55-61.

<https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.vko> [in Ukrainian].

Відповідальний автор: Королевська А.Ю.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків,

пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: [korolevska@ukr.net](mailto:korolevska@ukr.net)

Corresponding author: Korolevska A.Yu.

Address: Ukraine, 61022, Kharkiv,

Nauky ave., 4, KhNMU

E-mail: [korolevska@ukr.net](mailto:korolevska@ukr.net)

### Вступ

Флегмони глибоких просторів клітковини голови і шиї є тяжким ускладненням запальних процесів цих областей, що характеризуються швидким поширенням запального процесу, вираженою інтоксикацією і досить частим ускладненням – розвитком гнійного медіастиніту. Проблема діагностики медіастиніту зберігає свою актуальність через тяжкість захворювання, відсутність чітких критеріїв та єдиної хірургічної тактики. За даними літератури, летальність у випадках пізньої госпіталізації сягає 50 % [1].

Недостатньо висока ефективність лікування цієї патології певною мірою пояснюється утворенням мікроорганізмами біоплівки – консорціуму бактеріальних клітин, укладених у полімерний (полісахаридний) матрикс. Вони фіксуються на дренажах, катетерах і у самій рановій поверхні [2]. В даний час роль мікробних біоплівки в інфекційній патології не повністю оцінена. Проте є дослідження, що до 80 % інфекційних захворювань пов'язані з утворенням цих бактеріальних структур. Мікроорганізми в біоплівці більш стійкі як до дії антибактеріальних препаратів, так і факторів неспецифічної імунної відповіді організму людини [3; 4]. У ряді робіт показано роль бактеріальних плівок у колонізації ран та перебігу інфекційних процесів [4; 5], проте здатність до утворення біоплівки збудниками флегмон шиї вивчена недостатньо повно.

**Мета дослідження** – визначити здатність основних збудників флегмон шиї формувати біоплівки та оцінити їх вплив на вираженість запальної відповіді.

### Матеріали і методи

Проаналізовано результати лікування 38 пацієнтів, що проходили лікування з приводу глибоких флегмон шиї у відділенні хірургічних інфекцій Державної установи «Інститут загальної та

невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України», Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, Комуніальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги імені проф. О.І. Мещанінова» Харківської міської ради за період з 2018 до 2022 року. У тому числі чоловіків було 22 (57,9 %), жінок – 16 (42,1 %). Середній вік пацієнтів склав  $(44,0 \pm 2,5)$  роки.

З приводу первинного медіастиніту оперовано 6 хворих (15,8 %), з них перфорація стравоходу стороннім тілом була у 3 (7,9 %), спонтанний розрив стравоходу – у 2 випадках (5,3 %) та перфорація глотки стороннім тілом – у 1 хворого (2,6 %).

Вторинний медіастиніт діагностовано у 32 (84,2 %) хворих. Причинами розвитку глибоких флегмон шиї були: перитонзиллярний абсцес – у 12 (31,6 %), одонтогенна флегмона – у 2 (5,3 %), аденофлегмона – у 3 (7,9 %), абсцес надгортанника – у 5 (13,1 %), парафарингіт – у 5 (13,1 %), травматичний генез захворювання був у 5 (13,1 %).

Тривалість захворювання до первинного звернення до лікаря становила від однієї до 12 діб і в середньому становила 3 доби. При цьому 8 хворих до вступу до клініки перебували на лікуванні в стаціонарі за місцем проживання від трьох годин до 7 діб, там же 2 пацієнтам було зроблено розтин первинного гнійника.

Діагностика флегмон шиї ґрунтувалася на клінічних проявах та даних об'єктивного дослідження. Порушення дихання по-різному відзначалися у 12 пацієнтів і були пов'язані з різким набряком гортаноглотки.

Всім хворим виконувалося рентгенологічне дослідження грудної клітки з метою діагностики внутрішньоплевральних ускладнень та медіастиніту, при підозрі на перфорацію – рент-

генологічне дослідження стравоходу з використанням водорозчинної контрастної рідини. Також використовували ультразвукове дослідження шії.

Комп'ютерна томографія як найбільш інформативне дослідження використовувалася у всіх випадках та дозволила правильно встановити діагноз.

Клінічна оцінка перебігу захворювання проводилася з урахуванням наявності та часу регресії ознак синдрому системної запальної відповіді (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) [5], тривалості перебігу захворювання та летальності.

Бактеріологічне дослідження проводилося традиційними методами з ідентифікацією мікроорганізмів відповідно класифікації до виду [5]. Антибіотикочутливість визначали диско-дифузійним методом [6]. Перелік антибіотиків склали відповідно до чинних нормативних документів [7]. Здатність мікроорганізмів формувати біоплівки оцінювали за оптичною густиною на біохімічному аналізаторі LabLine-90 (Австрія) [7; 8].

Для вивчення здатності мікроорганізмів до формування біоплівок користувалися такими методами: бактеріальну культуру *Staphylococcus aureus* і *Candida albicans* засівали на скошений агар і інкубували в термостаті 24 години при температурі 37°C. Злив з агарової культури проводили додаванням 1 мл фізіологічного розчину і доводили до стандарту щільності Мак-Фарланду 109 клітин/мл. Формування біоплівок на дні пластикових планшетів, які мають 96 лунок, проводили наступним чином: у кожну лунку вносили по 150 мкл живильного середовища (поживний бульйон для *Staphylococcus aureus*, рідке середовище Сабуро для *Candida albicans*), і 10 мкл культури, що відповідало контрольним показникам. Інкубацію планшетів проводили у термостаті при 37°C 24 години.

Наступної доби вміст лунок відбирали, і тричі відмивали фізіологічним розчином. У лунки вносили 150 мкл дистильованої води та 15 мкл 1 % спиртового розчину генціанвіолету та інкубували при кімнатній температурі 45 хвилин. Барвник відбирали та промивали лунки тричі дистильованою водою. Далі в лунки вносили 250 мкл етилового спирту і інкубували при кімнатній температурі 45 хвилин. Після цього оптичну густина біоплівок вимірювали при довжині хвилі 545 нм на аналізаторі LabLine-90.

Статистичну обробку даних проводили з використанням критерію Стюдента, коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона та коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Всі учасники дослідження підписали добровільну інформовану згоду.

#### Результати та їх обговорення

У всіх хворих на флегмони шії при госпіталізації спостерігалася хоча б одна ознака синдрому системної запальної реакції. Антибактеріальна терапія після розтину флегмони носила деескалаційний характер.

Достовірне ( $p \leq 0,001$ ) зниження ознак синдрому системної запальної відповіді у досліджуваних пацієнтів відзначалося через (4,1±0,5) діб після проведеного оперативного втручання. Терміни лікування в стаціонарі склали в середньому (143±25) діб. З гнійних осередків під час оперативного втручання було виділено 64 штами збудників. Більшу частину (28 штамів) становив *Staphylococcus aureus*. Рідше зустрічалися ентеробактерії – 20 штамів (5 штамів *Escherichia coli*, 3 – *Klebsiella pneumoniae*, 1 – *Enterobacter*, 2 – *Proteus mirabilis*). Також виділено 9 штамів *Pseudomonas aeruginosa*, різних за чутливістю до антибіотиків та 9 штамів грибів *Candida albicans*. Більшу частину (28 штамів) становив *Staphylococcus aureus*. Рідше зустрічалися ентеробакте-

20 штамів (5 штамів *Escherichia coli*, 3 – *Klebsiella pneumoniae*, 1 – *Enterobacter*, 2 – *Proteus mirabilis*). Також виділено 9 штамів *Pseudomonas aeruginosa*, різних за чутливістю до антибіотиків та 9 штамів грибів *Candida albicans*.

Проведено вивчення чутливості до протимікробних препаратів виділених з гнійних осередків під час оперативного втручання штамів збудників у всіх пацієнтів. Отримані результати для *Staphylococcus aureus* представлені на *рис.*

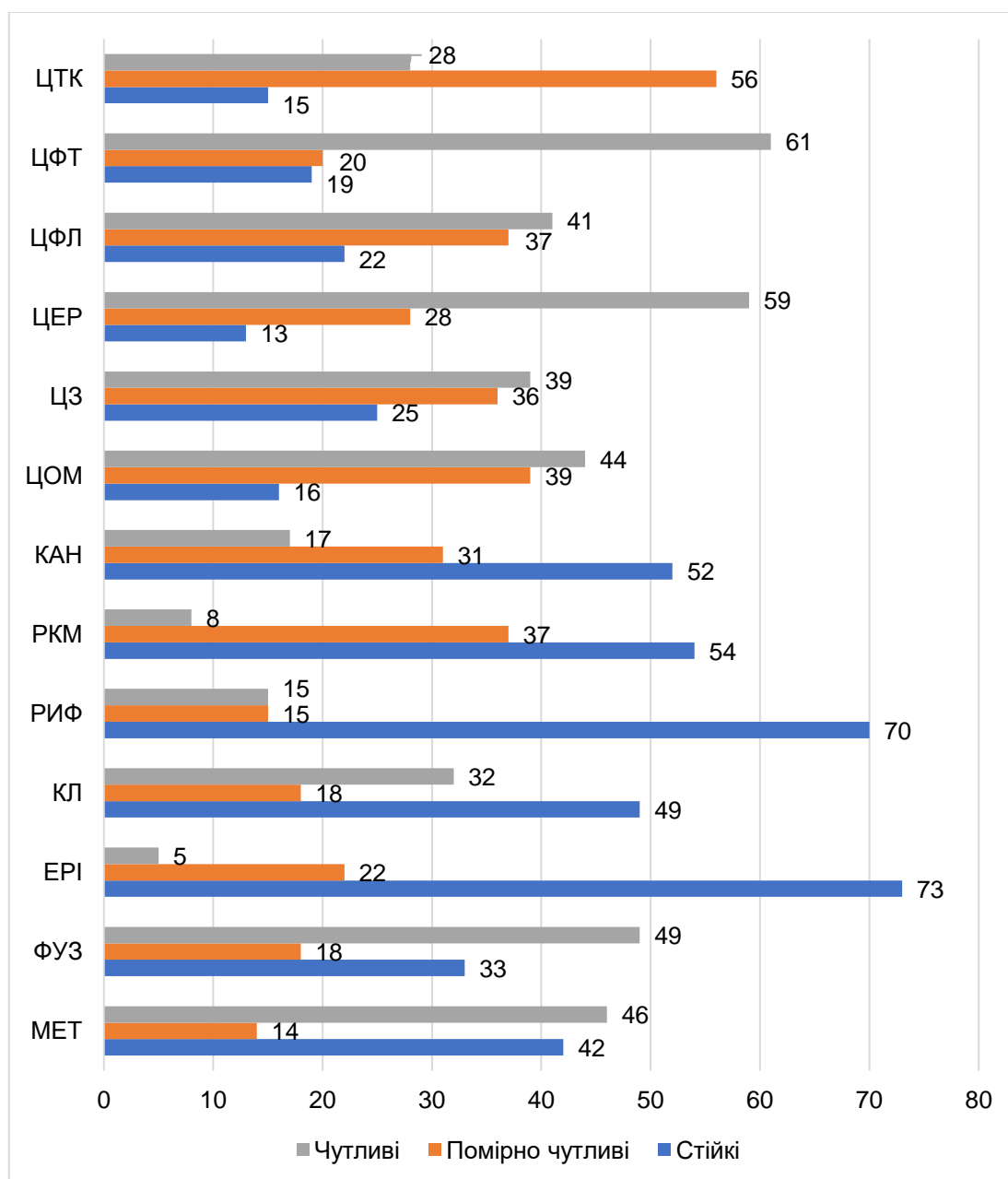


Рис. Антибіотикостійкість штамів *Staphylococcus aureus* у хворих з флегмонами шиї.

Примітки: ЦТК – цефотаксім, ЦФТ – цефтріаксон, ЦФЛ – цефазолін, ЦЕР – цефоперазім, ЦЗ – цефтазідім, ЦОМ – цефподіксим, КАН – канаміцин, РКМ – рокситромицин, РИФ – рифампіцин, КЛ – клотримазол, ЕРІ – ерітроміцин, ФУЗ – фузидин, МЕТ – метронідазол.

При вивченні чутливості до протимікробних препаратів встановлено, що штами *Staphylococcus aureus* характеризувалися високим рівнем чутливості до цефтріаксону, фузидину та цефазоліну. Особливої уваги заслуговує факт виявлення великої кількості 17 штамів *Staphylococcus aureus*, стійких до ванкомицину та метициліну.

Щодо ентеробактерій достовірну ( $p \leq 0,05$ ) чутливість встановлено до цефепіму та карбапенемів. Виявлено, що 3 штами *Escherichia coli* та 2 штами *Klebsiella pneumoniae* були продуцентами  $\beta$ -лактамаз розширеного спектра дії. Усі штами *Klebsiella pneumoniae* були чутливі до меропенему та іміпенему.

Аналіз здатності до формування біоплівки збудниками виділеними від пацієнтів із флегмонами шиї *in vitro* показав нерівномірність розподілу цієї ознаки серед груп патогенів.

Найбільш високі значення здатності до формування біоплівки визначені у *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae*. Ця здібність у *Escherichia coli* зустрічалась дещо рідше і характеризувалась нижчими значеннями.

Виявлено пряму кореляційну залежність між здатністю мікроорганізмів до утворення біоплівки та тривалістю перебігу захворювання (коефіцієнт лінійної кореляції  $r=0,61$ ). У той же час кореляція зазначеної здатності з термінами регресії клінічних ознак SIRS була менш значущою і мала зворотний характер ( $r=-0,48$ ).

Кореляційний зв'язок здатності збудників утворювати біоплівку з тер-

мінами появи грануляцій у ранах був слабким ( $r=-0,24$ ), як і з рівнем чутливості мікроорганізмів до використаних у роботі антибіотиків ( $r=-0,28$ ).

Клінічні штами *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* та *Klebsiella pneumoniae*, виділені від пацієнтів з флегмонами шиї мали достовірно ( $p \leq 0,05$ ) більш виражену здатність до формування біоплівки коків, що підвищує ймовірність колонізації цими мікроорганізмами дренажних конструкцій.

Роль стрептококів, ентерококів та анаеробів у рановій інфекції досить велика [1; 6–8], проте у обстежених хворих з флегмонами шиї лише у 12,6 % випадків виділено дані мікроорганізми з дренажних конструкцій.

#### Висновки

1. Проведені дослідження виявили значний зв'язок здатності бактерій формувати біоплівки з резистентністю до різних антибіотиків.

2. Встановлено значну кореляційну залежність між здатністю мікроорганізмів до утворення біоплівки та тривалістю перебігу захворювання, що дає можливість використовувати зазначену властивість як маркер прогнозу перебігу захворювання.

3. Оскільки бактерії в біоплівці більш стійкі до дії антимікробних препаратів, не викликає сумніву той факт, що одним з напрямків лікування хірургічних інфекцій має бути пригнічення здатності утворювати біоплівки та руйнування вже наявних.

**Конфлікт інтересів відсутній.**

#### Література

1. Шевчук ІМ, Сніжко СС. Хірургічне лікування хворих на низхідний гнійний медіастиніт. Медичні перспективи. 2021;26(4):118-23. DOI: 10.26641/2307-0404.2021.4.248192.
2. Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells. Current Topics in Microbiology and Immunology. 2008;322:107-31. DOI: 10.1007/978-3-540-75418-3\_6. PMID: 18453274.

3. Russell AD. Biocide use and antibiotic resistance: The relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. *The Lancet Infectious Diseases*. 2003;3(12):794-803. DOI: 10.1016/s1473-3099(03)00833-8. Erratum in: *Lancet Infectious Diseases*. 2004;4(1):61. PMID: 14652205.

4. Дикий ІЛ. Мікробіологія: підручник для студентів. Видання 2-е. Харків: Видавництво НфаУ; 2006. 432 с. Доступно на: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/9097>

5. Palmer RJJr, Stoodley P. Biofilms 2007: Broadened Horizons and New Emphases. *Journal of Bacteriology* 2007;189(22):7948-60. DOI: 10.1128/JB.00787-07. PMID: 17766421.

6. Петренко ОВ, Дранко ММ, Голубнича ВМ, Грицай ЛВ. Формування мікробних біоплівки при травматичних пошкодженнях допоміжного апарату ока. *Офтальмологічний журнал*. 2019;6(491):39-43. Доступно на: <https://www.ozhurnal.com/sites/default/files/2019-6-ru7.pdf>

7. Bjarsholt T, Kirketerp-Moller K, Kristiansen S, Phipps R, Nielsen AK, Jensen PO, et al. Silver against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *APMIS*. 2007;115(8):921-8. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm\_646.x. PMID: 17696948.

8. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. *Annual Review of Microbiology*. 1995;49:711-45. DOI: 10.1146/annurev.mi.49.100195.003431. PMID: 8561477.

*Viun I.A., Korolevska A.Yu.*

#### **FEATURES OF THE POSTOPERATIVE COURSE IN PATIENTS WITH NECK PHLEGMONA DEPENDING ON THE BIOFILM FORMATION ABILITY OF MICROORGANISMS**

Phlegmons of the neck are characterized by rapid inflammation, intensive intoxication, frequent purulent mediastinitis development. The insufficiently high efficiency of treatment of neck phlegmon is often associated with the formation of biofilms by microorganisms, which are found on drains, catheters and on the wound surface. The purpose of the study was to determine the biofilm formation ability of infectious agent of a phlegmon of the neck and to evaluate their influence on the inflammatory response. The treatment results of 38 patients with deep neck phlegmons were analyzed. 64 strains of pathogens were identified. The highest values were determined in *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*. A strict correlation between the biofilm formation ability of microorganisms and the disease duration was revealed. The correlation between the biofilm formation ability of pathogens and the timing of the appearance of granulations in wounds was weak. Clinical strains of *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* and *Klebsiella Pneumoniae* reliably had a more pronounced ability to form biofilms of cocci, which increases the probability of their colonization of drains. The connection between the biofilm formation ability of bacteria and resistance to antibiotics was revealed. A correlation was established between the ability of microorganisms to form biofilms and the duration of the disease, which can be considered as a marker of the prognosis of the disease course. Bacteria in a biofilm are more resistant to antibiotics effect. Therefore, one of the treatment directions should be the suppression the form biofilm's ability and the destruction of already existing ones.

**Keywords:** *phlegmon, bacterial biofilms, resistance to antibiotics.*

*Надійшла до редакції 01.12.2023*



**Відомості про авторів**

*В'юн Ірина Анатоліївна* – аспірант кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: [via93712@gmail.com](mailto:via93712@gmail.com)

ORCID: 0009-0008-9600-1898.

*Королевська Алла Юріївна* – кандидат медичних наук, асистент кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: [korolevska@ukr.net](mailto:korolevska@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-2903-205X.

**Dentistry**

UDC: 616.314:612.313.3.015.31/32]-07-053.2

**RESULTS OF THE STUDY OF THE MINERALIZING CAPACITY AND HYDROGEN INDICATOR OF THE ORAL FLUID IN CHILDREN TAKING INTO ACCOUNT THE DENTAL STATUS AND AGE*****Kaskova L.F.<sup>1</sup>, Mandziuk T.B.<sup>2</sup>, Dronyk I.I.<sup>2</sup>****<sup>1</sup>Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine**<sup>2</sup>Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine*

Caries is one of the most common dental diseases in children, which is characterized by enamel demineralization. The condition of the hard tissues of temporary and permanent teeth is influenced by a significant number of factors, including the oral fluid that is in direct contact with the teeth. The mineralizing ability of the oral fluid affects the state of the hard tissues of the teeth, that is, the acid resistance of the enamel, the decrease of which leads to demineralization with further progression of the carious process. The aim of the study was to study the indicators of the mineralizing potential and the pH of the oral fluid in children aged 7–12 years with caries of temporary and permanent teeth and to compare them with the indicators of children with intact teeth. The dental status of 223 children aged 7–12 years was studied (in each child, the condition of the hard tissues of the teeth was determined and the DMFT (Decayed, Missing and Filled Teeth) in the temporary bite, DMFT/dmft (Decayed, Missing and Filled Teeth) in the variable bite, dft (decayed and filled teeth) in the permanent bite index was calculated), mineralizing potential and pH of the oral fluid were calculated. Indicators were compared in children with and without caries. The course of caries of both temporary and permanent teeth in children occurs against the background of a decrease in pH and microcrystallization of oral fluid. This is especially noticeable in children who have affected permanent teeth. The caries rate of temporary and permanent teeth has inverse correlations with the pH and microcrystallization index of the oral fluid. The obtained data suggest the need for primary and secondary prevention, aimed at improving oral homeostasis indicators, planned remediation, which will make it possible to reduce the prevalence and intensity of caries in children, which will be the subject of our further research.

**Keywords:** *caries, intact teeth, pH of oral fluid, microcrystallization of oral fluid.*



**Цитуйте українською:** Каськова ЛФ, Мандзюк ТБ, Дроник ІІ. Результати дослідження мінералізуючої здатності і водневого показника ротової рідини у дітей з урахуванням стоматологічного статусу та віку. Медицина сьогодні і завтра. 2023;92(4):62-70. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.kmd> [англійською].

**Cite in English:** Kaskova LF, Mandziuk TB, Dronyk II. Results of the study of the mineralizing capacity and hydrogen indicator of the oral fluid in children taking into account the dental status and age. Medicine Today and Tomorrow. 2023;92(4):62-70. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.kmd>

Відповідальний автор: Мандзюк Т.Б.  
Адреса: Україна, 58012, м. Чернівці,  
Театральна площа, 2, БСМУ.  
E-mail: [mandziuk\\_tetiana@bsmu.edu](mailto:mandziuk_tetiana@bsmu.edu)

Corresponding author: Mandziuk T.B.  
Address: Ukraine, 58012, Chernivtsi,  
Teatralna sq., 2, BSMU  
E-mail: [mandziuk\\_tetiana@bsmu.edu](mailto:mandziuk_tetiana@bsmu.edu)

### Introduction

Caries is one of the most common dental diseases in children, which is characterized by enamel demineralization. Today, it is registered in a significant (up to 90%) part of the child population of the globe [1–3]. In order to maintain enamel resistance at a level that will make it possible to keep teeth healthy, there is a need to create appropriate conditions for this [4; 5].

The state of hard tissues of temporary and permanent teeth is influenced by a significant number of factors [6; 7], including oral fluid that is in direct contact with the teeth. It has certain constants that determine the durability of enamel and the ability to resist the action of cariogenic factors [8; 9].

It is important to study the mineralizing properties of oral fluid, which are closely related to the pH value. The mineralizing ability of the oral fluid affects the condition of the hard tissues of the teeth, that is, the acid resistance of the enamel, the decrease of which leads to demineralization with further progression of the carious process [10; 11].

**The aim** of the research was to study indicators of mineralizing potential and pH of oral fluid in children 7–12 years old with caries of temporary and permanent teeth and compare with indicators of children with intact teeth.

### Materials and Methods

We examined 223 children aged 7–12 with caries of permanent teeth and with intact permanent teeth (134 children aged 7–9, 24 children – 10 years-old, 25 children – 11, and 40 children – 12) from the city of Poltava. In each child, the condition of the hard tissues of the teeth was determined and the DMFT (Decayed, Missing

and Filled Teeth) in the temporary bite, DMFT/dmft (Decayed, Missing and Filled Teeth) in the variable bite, dft (decayed and filled teeth) in the permanent bite index was calculated.

The mineralizing potential of oral fluid was assessed by its microcrystallization. Evaluation of microcrystallization was carried out according to Saifulina H.M., Pozdeev O.R. in average scores depending on the types of crystal formation. Assessment of the mineralizing potential of oral fluid: 0.0–1.0 – very low; 1.1–2.0 – low; 2.1–3.0 – satisfactory; 3.1–4.0 – high and 4.0–5.0 – very high. In order to determine the peculiarities of morphological characteristics and the mineralizing potential of oral fluid in children with different levels of enamel resistance, we investigated the mineralizing properties of oral fluid according to indicators of microcrystallization and mineralization potential by the method of Leus P.A. [12].

The hydrogen index of the oral fluid (pH) (before eating) was determined in all examinees using litmus paper with a graduated color scale (5.6-8.0) from the set of the pharmacological drug "Uralit" (Germany). The indicator paper was immersed in oral fluid and compared with a standard color scale.

Student's t-test was used to compare the studied parameters. The correlation coefficient was considered significant at  $p < 0.05$ .

### Results and Their Discussion

The study of the hydrogen index in children from 10 to 12 years old showed that its average value in this age period ( $6.80 \pm 0.02$ ) units does not differ from the values of children 7–9 years old ( $6.83 \pm 0.01$  units) and is in the range of slightly alkaline (Table 1).

Table 1. pH indicator of oral fluid in children 7–12 years old with caries of temporary and permanent teeth and with intact teeth ( $M \pm m$ )

Age of children in years (group) number of patients	pH indicator, unit			p
	Average indicator	In children with intact teeth	In children with caries (DMFT/dmft)	
7–9 (I) n=134	6.83±0.01 n=134	6.97±0.02 n=39	6.77±0.01 n=95	<0.001
10 n=24	6.82±0.03	7.01±0.03 n=5	6.77±0.03 n=19	<0.05
11 n=25	6.80±0.03	6.95±0.08 n=5	6.76±0.02 n=20	<0.05
$p_{10-11}$	>0.05	>0.05	>0.05	
12 n=40	6.79±0.02	6.93±0.06 n=7	6.76±0.02 n=33	<0.05
$p_{10-12}$	>0.05	>0.05	>0.05	
$p_{11-12}$	>0.05	>0.05	>0.05	
10–12 (II) n=89	6.80±0.02	6.96±0.03 n=17	6.76±0.01 n=72	<0.001
$p_{I-II}$	>0.05	>0.05	>0.05	
Of all examinees n=223	6.82±0.01	6.96±0.02 n=56	6.77±0.01 n=167	<0.001

Notes:  $p_{10-11}$  – the probability of the difference in indicators of different age groups;  
 $p_{I-II}$  – the probability of the difference in indicators of children 7–9 and 10–12 years old;  
 p – the probability of the difference in the indicators of children with caries and without caries at each age.

But there is a significant difference ( $p < 0.001$ ) in the average indicator in children with caries and with intact teeth ([6.77±0.01] units, and [6.96±0.02] units, respectively). That is, children without caries had a higher rate than children with affected teeth. In the age aspect, the comparison of the pH indicator did not reveal any significant difference.

The same trend is observed when dividing children who had affected permanent or temporary teeth (Table 2, Table 3). During the study, it was found that children with caries always had a lower hydrogen index than children without caries. We did not find significant fluctuations in the activity of hydrogen ions in the oral fluid in age groups.

The next step of our research was to study the mineralizing properties of oral fluid, which are closely related to the pH value. The mineralizing ability of the oral fluid affects the state of the hard tissues of the teeth, that is, the acid resistance of the enamel, the decrease of which leads to demineralization with further progression of the carious process.

This indicator was studied separately in children 7–9 and 10–12 years old with caries of temporary teeth and caries of permanent teeth (Table 4).

We found that regardless of whether children have caries of temporary or permanent teeth, the microcrystallization index was better in children without caries, which indicates higher mineralizing pro-

properties of the oral fluid of children with intact teeth (Table 5, Table 6). Children with caries of temporary teeth had a microcrystallization index of  $(1.82 \pm 0.04)$  points

against  $(2.79 \pm 0.07)$  points in children with intact teeth, and with caries of permanent teeth –  $(1.69 \pm 0.06)$  points and  $(2.33 \pm 0.06)$  points respectively.

Table 2. pH indicator of oral fluid in children 7–12 years old with caries of permanent teeth and with intact permanent teeth ( $M \pm m$ )

Age of children in years (group) number of patients	pH indicator, unit			p
	Average indicator	In children with intact permanent teeth	In children with caries (DMFT)	
7–9 (I) n=134	$6.83 \pm 0.01$ n=134	$6.86 \pm 0.02$ n=98	$6.76 \pm 0.02$ n=36	<0.001
10 n=24	$6.82 \pm 0.03$	$6.92 \pm 0.06$ n=8	$6.77 \pm 0.03$ n=16	<0.05
11 n=25	$6.80 \pm 0.03$	$6.95 \pm 0.08$ n=5	$6.76 \pm 0.02$ n=20	<0.05
$p_{10-11}$	>0.05	>0.05	>0.05	
12 n=40	$6.79 \pm 0.02$	$6.93 \pm 0.06$ n=7	$6.76 \pm 0.02$ n=33	<0.05
$p_{10-12}$	>0.05	>0.05	>0.05	
$p_{11-12}$	>0.05	>0.05	>0.05	
10–12 (II) n=89	$6.80 \pm 0.02$	$6.93 \pm 0.03$ n=20	$6.76 \pm 0.01$ n=69	<0.001
$p_{I-II}$	>0.05	>0.05	>0.05	
Of all examinees n=223	$6.82 \pm 0.01$	$6.87 \pm 0.01$ n=118	$6.76 \pm 0.01$ n=105	<0.001

Notes:  $p_{10-11}$  – the probability of the difference in indicators of different age groups;  
 $p_{I-II}$  – the probability of the difference in indicators of children 7–9 and 10–12 years old;  
 p – the probability of the difference in the indicators of children with caries and without caries at each age.

Table 3. pH indicator of oral fluid in children aged 7–11 years with caries of temporary teeth and with intact temporary teeth ( $M \pm m$ )

Age of children in years (group) number of patients	pH indicator, unit			p
	Average indicator	In children with intact temporary teeth	In children with caries temporary teeth (dft)	
7–9 (I) n=134	$6.83 \pm 0.01$ n=134	$6.94 \pm 0.02$ n=47	$6.77 \pm 0.01$ n=87	<0.05
10 n=24	$6.82 \pm 0.03$	$6.85 \pm 0.03$ n=17	$6.74 \pm 0.07$ n=7	>0.05
11 n=25	$6,80 \pm 0,03$	$6,81 \pm 0,03$ n=21	$6.77 \pm 0.04$ n=4	>0.05

Age of children in years (group) number of patients	pH indicator, unit			p
	Average indicator	In children with intact temporary teeth	In children with caries temporary teeth (dft)	
p <sub>10-11</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	
10–11 (II) n=49	6.81±0.02 n=49	6.83±0.02 n=38	6.75±0.04 n=11	>0.05
p <sub>I-II</sub>	>0.05	<0.001	>0.05	
Of all examinees n=183	6.82±0.01 n=183	6.89±0.02 n=85	6.77±0.01 n=98	<0.001

Notes: p<sub>10-11</sub> – the probability of the difference in indicators of different age groups;  
 p<sub>I-II</sub> – the probability of the difference in indicators of children 7–9 and 10–12 years old;  
 p – the probability of the difference in the indicators of children with caries and without caries at each age.

Table 4. Indicator of microcrystallization of oral fluid in children 7–2 years old with caries of temporary and permanent teeth (M±m)

Age of children in years (group) number of patients	Microcrystallization index (points)			p
	Average indicator	In children with intact teeth	In children with caries (DMFT/dft)	
7–9 (I) n=134	2.16±0.06 n=134	2.97±0.09 n=39	1.83±0.04 n=95	<0.001
10 n=24	2.11±0.11	2.93±0.12 n=5	1.90±0.07 n=19	<0.001
11 n=25	1.97±0.09	2.53±0.17 n=5	1.83±0.07 n=20	<0.001
p <sub>10-11</sub>	>0.05	>0.05	>0.05	
12 n=40	2.0±0.08	2.81±0.13 n=7	1.84±0.06 n=33	<0.001
p <sub>10-12</sub>	>0.05	>0.05	>0.05	
p <sub>11-12</sub>	>0.05	>0.05	>0.05	
10–12 (II) n=89	2.03±0.05	2.77±0.08 n=17	1.85±0.04 n=72	<0.001
p <sub>I-II</sub>	>0.05	>0.05	>0.05	
Of all examinees n=223	2.11±0.04	2.91±0.07 n=56	1.84±0.03 n=167	<0.001

Notes: p<sub>10-11</sub> – the probability of the difference in indicators of different age groups;  
 p<sub>I-II</sub> – the probability of the difference in indicators of children 7–9 and 10–12 years old;  
 p – the probability of the difference in the indicators of children with caries and without caries at each age.

Table 5. Indicator of microcrystallization of oral fluid in children 7–12 years old with caries of permanent teeth ( $M \pm m$ )

Age of children in years (group) number of patients	Microcrystallization index (points)			p
	Average indicator	In children with intact permanent teeth	In children with caries (DMFT)	
7–9 (I) n=134	2.16±0.06 n=134	2.33±0.06 n=98	1.69±0.06 n=36	<0.001
10 n=24	2.11±0.11	2.50±0.23 n=8	1.92±0.08 n=16	<0.05
11 n=25	1.97±0.09	2.53±0.17 n=5	1.83±0.07 n=20	<0.05
$p_{10-11}$	>0.05	>0.05	>0.05	
12 n=40	2.0±0.08	2.81±0.12 n=7	1.84±0.06 n=33	<0.001
$p_{10-12}$	>0.05	>0.05	>0.05	
$p_{11-12}$	>0.05	>0.05	>0.05	
10–12 (II) n=89	2.03±0.05	2.62±0.11 n=20	1.86±0.04 n=69	<0.001
$p_{I-II}$	>0.05	>0.05	<0.05	
Of all examinees n=223	2.11±0.04	2.38±0.06 n=118	1.80±0.03 n=105	<0.001

Notes:  $p_{10-11}$  – the probability of the difference in indicators of different age groups;  
 $p_{I-II}$  – the probability of the difference in indicators of children 7–9 and 10–12 years old;  
 p – the probability of the difference in the indicators of children with caries and without caries at each age.

Table 6. Indicator of microcrystallization of oral fluid in children 7–11 years old with caries of temporary teeth ( $M \pm m$ )

Age of children in years (group) number of patients	Microcrystallization index (points)			p
	Average indicator	In children with intact temporary teeth	In children with caries temporary teeth (dft)	
7–9 (I) n=134	2.16±0.06 n=134	2.79±0.07 n=47	1.82±0.04 n=87	<0.001
10 n=24	2.11±0.11	2.26±0.13 n=17	1.76±0.10 n=7	<0.05
11 n=25	1.97±0.09	2.00±0.10 n=21	1.83±0.22 n=4	>0.05
$p_{10-11}$	>0.05	>0.05	>0.05	
10–11 (II) n=49	2.04±0.07 n=49	2.11±0.08 n=38	1.79±0.09 n=11	<0.05
$p_{I-II}$	>0.05	>0.05	>0.05	
Of all examinees n=183	2.13±0.05 n=183	2.49±0.07 n=85	1.82±0.04 n=98	<0.001

Notes:  $p_{10-11}$  – the probability of the difference in indicators of different age groups;  
 $p_{I-II}$  – the probability of the difference in indicators of children 7–9 and 10–12 years old;  
 $p$  – the probability of the difference in the indicators of children with caries and without caries at each age.

Mineralizing properties of oral fluid in children 10–12 years old ( $[2.03 \pm 0.05]$  points) had no significant difference when compared with children 7–9 years old ( $2.16 \pm 0.06$ ) points ( $p > 0.05$ ) no depending on whether they had caries or not. But when children were divided into groups with affected and intact teeth, a probable difference in the studied indicator was observed in each age period. That is, children with caries had a lower index of microcrystallization of oral fluid than children without caries. This difference was especially noticeable in children who have affected permanent teeth. The average index of microcrystallization of oral fluid in children with caries of permanent teeth aged 7–9 years was probably lower ( $p < 0.05$ ) than in children aged 10–12 years ( $[1.69 \pm 0.06]$  points and  $[1.86 \pm 0.04]$  points, respectively).

The mineralizing potential of oral fluid in children 7–9 and 10–12 years old

with intact teeth was satisfactory ( $[2.97 \pm 0.09]$  points, and  $[2.77 \pm 0.08]$  points, respectively), in children with caries it was low ( $[1.83 \pm 0.04]$  points and  $[1.85 \pm 0.04]$  points, respectively), which determines the presence of a carious situation in the oral cavity.

We found that the caries index of temporary and permanent teeth (KPV+kp) has inverse correlations with pH ( $R = -0.66$ ;  $p < 0.001$ ) and microcrystallization index of oral fluid ( $R = -0.85$ ;  $p < 0.001$ ).

#### Conclusion

Therefore, the course of caries of both temporary and permanent teeth in children 7–12 years old occurs against the background of a decrease in pH and microcrystallization of oral fluid. The caries rate of temporary and permanent teeth has inverse correlations with the pH and microcrystallization index of the oral fluid.

There is no **conflict of interest**.

#### Література

1. Sorocheneko GV, Ishutko IF, Skulska SV. European indicators of dental health of school-aged children of Kyiv region. Herald of social hygiene and health care organization of Ukraine. 2016;1:36-40. DOI: 10.11603/1681-2786.2016.1.6594. [In Ukrainian].
2. Melnyk VS, Gorzov LF, Sabov AV. Epidemiology of dental diseases among children in Transcarpathia. Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2016;(16(3)):20-3. Available at: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/10148> [in Ukrainian].
3. Leschuk SE. Rationale for the prevention of dental caries in children with bronchial asthma. Part 1. Journal of dentistry. 2019;(34(4)):34-8. DOI: 10.35220/2078-8916-2019-34-4-34-38. [In Ukrainian].
4. Kaskova LF, Ulasevych LP. Dynamics of calcium and phosphorus in the oral fluid in preschool children with adenoid hypertrophy in view of preventive measures against caries. Ukrainian dental almanac. 2017;1:203-10. Available at: <https://dental-almanac.org/index.php/journal/article/view/246> [in Ukrainian].



5. Ruda IV, Dudik OP, Chugu TV, Rudy YuY. Evaluation of the effectiveness of remineralizing therapy in children of younger school age with a high degree of intensity of dental caries. Herald of Vinnytsia National Medical University. 2018;(22(1)):67-71. Available at: <https://reports-vnmedical.com.ua/index.php/journal/article/view/435> [in Ukrainian].
6. Chuhrai NL, Leschuk SE. Assessment of the condition of hard dental tissues in children with bronchial asthma in the light of the new WHO index – Significant Index of Caries. Herald of dentistry. 2019;2:54-7. DOI: 10.35220/2078-8916-2019-32-2-54-57. [In Ukrainian].
7. Kaskova LF, MandziukTB, Godovanets OI, Ulasevych LP, Kuznjak LV. Effect of pH and mineralizing properties of the oral fluid on enamel acid resistance in children. The world of medicine and biology. 2019;1:60-3. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-1-67-60.
8. Kuligina VM, Pylypiuk OJ. Research indicators of the rate of salivation, pH of oral fluid and the state of acid-base balance in children with juvenile rheumatoid arthritis. Clinical and experimental pathology.2015;14(1):84-8. Available at: <https://dental-almanac.org/index.php/journal/article/view/496> [in Ukrainian].
9. Chukhrai NL, Bezvushko EV, Leshchuk CE, Stadnyk UO., Kolesnichenko OV. Effectiveness of dental caries prevention in children with bronchial asthma. Bukovyna Medical Herald. 2020;(2(94)):153-8. DOI: 10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.57. [In Ukrainian].
10. Suprabha BS, D'Souza V, Shenoy R, Karuna YM, Nayak AP, Rao A. Early childhood caries and parents' challenges in implementing oral hygiene practices: a qualitative study. Int J Paediatr Dent. 2021;(31(1)):106-14. DOI:10.1111/ipd.12696
11. Wolgin M, Fillina N, Shakavets N, Dvornyk V, Lynch E, Kielbassa AM. A systematic review of the caries prevalence among children living in Chernobyl fallout countries. Scientific Reports [Internet]. 2019;9:3244. DOI: 10.1038/s41598-019.
12. Cherepyuk OM. Two-year experience in the prevention of caries of temporary teeth in preschool children. Herald of problems of biology and medicine.2017;1:383-90. Available at: [https://vpbm.com.ua/ua/vipusk-1-\(135\),-2017/8806](https://vpbm.com.ua/ua/vipusk-1-(135),-2017/8806) [in Ukrainian].

*Каськова Л.Ф., Мандзюк Т.Б., Дроник І.І.*

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ МІНЕРАЛІЗУЮЧОЇ ЗДАТНОСТІ І ВОДНЕВОГО ПОКАЗНИКА РОТОВОЇ РІДИНИ У ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ТА ВІКУ**

Карієс – одна з найбільш поширених стоматологічних хвороб у дітей, яка характеризується демінералізацією емалі. На стан твердих тканин тимчасових і постійних зубів впливає значна кількість факторів, серед яких ротова рідина, яка безпосередньо контактує з зубами. Мінералізуюча здатність ротової рідини впливає на стан твердих тканин зубів, тобто на кислотостійкість емалі, зниження якої призводить до демінералізації з подальшим прогресуванням каріозного процесу. Метою дослідження було вивчити показники мінералізуючого потенціалу та рН ротової рідини у дітей 7–12 років з карієсом тимчасових і постійних зубів та порівняти з показниками дітей з інтактними зубами. У 223 дітей 7–12 років вивчали стоматологічний статус (у кожної дитини визначався стан твердих тканин зубів і вираховували показник КПВ, КПВ+кпв, кп), мінералізуючий потенціал та рН ротової рідини. Показники порівнювалися у дітей з карієсом і без нього. Перебіг карієсу як тимчасових, так і постійних зубів у дітей відбувся на фоні зниження показника рН і мікрокристалізації ротової рідини. Особливо це було помітно у дітей, які мали уражені постійні зуби. Показник карієсу тимчасових та постійних зубів мав обернені кореляційні зв'язки з рН та показником мікрокристалізації ротової рідини. В результаті дослідження ми дійшли висновку, необхідно проведення первинної та вторинної

профілактики, направленої на покращення показників гомеостазу порожнини рота, що дасть можливість знизити поширеність та інтенсивність карієсу у дітей.

**Ключові слова:** карієс, інтактні зуби, рН ротової рідини, мікрокристалізація ротової рідини.

Надійшла до редакції 13.09.2023

### Information about the authors

*Kaskova Lyudmila* – MD, Professor, Chief of the Department of Pediatric Therapeutic Dentistry with the Prevention of Dental Diseases, Poltava State Medical University.

Address: Ukraine, 36011, Poltava, Shevchenko str., 23.

E-mail: [kaskova@ukr.net](mailto:kaskova@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-0855-2865.

*Mandziuk Tetiana* – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric therapeutic dentistry, Bukovinian State Medical University.

Address: Ukraine, 58012, Chernivtsi, Teatralna sq., 2, BSMU.

E-mail: [mandziuk\\_tetiana@bsmu.edu](mailto:mandziuk_tetiana@bsmu.edu)

ORCID: 0000-0002-3450-3509.

*Dronyk Ivan* – PhD, Associate Professor of the Department of surgical stomatology and maxillofacial surgery, Bukovinian State Medical University.

Address: Ukraine, 58012, Chernivtsi, Teatralna sq., 2, BSMU.

E-mail: [dronyk\\_i@bsmu.edu.ua](mailto:dronyk_i@bsmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-8382-4379.

## Технології медичної діагностики та лікування

УДК: 615.322

КЛІНІЧНА І ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА  
ЛІКАРСЬКОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ АНТИБІОТИКАМИ**Березнякова М.Є., Залюбовська О.І., Березняков І.Г., Литвиненко М.І.***Харківський національний медичний університет, Харків, Україна*

У хворого ураження печінки може передувати призначенню антибіотиків для лікування інфекційного захворювання, виникати під час їх використання або вже після їх припинення. Наявне до початку лікування ушкодження печінки обмежує вибір і впливає на дозування антимікробних засобів. Виникнення ураження печінки під час прийому антибіотиків чи після його завершення може бути як наслідком цього прийому, так і не залежати від лікування антибактеріальними препаратами. Діагностика подібних уражень потребує застосування багатьох клінічних, лабораторних і інструментальних досліджень. Ключовим елементом діагностики є визначення біохімічного варіанту ушкодження печінки, що дає змогу спланувати послідовність диференційної діагностики. У разі підозри на лікарське ураження печінки слід негайно припинити прийом препаратів, які передбачувано викликали його, з'ясувати зв'язок між застосуванням антибіотика і виникненням захворювання з урахуванням даних літератури стосовно такої можливості, сумісності у часі між початком використання ліків і появою ознак ушкодження печінки, оцінити тяжкість ураження, за можливості – призначити доцільні ліки. Ця стаття є клінічною лекцією.

**Ключові слова:** токсична дія, біохімічний варіант, антимікробні засоби.



**Цитуйте українською:** Березнякова МЄ, Залюбовська ОІ, Березняков ІГ, Литвиненко МІ. Клінічна і лабораторна діагностика лікарського ураження печінки антибіотиками. Медицина сьогодні і завтра. 2023;92(4):71-81. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.bzb>

**Cite in English:** Bereznyakova M, Zalubovska O, Bereznyakov I, Lytvynenko M. Clinical and laboratory diagnostics of drug-induced liver injury by antibiotics. Medicine Today and Tomorrow. 2023;92(4):71-81. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.bzb> [in Ukrainian].

Відповідальний автор: Березнякова М.Є.  
Адреса: Україна, 61022, м. Харків,  
пр. Науки, 4, ХНМУ.  
E-mail: [bereznakovamarina@gmail.com](mailto:bereznakovamarina@gmail.com)

Corresponding author: Bereznyakova M.  
Address: Ukraine, 61022, Kharkiv,  
Nayki ave., 4, KhNMU  
E-mail: [bereznakovamarina@gmail.com](mailto:bereznakovamarina@gmail.com)

CC BY-NC-SA

### Вступ

Ураження печінки у хворих, які отримують антибіотики, може мати місце, по-перше, ще до призначення антибіотиків, по-друге, виникнути під час прийому антибактеріальних засобів чи через деякий час після його завершення. В першому випадку антибіотики призначаються хворим із вже наявним захворюванням/ураженням печінки, що впливає на вибір і/або дозування антимікробних засобів. Якщо ж ураження печінки виникає під час прийому антимікробних препаратів чи після його завершення, то таке ураження може бути або наслідком цього прийому, або ж не залежати від лікування антибактеріальними препаратами. Підходи до діагностики, лікування і профілактики уражень печінки в описаних випадках будуть різними [1]. В даній роботі на уявному клінічному прикладі були розглянуті можливості клінічного і лабораторних методів дослідження в діагностиці уражень печінки внаслідок прийому антибіотиків.

**Клінічний приклад.** Пацієнт М., 65 років, звернувся за медичною допомогою зі скаргами на задишку при невеликому фізичному навантаженні, підвищення температури тіла до 38,2°C, кашель зі слизово-гнійним мокротинням, слабкість.

Пацієнт вважав себе хворим протягом доби, погіршення свого стану пов'язував з переохолодженням. На момент обстеження пацієнт протягом 8 років страждав на гіпертонічну хворобу, більше 3-х років приймав фіксовану комбінацію амлодипіну 5 мг і лізиноприлу 10 мг.

Об'єктивно був встановлений стан середньої тяжкості. Шкіра і видимі слизові оболонки були бліді. В легенях при аускультативній дихання було везикулярне, з подовженим видихом, справа в підлопатковій області – різко послабленим, відзначалися дзвінки дрібнопухирчасті

хрипи. Тони серця були приглушені, ритмічні, частота серцевих скорочень (ЧСС) 92 на хв., артеріальний тиск (АТ) 170/100 мм рт. ст. Інші показники – в межах норми.

Наступного дня на рентгенограмі органів грудної клітки: справа над куполом діафрагми – пониження прозорості легеневої тканини за рахунок інфільтрації, корні ущільнені. Синуси вільні. Гіпертрофія лівого шлуночка. Заключення: правобічна нижньодольова пневмонія.

Діагноз: Вогнищева негоспітальна пневмонія в нижній долі правої легені. Гіпертонічна хвороба, II стадія, артеріальна гіпертензія II ступеня. ХСН (хронічна серцева недостатність) 0, ризик помірний.

Хворому було запропоновано лікування в амбулаторних умовах. Призначені амоксицилін/клавуланат всередину по 1,0 г 2 рази на добу, амброксол всередину по 0,03 г 3 рази на добу терміном на 3 дні, потім – по 0,03 г 2 рази на добу, дози фіксованої комбінації амлодипіну і лізиноприлу підвищені відповідно до 10 мг і 20 мг.

На 7-й день лікування стан хворого погіршився: з'явилися свербіж шкіри, іктеричність склер, змінився колір сечі і став нагадувати пиво. Вранці звернув увагу на зміну калу: білуватого кольору, неоформлений, зі слизом. Під час огляду шкіра у хворого суха, з жовтяничним відтінком, на животі і плечах – сліди розчосів. Склери іктеричні. Температура тіла 37,2°C. Аускультативно: дихання везикулярне, справа позаду нижче лопатки – поодинокі недзвінки дрібнопухирцеві хрипи. Діяльність серця ритмічна, ЧСС 80 ударів на хв., АТ 150/90 мм рт. ст. Інші відхилення відсутні.

При обстеженні хворого вирішувалась низка діагностичних питань, першим з яких було таке: *чи мають*

*місце у хворого ознаки ураження печінки?*

Розрізняють клінічні, лабораторні і морфологічні ознаки ушкодження печінки. Останні виявляють за допомогою інструментальних методів (ультразвукового дослідження, магнітно-резонансної томографії та ін.) і, коли можливо, гістологічного дослідження біоптатів печінки. На першому етапі діагностики найбільше значення мають клінічні і лабораторні ознаки.

Характерними, але не специфічними для ураження печінки симптомами є жовтяниця і збільшення розмірів печінки при пальпації. Ще менш специфічні інші клінічні ознаки, які часто зустрічаються при захворюваннях і ураженнях печінки: слабкість, підвищена втомлюваність, зниження працездатності, свербіж шкіри, зниження або відсутність апетиту, нудота, блювання, та інші.

В більшості випадків захворювання печінки розпочинається безсимптомно або зі скудною симптоматикою, в силу чого діагноз встановлюють із запізненням. Деякі хвороби печінки (автоімунний гепатит, вірусний гепатит) асоціюються з тими чи іншими неспецифічними симптомами. Наприклад, 75 % хворих на автоімунний гепатит пред'являють скарги (одну чи більше) на втомлюваність, нудоту і анорексію [2].

Наявність подібних неспецифічних ознак може бути підставою для рутинного призначення «печінкових проб» – при повному усвідомленні того, що ці симптоми викликаються і багатьма іншими причинами.

Повернемося до *клінічного прикладу*. На 7-й день лікування у хворого з'явилися скарги і симптоми, які можуть вказувати на ураження печінки: свербіж шкіри, іктеричність склер, сеча «кольору пива», наступного дня – кал білуватого кольору, шкіра з жовтянич-

ним відтінком, в області живота і плечей – сліди розчосів. Але подібні клінічні ознаки можуть спостерігатися при багатьох захворюваннях панкреато-біліарної зони, гемолізі та ін. Для уточнення діагнозу необхідні результати лабораторних і інструментальних досліджень.

Наступне питання для вирішення – *які лабораторні тести використовують для виявлення уражень печінки?*

Функціональні проби печінки (синонім: «печінкові проби») включають визначення:

- активності аланінової (АЛТ) і аспарагінової амінотрансфераз (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ),  $\gamma$ -глутамілтрансферази (ГГТ), що дає можливість судити про вираженість ушкодження печінки;

- концентрації білірубіну (загального, прямого, непрямого) і альбуміну в плазмі крові, міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) – для оцінки функції печінки;

- вмісту тромбоцитів, який є джерелом інформації про вираженість фіброзу.

Перелічені тести використовують для діагностики гострих і хронічних захворювань печінки, незалежно від етіології. Клінічна інтерпретація відхилень в «печінкових пробах» нерідко викликає чималі труднощі. Ті чи інші відхилення виявляють в загальній популяції досить часто (до 40 % обстежених людей) [3], хоча захворювання печінки діагностують лише у небагатьох з них [4].

*Клінічний приклад (продовження).* Результати біохімічних досліджень: загальний білірубін (ЗБ) 38,2 мкмоль/л (непрямий – 8,0, прямий – 28,2), АЛТ 105 Од/л (верхня межа норми (ВМН) в лабораторії, в якій проводилося дослідження – 41 Од/л), ЛФ 250 Од/л (ВМН – 145 Од/л).

Гіперферментемія (підвищення активності АЛТ і ЛФ) і гіпербілірубінемія у хворого М. підтверджують клінічну підозру на захворювання/ушкодження печінки.

Третє питання було наступним: *яке саме захворювання/ушкодження печінки можна підозрювати у хворого?*

Якщо ушкодження печінки виникає під час прийому лікарських засобів або незабаром після його завершення, то таке ураження може бути або наслідком, або лише співпадати за часом виникнення з їх прийомом. В останньому випадку мова може йти про гостре (інфекційний, наприклад, вірусний гепатит, або неінфекційний, наприклад аутоімунний гепатит) чи маніфестацію не розпізаного раніше хронічного захворювання печінки або жовчних шляхів.

Знов повернемося до *клінічного прикладу*. У хворого М. найбільш ймовірним діагнозом можна вважати лікарське ураження печінки (ЛУП) внаслідок прийому медикаментів. Верифікація такого діагнозу потребує виключення альтернативних захворювань і причин ушкодження печінки. Ймовірною причиною ЛУП був прийом амоксициліну/клавуланату і/або амброксолу.

Наступне питання стосується того, які першочергові дії слід зробити у хворого з можливим ЛУП? Перш за все, слід скасувати препарат(-и), який (які), як передбачається, викликав(-ли) ЛУП. По-друге, необхідно з'ясувати терміни початку і припинення прийому медикаментів, рослинних лікарських засобів і так званих біоактивних добавок. По-третє, необхідно визначити біохімічний варіант ушкодження печінки.

Було відомо, що пацієнт М. тривалий час (більше 3-х років) приймав фіксовану комбінацію антагоніста кальцію з інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту. Після приєднання пневмонії цей засіб не був скасований

(лікар обмежився лише корекцією дози). З «нових» для хворого медикаментів були призначені амоксицилін/клавуланат і амброксол. Обидва вони були скасовані.

Хворий М. заперечував прийом препаратів, окрім вказаних вище, протягом останнього року. Пацієнт не підтверджував вживання (навіть епізодичне) рослинних лікарських засобів і біологічно активних добавок. Тривалість прийому амоксициліну/клавуланату і амброксолу до появи ознак ураження печінки становила 6 діб. Які-небудь додаткові фактори, які могли би бути пов'язаними з виникненням ушкодження печінки, не виявлені.

Біохімічний варіант ушкодження печінки визначають за допомогою коефіцієнту R, який розраховують згідно формули:

$$R = \frac{\text{АЛТ:ВМН}}{\text{ЛФ:ВМН}} \quad (1),$$

де R – розрахований показник,

АЛТ – активність аланінової амінотрансферази,

ЛФ – активність лужної фосфатази,

ВМН – верхня межа норми активності відповідного ферменту (АЛТ або ЛФ).

Розрізняють печінково-клітинний, холестатичний і змішаний варіанти ушкодження печінки. Якщо показник R не перевищує 2, діагностують холестатичний варіант; більше 2, але менше 5 – змішаний;  $\geq 5$  – печінково-клітинний (гепатоцелюлярний) [14].

Показник коефіцієнту R може змінюватися під час еволюції ураження печінки. Тому визначення біохімічного варіанту ушкодження базується на перших доступних результатах вимірювання активності печінкових ферментів, отриманих після виникнення ураження печінки [5].

В останні роки, поряд з коефіцієнтом R, для ідентифікації холестатичного

варіанту ушкодження печінки використовують також ізольоване підвищення ЛФ  $\geq 2$  ВМН, для ідентифікації печінково-клітинного – ізольоване підвищення АЛТ  $\geq 5$  ВМН [6].

Оскільки верхні межі норми функціональних проб печінки в різних лабораторіях можуть розрізнятися (в тому числі по причині різноманітності доступних комерційних реактивів), то при визначенні типу ураження печінки краще орієнтуватися на показники норми, які використовуються в тій лабораторії, в якій проводилося дослідження.

У хворих з вихідними відхиленнями в функціональних пробах печінки при визначенні біохімічного варіанту ушкодження замість ВМН використовують усереднені значення АЛТ і ЛФ у пацієнта до початку клінічного загострення захворювання/ураження печінки [6].

Отже, переважне підвищення активності АЛТ свідчить про печінково-клітинне ураження. До частих причин цього варіанту ураження печінки у дорослих належать вірусний гепатит, неалкогольна і алкогольна хвороби печінки, автоімунний гепатит і ЛУП. В свою чергу, переважне підвищення активності ЛФ вказує на холестатичне ураження. У дорослих причинами останнього частіше бувають обструкція жовчних шляхів (камені, стриктури, пухлини та ін.), первинний біліарний холангіт, первинний склерозуючий холангіт, застій в печінці і ЛУП. Причиною ізольованого підвищення ЛФ може бути і дефіцит вітаміну D.

Окрім трьох перелічених варіантів ураження печінки, виділяють ізольоване підвищення непрямого білірубину. Частіше всього воно зумовлено синдромом Жильбера, який може зустрічатися у 5–8 % населення [7]. У хворих на анемію слід виключити гемоліз. Значне підвищення непрямого білірубину ( $>40$  мкмоль/л) зустрічається при деяких

рідких захворюваннях (наприклад, синдромі Кріглера-Наджара).

Таким чином, лабораторні дослідження дозволяють підтвердити клінічну підозру щодо наявності у хворого ураження печінки і визначити його варіант (а за відсутності клінічних проявів – виявити таке ураження).

Повернемося до *клінічного прикладу*. У хворого М. має місце холестатичний варіант ушкодження печінки (коефіцієнт  $R=1,5$ ). Наступним кроком є вирішення питання, з якими захворюваннями слід проводити диференційну діагностику у хворих з передбачуваним ЛУП?

Клінічна картина ЛУП може нагадувати будь-яке інше захворювання/ураження печінки. Симптоми, які би чітко вказували на медикаментозну етіологію ураження печінки, відсутні. Біопсія печінки не належить до обов'язкових досліджень в діагностиці ЛУП, тому що гістологічні знахідки при ЛУП нагадують такі при багатьох інших печінкових розладах.

Можливе ЛУП встановлюють методом виключення. Якщо у хворого під час прийому медикаментів або невдовзі після припинення їхнього прийому з'являються ознаки ураження печінки, слід послідовно переконатися у відсутності:

- патології жовчних шляхів;
- вірусного гепатиту;
- автоімунного захворювання;
- зловживання алкоголем;
- метаболічних і генетичних відхилень;
- гемодинамічних порушень.

Після виключення перелічених відхилень/захворювань можна припустити, що ураження печінки було викликано дією медикаментів. Загальний вигляд диференційної діагностики передбачуваних ЛУП в залежності від типу ураження печінки наведений у *табл. 1* [6; 8].

Таблиця 1. Диференційна діагностика передбачуваних ЛУП в залежності від типу ураження печінки

Захворювання/ ураження печінки	Печінково- клітинний тип	Змішаний тип	Холестатичний тип
Вірусний гепатит			
Алкогольний гепатит			
Автоімунний гепатит			
Ішемічний гепатит			
Захворювання жовчних шляхів	(дуже зрідка)		
Неалкогольний стеатогепатит			
Гемохроматоз			

Примітка: сірим кольором виділені захворювання, з якими проводиться диференційна діагностика при різних біохімічних варіантах ураження печінки.

Наявність у хворого М. холестатичного типу ураження печінки дозволяє обмежити обсяг диференційної діагностики алкогольним гепатитом і захворюваннями жовчних шляхів.

Виключити з переліку можливих діагнозів алкогольний гепатит допомагають анамнестичні вказівки (зловживання алкоголем), отримання даних стосовно середнього об'єму еритроцитів, вимірювання печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТ) і фосфатидилетанолу в сироватці крові. Активність АСТ зазвичай більше, ніж в 2 рази перевищує активність АЛТ. Окрім того, типовими є підвищення середнього об'єму еритроцитів і активності ГГТ.

В усіх хворих з підозрою на ЛУП слід провести ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини – для виключення вогнищевих змін в печінці і обструкції жовчних шляхів. Згідно рекомендацій експертів Американського коледжу гастроентерологів, лише у пацієнтів з холестатичним типом ураження печінки це дослідження належить до тестів першого ряду [9]. Використання додаткових візуалізуючих досліджень

визначається клінічним контекстом. Так, у хворих з холестатичним варіантом ушкодження печінки (який має місце у пацієнта М.) можуть статися в нагоді магнітно-резонансна холангіографія або комп'ютерна томографія [8].

Таким чином, значення лабораторних методів дослідження у диференційній діагностиці холестатичного варіанту ураження помірно, в той час як у випадку печінково-клітинного або змішаного варіантів лабораторні дослідження відіграють ключову роль.

Повернемося до *клінічного прикладу*. Під час УЗД органів черевної порожнини у хворого М. патологія жовчовивідних шляхів або інфільтративні процеси в панкреато-біліарній області не були виявлені.

Слід зауважити, що ЛУП може виникати як у осіб з раніше не ушкодженою печінкою, так і у хворих з вихідним хронічним захворюванням печінки. На сьогодні відсутні переконливі дані, які б дозволяли розглядати наявне хронічне захворювання печінки як основний фактор ризику виникнення будь-якого ЛУП.



Повернемося до *клінічного прикладу*. У хворого М. були відсутні анамнестичні вказівки на попереднє гостре чи хронічне захворювання печінки. В зв'язку з високою ймовірністю ЛУП у цього пацієнта слід розглянути питання стосовно *класифікації і розповсюдженості ЛУП, бази даних щодо гепатотоксичності ліків*.

Під ЛУП розуміють захворювання/ушкодження печінки, яке асоціюється з порушенням її структури і/або функції, і обумовлено впливом медикаментів.

Розрізняють справжні та ідіосинкратичні ЛУП. Справжнє ЛУП зустрічається частіше, є дозо-залежним і в той чи іншій мірі може виникати в усіх людей. Ідіосинкратичне ЛУП зустрічається рідше, меншою мірою залежить від дози ліків, ушкоджуються чутливі індивідууми, а терміни виникнення після прийому препаратів, клінічні прояви і перебіг варіабельні [9]. Ідіосинкразія не пов'язана з передбачуваним фармакологічним ефектом препарату і зазвичай обумовлена відхиленнями у метаболізмі, біодоступності або екскреції [10]. На відміну від справжнього (прямого, передбачуваного) ушкодження печінки, ідіосинкратичне не відтворюється у тварин [11]. Ідіосинкразія відрізняється також і від непереносності ліків, яка виникає при використанні препарату в дуже низькій дозі, не пов'язана з наявними відхиленнями в метаболізмі, біодоступності або екскреції [10].

Розповсюдженість ЛУП коливається від 2,7 до 19 випадків на 100 тис. жителів за рік [12–14]. На частку антимікробних препаратів припадає від 27 % до 65 % усіх випадків ЛУП. Частіше за інших повідомляється про виникнення ЛУП при використанні амоксициліну/клавуланату, нітрофурантоїну, протитуберкульозних засобів [15].

Інформативним показником, який дозволяє оцінити «гепатотоксичний» по-

тенціал того чи іншого антибіотика, є не стільки кількість повідомлень стосовно виникнення ЛУП, скільки кількість хворих, які приймали препарат, в перерахунку на 1 випадок ЛУП. Так, результати крупного дослідження в Ісландії свідчать, що ймовірність виникнення ЛУП при використанні нітрофурантоїну вище, аніж при використанні амоксициліну/клавуланату, хоча абсолютна кількість випадків ЛУП при лікуванні останнім була в декілька разів більшою [13].

Інформацію щодо документально підтвердженої гепатотоксичності ліків, які схвалені для використання у людей в США, можна знайти в базі даних LiverTox [16]. До переліку засобів не були залучені медикаменти, які системно не всмоктуються (наприклад очні краплі), засоби замісної терапії (імуноглобуліни, продукти плазми, тощо), препарати для обмеженого 1-разового використання або з дуже вузькими показаннями (вакцини, місцеві анестетики та ін.) [11].

Всі препарати в базі даних LiverTox розподілені на декілька категорій, причому в перші 4 (A–D) включені медикаменти, гепатотоксична дія яких передбачується або безсумнівна. В усіх цих категоріях антимікробні засоби залишаються самою частою причиною ЛУП. Більше того, антибіотики переважають серед причин ЛУП як в проспективних, так і в ретроспективних дослідженнях [17].

Наприклад, до категорії А відносяться ліки, які викликають пряме або ідіосинкратичне ураження печінки з характерними проявами, про що добре відомо, існують детальні описи і сповіщення, було надруковано більше 50 випадків, включаючи серії спостережень. Нітрофурантоїн і амоксицилін/клавуланат входять саме до категорії А. Слід додати, що для усіх антибіотиків з ка-

біотика. Наступне питання полягало в тому, як оцінити тяжкість ЛУП?

В клінічній практиці тяжкість ЛУП зручно оцінювати згідно пропозиції Міжнародної робочої групи експертів з ЛУП (табл. 2) [21].

нього цирозу печінки, ознак органної недостатності, що свідчило проти тяжкого ЛУП.

Наступним слід вирішити питання, як лікувати ЛУП. Перш за все у таких випадках слід припинити прийом

Таблиця 2. Ступені тяжкості лікарського ураження печінки (ЛУП) згідно Міжнародної робочої групи експертів з ЛУП

Ступені тяжкості ЛУП	Критерії
1 (Легка)	Підвищення активності АЛТ $\geq 5 \cdot \text{ВМН}$ або ЛФ $\geq 2 \cdot \text{ВМН}$ , рівень ЗБ $< 2 \cdot \text{ВМН}$ .
2 (Помірна)	Підвищення активності АЛТ $\geq 5 \cdot \text{ВМН}$ або ЛФ $\geq 2 \cdot \text{ВМН}$ , рівень ЗБ $\geq 2 \cdot \text{ВМН}$ , або гепатит, який супроводжується симптомами.
3 (Тяжка)*	Підвищення активності АЛТ $\geq 5 \cdot \text{ВМН}$ або ЛФ $\geq 2 \cdot \text{ВМН}$ , рівень ЗБ $\geq 2 \cdot \text{ВМН}$ , або гепатит, який супроводжується симптомами і 1 з наступних ознак: - МНС $\geq 1,5$ ; - асцит і/або енцефалопатія, тривалість захворювання $< 26$ тиж. і відсутність попереднього цирозу печінки; - недостатність другого органу після печінки внаслідок ЛУП.
4 (Смертельна/трансплантація)	Смерть або трансплантація печінки внаслідок ЛУП.

Примітка: \* – термін «тяжке ураження печінки», згідно FDA (Food and Drug Administration, Комісія по контролю якості продуктів харчування і ліків, США), використовується для опису необоротної печінкової недостатності. АЛТ – аланінова амінотрансфераза, ВМН – верхня межа норми, ЛФ – лужна фосфатаза, ЗБ – загальний білірубін, МНС – міжнародне нормалізоване співвідношення.

Повернемося до клінічного прикладу. У хворого М. ступінь тяжкості ЛУП був визначений як помірний (були наявні як підвищення концентрації ЗБ в плазмі (дещо більше, ніж в 2 рази), так і ознаки гепатиту, який супроводжувався симптомами іктеричності склер, сечою «кольору пива», калом білуватого кольору, шкірою жовтяничного відтінку, слідами розчосів на шкірі в області живота і плеч). Дані стосовно МНС були відсутні, але були встановлені незначне підвищення активності АЛТ і ЛФ, відсутність асциту, енцефалопатії, поперед-

ліків, які передбачувано викликають ЛУП. Доцільність використання N-ацетилцистеїну, урсодезоксіхолової кислоти, глюкокортикостероїдів (ГКС) у хворих на ЛУП не доведена [6]. З іншого боку, ГКС можуть застосовуватися для лікування лікарського холестатичного гепатиту, якщо він асоціюється з ознаками підвищеної чутливості до ліків (еозинофілія, висип, лихоманка).

За наявності свербожу більшість лікарів використовує антигістамінні засоби.

Повернемося до *клінічного* прикладу. Після скасування прийому амоксициліну/клавуланату і амброксолу рівень АЛТ, ЛФ і ЗБ у хворого М. повернувся до норми за 4 міс.

### Висновки

Лікарське ураження печінки виникає під час прийому лікарських засобів або через деякий час після його завершення. За допомогою лабораторних до-

сліджень підтверджують клінічну підозру щодо наявності у хворого ураження печінки і визначають його варіант. Окрім того, лабораторні дослідження дозволяють виявити ушкодження печінки за відсутності клінічних проявів і, разом з інструментальними дослідженнями, відокремити лікарські ураження від інших захворювань/ушкоджень печінки.

**Конфлікт інтересів** відсутній.

### Література

1. Bereznyakov IG, Sydorov DYU. Antibiotics and liver injury: diagnostics, treatment, prophylaxis. *Drugs of Ukraine*. 2018;8:21-8. DOI: 10.37987/1997-9894.2018.8(224).199826.
2. Williams R, Ashton K, Aspinall R, Bellis MA, Bosanquet J, Cramp ME, et al. Implementation of the Lancet Standing Commission on Liver Disease in the UK. *Lancet*. 2015;386:2098-111. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00680-7. PMID: 26700394.
3. Schreiner AD, Rokey DC. Evaluation of abnormal liver tests in the adult asymptomatic patient. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2018;34:272-9. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000447. PMID: 29697467.
4. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67:6-19. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314924. PMID: 29122851.
5. Drug-induced liver injury (DILI): current status and future directions for drug development and the post-market setting. A consensus by a CIOMS Working Group. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2020. 160 p. Available at: [https://cioms.ch/wp-content/uploads/2020/06/CIOMS\\_DILI\\_Web\\_16Jun2020.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2020/06/CIOMS_DILI_Web_16Jun2020.pdf)
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J. Hepatol*. 2019;70:1222-61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014. PMID: 30926241.
7. Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology* 2014; 146:1625-38. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.047. PMID: 24704527.
8. Lucena MI, Sanabria J, Garcia-Cortes M, Stephens C, Andrade RJ. Drug-induced liver injury in older people. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020;5:862-74. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30006-6. PMID: 32818465.
9. Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, Wong RJ, Reddy KR; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am. J. Gastroenterol*. 2021;116:878-98. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001259. PMID: 33929376.
10. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:259-73. DOI: 10.1016/j.anai.2010.08.002. PMID: 20934625.
11. Bjornsson ES, Hoofnagle JH. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based on published case reports. *Hepatology* 2016;63:590-603. DOI: 10.1002/hep.28323. PMID: 26517184.

12. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002;36:451-5. DOI: 10.1053/jhep.2002.34857. PMID: 12143055.

13. Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144:1419-25. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006. PMID: 23419359.

14. Vega M, Verma M, Beswick D, Bey S, Hossack J, Merriman N, et al.; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). The incidence of drug- and herbal and dietary supplement-induced liver injury: preliminary findings from gastroenterologist-based surveillance in the population of the state of Delaware. *Drug Saf*. 2017;40:783-7. DOI: 10.1007/s40264-017-0547-9. PMID: 28555362.

15. Bjornsson ES. Drug-induced liver injury due to antibiotics. *Scand. J. Gastroenterol*. 2017;52:617-23. DOI: 10.1080/00365521.2017.1291719. PMID: 28276834.

16. LiverTox. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. [Last reviewed 12 Oct 2023; accessed 28 Oct 2023]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

17. Bjornsson ES. Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents. *Int. J. Mol. Sci*. 2016;17:224. DOI: 10.3390/ijms17020224. PMID: 26861310.

18. Rosenberg JJ, Higley C, Shabazi S, Lewis JH. Selected highlights and controversies of drug-induced liver injury from the recent literature. *World J Gastroenterol Hepatol Endosc*. 2020;1:1-16.

19. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int. J. Mol. Sci*. 2016;17:14. DOI: 10.3390/ijms17010014. PMID: 26712744.

20. Andrade RJ, Chalasani N, Bjornsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, et al. Drug-induced liver injury. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019;5:58. DOI: 10.1038/s41572-019-0105-0. PMID: 31439850.

21. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2011;89:806-15. DOI: 10.1038/clpt.2011.58. PMID: 21544079.

*Bereznyakova M., Zalubovska O., Bereznyakov I., Lytvynenko M.*

#### **CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSTICS OF DRUG-INDUCED LIVER INJURY BY ANTIBIOTICS**

Liver damage in a patient can precede the prescribing of antibiotics for the treatment of an infectious disease, may occur during their use or after their discontinuation. Liver damage before the start of treatment limits the choice and affects the dosage of antimicrobial agents. The occurrence of liver damage during antimicrobial treatment or after discontinuation of antibiotics can be both a consequence of this intake and independent of treatment with antibacterial drugs. Diagnosis of such lesions requires the use of many clinical, laboratory and instrumental investigations. The key element of diagnosis is the determination of the biochemical variant of liver damage, which makes it possible to plan the sequence of differential diagnosis. In case of suspicion of drug-induced damage to the liver, it is necessary to stop taking immediately the drugs that allegedly caused it. The next step is finding out the connection between the use of the antibiotic and the occurrence of the disease, taking into account the data of the literature

regarding this possibility. Then it is necessary to estimate compatibility in time between the start of the use of drugs and the appearance of signs of liver damage, to assess the severity of the injury and, if possible, to prescribe appropriate medicines. There are several methods to assess causality between drugs and liver injury with RUCAM on the head. LiverTox is a well-known database on medicines, which are capable to cause liver damage. Antimicrobial agents belong to the most frequent causes of drug-induced liver injury. Most of such injuries are idiosyncratic. There was used a clinical example of possible drug-induced liver damage to illustrate decisions and difficulties in proving the etiological role of an antibiotic in a case, when liver damage arose during management of a patient with community-acquired pneumonia. This article is a clinical lecture.

**Keywords:** *toxic action, biochemical variant, antimicrobials.*

*Надійшла до редакції 13.09.2023*

### **Відомості про авторів**

*Березнякова Марина Євгенівна* – доктор медичних наук, професор, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: [bereznakovamarina@gmail.com](mailto:bereznakovamarina@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1400-235X.

*Залюбовська Ольга Іллівна* – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: [oi.zaliubovska@knmu.edu.ua](mailto:oi.zaliubovska@knmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-2165-6386.

*Березняков Ігор Геннадійович* – доктор медичних наук, професор, президент ГО «Українська асоціація за доцільне використання антибіотиків».

Адреса: Україна, 61115, м. Харків, пр. Олександрівський, 122, МКБЛ №25.

E-mail: [i\\_bereznyakov@ukr.net](mailto:i_bereznyakov@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-5386-9816.

*Литвиненко Микола Ігоревич* – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики та декан 4-го медичного факультету Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: [oi.zaliubovska@knmu.edu.ua](mailto:oi.zaliubovska@knmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-2165-6386.

**Психіатрія, наркологія та медична психологія**

УДК: 616.895.4-616.89-02-07

**ФЕНОМЕНОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ  
В ОСІБ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19****Лещина І.В.***Харківський національний медичний університет, Харків, Україна*

Відомо, що нейротропний вірус SARS-CoV-2 має високу спорідненість до рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту 2, які експресуються, у тому числі і на ендотелії мозкових капілярів. Існує декілька теорій патогенезу ураження мозку при COVID-19: безпосереднє вірусне ураження, гіпоксія/ішемія та системне запалення, аутоімунне ураження. Дослідження проведено для вивчення клінічних та психопатологічних особливостей тривожних розладів у хворих які перенесли COVID-19. Протягом 2020–2022 рр. обстежено 94 хворих (49 чоловіків та 55 жінок) у середньому віці ( $33,0 \pm 5,0$ ) років, які перенесли COVID-19 та у яких було діагностовано тривожні розлади. За результатами дослідження виявлені характерні ознаки: знижений фон настрою; відчуття тривоги; невмотивоване занепокоєння; внутрішня напруга із неможливістю розслабитися; тривожні побоювання; нав'язливі тривожні думки, які посилюються у вечірній та нічний час, що перешкоджає засинанню; напади страху, які супроводжуються задихом, почуттям нереальності, страхом смерті; перебільшенасторожкість; нездатність до самоконтролю тривоги; відчуття втрати контролю над своїм життям; дратівливість; зниження здатності до зосередження; моторна напруга; вегетативна гіперактивність; розлади сну. Отримані у ході роботи данні лягли в основу розробки комплексної персоналізованої програми корекції тривожних розладів у хворих які перенесли COVID-19. Зроблено висновок, що для хворих характерні виражені прояви тривожні розлади: пролонгована тривожно-депресивна реакція, панічний розлад, генералізований тривожний розлад; тривожний розлад органічної природи.

**Ключові слова:** вірус SARS-CoV-2, нейротропний вірус, тривожні стани, депресивні стани.



**Цитуйте українською:** Лещина ІВ. Феноменологічна структура тривожних розладів в осіб, які перенесли COVID-19. Медицина сьогодні і завтра. 2023;92(4):82-6. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.les>

**Cite in English:** Leshchyna IV. Phenomenological structure of anxiety disorders in persons who have transferred COVID-19. Medicine Today and Tomorrow. 2023;92(4):82-6. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.les> [in Ukrainian].

### Вступ

Пандемія COVID-19 є однією з найбільших глобальних криз, з якою зіткнулося людство протягом останніх десятиріч. Пандемія мала серйозні негативні наслідки як для здоров'я людей, так і для систем охорони здоров'я, економіки та суспільства. В перше коронавірусне захворювання (COVID-19) було виявлене у грудні 2019 року. Станом на початок 2023 року в усьому світі було зареєстровано більше 755 млн підтверджених випадків COVID-19, серед них майже 7 млн летальних випадків [1–3].

Водночас слід зазначити, що понад 50 % пацієнтів, які виликувалися від COVID-19, страждають від постійної втоми, тривоги та депресії незалежно від тяжкості перенесеної хвороби. Доведено, що COVID-19 може сприяти виникненню тривожно-депресивних розладів [4].

Надмірне емоційне напруження пов'язане із страхом можливого зараження COVID-19, непередбачуваним перебігом хвороби, відсутністю патогенетичного лікування і тотальною невизначеністю, призводить до розвитку дезадаптивних станів [5].

Вірус SARS-CoV 2 є нейротропним, оскільки його спайковий білок має високу спорідненість до рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту 2, які експресуються, у тому числі і на ендотелії мозкових капілярів. Існує декілька теорій патогенезу ураження мозку при COVID-19: безпосереднє вірусне ураження, гіпоксія/ішемія та системне запалення, автоімунне ураження. Всі ці патологічні процеси зумовлюють ураження головного мозку, спричиняючи когнітивні й афективні порушення [6–8].

Психоемоційні порушення посідають важливе місце в структурі проявів постковідного синдрому. Незважаючи на досягнення контролю над поширенням вірусу, частота психічних порушень

у загальній популяції, а також серед осіб, які перехворіли на COVID 19, зростатиме [9–11].

**Мета дослідження** – вивчення клінічних та психопатологічних особливостей тривожних розладів у хворих, які перенесли COVID-19.

### Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети з дотриманням принципів біоетики та медичної деонтології (всі обстежені підписали добровільно згоду на участь у дослідженні) протягом 2020–2022 рр. було проведено комплексне клініко-психопатологічне та психодіагностичне обстеження 94 хворих (49 чоловіків та 55 жінок) середнього віку ( $33,0 \pm 5,0$ ) років, які перенесли COVID-19.

У хворих були діагностовані тривожні розлади: пролонгована тривожно-депресивна реакція (F43.22) ( $[19,4 \pm 1,1]$  % обстежених чоловіків та  $[20,1 \pm 1,2]$  % обстежених жінок), панічний розлад (F41.0) ( $[26,8 \pm 1,2]$  % та  $28,7 \pm 1,2$  % відповідно), генералізований тривожний розлад (F41.1) ( $[26,3 \pm 1,2]$  % чоловіків та  $[21,2 \pm 1,2]$  % жінок), тривожний розлад органічної природи (F06.4) ( $[27,5 \pm 1,2]$  % та  $[30,0 \pm 1,3]$  % відповідно).

### Результати та їх обговорення

Для обстежених хворих були характерні знижений фон настрою; відчуття тривоги; невмотивоване занепокоєння; внутрішня напруга із неможливістю розслабитися; тривожні побоювання; нав'язливі тривожні думки, які посилюються у вечірній та нічний час, що перешкоджає засинанню; напади страху, які супроводжуються задухою, почуттям нереальності, страхом смерті; перебільшенасторожкість; нездатність до самоконтролю тривоги; відчуття втрати контролю над своїм життям; дратівливість; зниження здатності до зосередження; моторна напруга; вегетативна гіперактивність; розлади сну

(таблиця). У хворих були діагностовані тривожні розлади: пролонгована тривожно-депресивна реакція (F43.22) ([19,4±1,1] % обстежених чоловіків та [20,1±1,2] % обстежених жінок), панічний розлад (F41.0) ([26,8±1,2] % та [28,7±1,2] % відповідно), генералізований тривожний розлад (F41.1) ([26,3±1,2] % чоловіків та [21,2±1,2] % жінок), тривожний розлад органічної природи (F06.4) ([27,5±1,2] % та [30,0±1,3] % відповідно).

У структурі негативної гіперактивності переважали: тахікардія ([83,2±1,8] % чоловіків та [85,4±1,8] % жінок), задуха ([71,2±1,7] % та [69,4±1,6] % відповідно), запаморочення ([57,2±1,5] % чоловіків та [61,5±1,6] % жінок), парестезії ([48,3±1,4] % та [45,9±1,4] % відповідно), нудота ([43,5±1,4] % чоловіків та [49,3±1,4] % жінок), прискорене сечовипускання ([38,4±1,3] % та [41,2±1,4] % відповідно), у (38,7±1,3) % чоловіків та (41,1±1,4) % жінок відмічались терморегуляторні ознаки тривоги.

Як свідчать результати патопсихологічного дослідження для обстежених хворих були притаманні важкий ([46,7±1,4] % чоловіків та [43,9±1,4] % жінок)

та помірний ([52,0±1,5] % та [57,3±1,5] % відповідно) ступень вираженості тривоги за Шкалою Гамільтона, легкий ступень тривоги відмічався у [1,3±1,0] % чоловіків та [1,2±1,0] % жінок.

Дослідження рівня тривожності за допомогою шкали ситуативної й особистісної тривожності Спілбергера-Ханіна показало наявність високого рівня ситуативної ([47,9±1,4] % чоловіків та [50,2±1,5] % жінок) та особистісної ([44,0±1,4] % та [46,3±1,4] % відповідно) тривожності, помірного рівня ситуативної ([48,9±1,4] % чоловіків та [46,5±1,4] % жінок) та особистісної ([52,2±1,5] % та [50,6±1,5] % відповідно) тривожності. Низький ступень ситуативної тривоги відмічався у (3,2±1,0) % чоловіків та (3,3±1,0) % жінок, низький рівень особистісної тривоги у (3,8±1,0) % та (3,1±1,0) % відповідно.

Дослідження рівня нервово-психічної напруги за допомогою опитувальника нервово-психічної напруги (Немчин Т.А., 1984) показало переважання екстенсивного ([51,1±1,5] % чоловіків та 50,9±1,5 % жінок) та інтенсивного ([46,8±1,4] % та [47,4±1,4] % відповідно) рівнів нервово-психічної

Таблиця. Найчастіші скарги у обстежених хворих (%)

	Чоловіки	Жінки
Знижений фон настрою	68,2±1,6	70,1±1,7
Відчуття тривоги	95,1±1,9	95,9±1,9
Внутрішня напруга	70,3±1,7	74,5±1,7
Тривожні побоювання	56,4±1,5	57,4±1,5
Нав'язливі тривожні думки	51,4±1,5	48,9±1,4
Перебільшенасторожкість	39,4±1,3	34,2±1,3
Не здатність до самоконтролю тривоги	58,9±1,5	54,2±1,5
Відчуття втрати контролю над своїм життям	39,2±1,3	33,2±1,3
Дратівливість	43,5±1,4	38,1±1,3
Зниження здатності до зосередження	37,2±1,3	33,2±1,3
Моторна напруга	52,6±1,5	55,1±1,5
Вегетативна гіперактивність	64,3±1,6	66,8±1,6
Розлади сну	66,7±1,6	65,9±1,6



напруги. Детензивний рівень відмічався у  $(2,1 \pm 1,0)$  % чоловіків та  $(1,7 \pm 1,0)$  % жінок.

Отримані у ході роботи данні лягли в основу розробки комплексної персоніфікованої програми корекції тривожних розладів у хворих які перенесли COVID-19 з диференційованим використанням методів психофармакотерапії, психотерапії та психоосвіти.

У більшості сучасних досліджень йдеться мова про соматичні порушення та якість життя у пацієнтів з перенесеним COVID-19, на зараз питання щодо

психічних порушень все актуальніше [1]. Також є автори, що розглядали когнітивні порушення у осіб, що перенесли COVID-19 [5].

#### Висновки

Для пацієнтів з COVID-19 характерні клінічно виражені тривожні розлади, серед яких були: пролонгована тривожно-депресивна реакція, панічний розлад, генералізований тривожний розлад, тривожний розлад органічної природи.

**Конфлікт інтересів** відсутній.

#### Література

1. Марута НО, Федченко ВЮ, Явдак ІО, Лапінська ОР, Канурний П. Особливості психічних розладів після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 (психосоціальні фактори, якість життя). Український вісник психоневрології. 2022;30(3(112)):71-2. DOI: 10.36927/2079-0325-V30-is3-2022-66.
2. Talevi D, Socci V, Carai M, Carnaghi G, Faleri S, Trebbi E, et al. Mental health outcomes of the COVID-19 pandemic. Riv Psichiatr. 2020;55(3):137-44. DOI: 10.1708/3382.33569. PMID: 32489190.
3. Досвід переживання пандемії COVID-19: дистанційні психологічні дослідження, дистанційна психологічна підтримка. Матеріали онлайн-семінарів 23 кві 2020 «Досвід карантину: дистанційна психологічна допомога і підтримка» та 15 тра 2020 «Дистанційні психологічні дослідження в умовах пандемії COVID-19 і карантину». Київ; 2020. 68 с. DOI: 10.33120/QERPASProceeding-2020.
4. Sher L. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. QJM: An International Journal of Medicine. 2020;113(10):707-12. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa202. PMID: 32539153.
5. Марута НО, Федченко ВЮ, Панько ТВ, Явдак ІО, Семікіна ОЄ, Лапінська ОР. Особливості первинних психопатологічних розладів внаслідок коронавірусної хвороби COVID-19. Український вісник психоневрології. 2023;31(1(114)):60-9. DOI: 10.36927/2079-0325-V31-is1-2023-9.
6. WHO COVID-19 Dashboard [Internet]. Available at: <https://covid19.who.int> [accessed 20 Dec 2023].
7. Марута НО, Федченко ВЮ, Панько ТВ, Явдак ІО, Семікіна ОЄ, Лапінська ОР, Маркозова ЛМ. Клініко-анамнестичні кореляти формування вперше діагностованих психічних розладів у пацієнтів, що перенесли COVID-19 та зазнали впливу стресорів пандемії SARS-CoV-2. Український вісник психоневрології. 2023;31(4(117)):75-81. DOI: 10.36927/2079-0325-V31-is4-2023-11.
8. United Nations. Policy Brief: COVID-19 and the Need for Action on Mental Health. 13 May 2020. 17 p. Available at: <https://unsdg.un.org/sites/default/files/2020-05/UN-Policy-Brief-COVID-19-and-mental-health.pdf>
9. Нікішкова ІМ. Проблема профілю та тривалості когнітивних порушень, асоційованих з COVID-19 (огляд літератури). Український вісник психоневрології. 2023; 31(2(115)):98-104. DOI:10.36927/2079-0325-V31-is2-2023-14.

10. Dubey S, Biswas P, Ghosh R, Chatterjee S, Dubey MJ, Chatterjee S. Psychosocial impact of covid-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020; 14(5):779-88. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.035. PMID: 32526627.
11. Kozhyna HM, Strelnikova IM, Tieroshyna IF. Adaptation disorders in relatives of patients with COVID-19. *The journal of the European psychiatric association*. 2021;64:283.
12. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32:50-5. PMID: 13638508 DOI: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x.
13. Hamilton MA. Rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1960;23:563-62. PMID: 14399272.
14. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene PR, Vagg PR, Jacobs GA. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. *Pers Individ Differ*. 1982;3:361-72. Available at: [http://www.med.uottawa.ca/courses/cmed6203/index\\_notes/stai.pdf](http://www.med.uottawa.ca/courses/cmed6203/index_notes/stai.pdf)
15. Nemchin TA. States of nervous and mental stress. USSR: 1983. 167 p.

*Leshchyna I.V.*

### **PHENOMENOLOGICAL STRUCTURE OF ANXIETY DISORDERS IN PERSONS WHO HAVE TRANSFERRED COVID-19**

The SARS-CoV-2 virus is neurotropic because its adhesion protein has a high affinity for Angiotensin-Converting Enzyme 2 receptors, which are expressed, among other things, on the endothelium of cerebral capillaries. There are several theories of the pathogenesis of brain damage in COVID-19: direct viral damage, hypoxia/ischemia and systemic inflammation, auto-immune damage. The study was conducted to study the clinical and psychopathological features of anxiety disorders in patients who suffered from COVID-19. During 2020–2022, 94 patients (49 men and 55 women) with an average age of (33.0±5.0) years who suffered from COVID-19 and were diagnosed with anxiety disorders were examined. According to the results of the study was found: a characteristic low mood background; feeling anxious; unmotivated anxiety; internal tension with inability to relax; anxious fears; intrusive anxious thoughts that intensify in the evening and at night, which prevents falling asleep; attacks of fear, which are accompanied by suffocation, a feeling of unreality, fear of death; exaggerated wariness; inability to control anxiety; feeling of loss of control over one's life; irritability; decreased ability to concentrate; motor tension; autonomic hyperactivity; sleep disorders. The data obtained in the course of the study formed the basis for the development of a comprehensive personalized program for the correction of anxiety disorders in patients with COVID-19 with differentiated use of psychopharmacotherapy, psychotherapy and psychoeducation. It was concluded that patients are characterized by pronounced manifestations of anxiety disorders: prolonged anxiety-depressive reaction, panic disorder, generalized anxiety disorder; anxiety disorder of an organic nature.

**Keywords:** SARS-CoV-2 virus, neurotropic virus, anxiety, depressive states.

*Надійшла 15.11.2023*

#### **Відомості про автора**

*Лещина Ірина Володимирівна* – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

ORCID: 0000-0002-8053-5288.

E-mail: [prorector\\_npr@knmu.edu.ua](mailto:prorector_npr@knmu.edu.ua)

## Історія медицини

УДК: 611(092)(477)Белоусов"1848/1908"

**ЖИТТЄВИЙ ШЛЯХ ТА НАУКОВА СПАДЩИНА  
ПРОФЕСОРА ОЛЕКСІЯ КОСТЯНТИНОВИЧА БЕЛОУСОВА  
(ДО 175-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ  
ТА 115 РІЧНИЦІ СМЕРТІ ПРОФЕСОРА)****Сухоносів Р.О.<sup>1</sup>, Семененко О.В.<sup>1</sup>, Шевцов О.О.<sup>1</sup>, Лопушняк Л.Я.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, Харків, Україна<sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

У представленій статті розглядається життєвий шлях видатного вченого-анатома, доктора медичних наук, педагога, суспільного діяча та художника, професора Олексія Костянтиновича Белоусова. Він народився у 1848 р., у сім'ї дворян в родовому маєтку Юріївка Ізюмського повіту. У 1864 р. вступив на юридичний факультет Імператорського Харківського університету. Однак, згодом, під впливом праць європейських та вітчизняних науковців-фізіологів перейшов до пізнання та вивчення природничих наук, почав відвідувати лекції з анатомії, а потім остаточно перейшов на медичний факультет, який успішно закінчив у 1875 р. Вже тоді він привертав увагу своїм художнім талантом. Наприкінці 1875 р. Белоусов О.К. отримав диплом лікаря, у 1877 р. став помічником прозектора на кафедрі анатомії Імператорського Харківського університету, а у 1899 р. отримав посаду прозектора тієї ж кафедри. З 1897 по 1908 рр. Белоусов О.К. очолював кафедру анатомії та читав курс лекцій з нормальної анатомії на медичному факультеті Імператорського Харківського університету. У своїй дисертації «Матеріали для анатомії судинних нервів людини» (1889 р.). Белоусов О.К. дослідив особливості розташування нервів у стінках артерій та вен та вперше описав дані про нерви судин. І на лекціях, і в приватних бесідах зі студентами, Белоусов О.К. яскраво й образно характеризував багатогранне значення анатомії для розвитку теорії та практики медицини, а також фізичної культури, живопису, скульптури. Найбільш талановитими учнями професора Белоусова О.К. стали професори Воробйов В.П. та Юсифов Г.М. Професор Белоусов О.К. зробив дуже багато для розширення навчального музею кафедри анатомії, який завдяки його старанням збагатився безліччю ексклюзивних препаратів, малюнків та таблиць.

**Ключові слова:** Белоусов О.К., анатомія, історія медицини, біографія.



**Цитуйте українською:** Сухоносів РО, Семененко ОВ, Шевцов ОО, Лопушняк ЛЯ. Життєвий шлях та наукова спадщина професора Олексія Костянтиновича Белоусова (до 175-річчя від дня народження та 115 річниця смерті професора). Медицина сьогодні і завтра. 2023;92(4):87-95. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.sss>

**Cite in English:** Sukhonosov RO, Semenenko OV, Shevtsov OO, Lopushnyak LY. Life path and scientific heritage of Professor Oleksii Kostyantynovych Bielousov (to the 175<sup>th</sup> anniversary of his birth and 115<sup>th</sup> anniversary of his death). Medicine Today and Tomorrow. 2023;92(4):87-95. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.4.sss> [in Ukrainian].

CC BY-NC-SA

Відповідальний автор: Сухоносів Р.О.  
Адреса: Україна, 61022, м. Харків,  
пр. Науки, 4, ХНМУ.  
E-mail: [bereznakovamarina@gmail.com](mailto:bereznakovamarina@gmail.com)

Corresponding author: Sukhonosov R.O.  
Address: Ukraine, 61022, Kharkiv,  
Nauky ave., 4, KhNMU  
E-mail: [bereznakovamarina@gmail.com](mailto:bereznakovamarina@gmail.com)

У 2023 р. виповнилося 175 років від дня народження та пройшло 115 років з дня смерті видатного вченого-анатома, талановитого художника, педагога, доктора медичних наук, професора Олексія Костянтиновича Белоусова [1, с. 39]. Колеги та учні з покоління в покоління із вдячністю передають його творчу автобіографію, наповнену науковою та педагогічною діяльністю. Життя професора О.К. Белоусова – це постійне творче горіння, прагнення до вирішення актуальних наукових проблем та неоціненний внесок у розвиток медичної освіти [2, с. 4].

Олексій Костянтинович Белоусов народився у 1848 р., у сім'ї дворян в родовому помісті Юріївка Ізюмського повіту. В одинадцять років його відправили на навчання до дворянського Харківського пансіону Цобеля. У 1864 р., у шістнадцять з половиною років, Олексій Костянтинович успішно закінчив його [3, с. 28].

У медицину Олексій Костянтинович прийшов не одразу. У 1864 р. він вступив на юридичний факультет Імператорського Харківського університету. Він повністю віддався вивченню юридичних дисциплін, а кримінальне право стало його найулюбленішою наукою. Він приділяв багато часу та сил вивченню питань злочинної волі та реакції організму на впливи середовища [4, с. 12].

Однак, згодом, під впливом вивчення Фохта К., Молешотта Я., Сеченова І.М., Гекслі Т.Г. він покинув юриспруденцію та перейшов до вивчення природничих наук: хімії, фізики, біології. Він почав відвідувати лекції з анатомії, а потім остаточно перейшов

на медичний факультет, який успішно закінчив у 1875 р. Ще студентом він зблизився із професором-анатомом Лямблем Д.Ф., якому виготовляв препарати та малюнки, та відомим київським професором Івановим Г.Ф., якому ілюстрував наукові статті. Вже тоді він привертав увагу своїм незвичайним художнім талантом [1, с. 40].

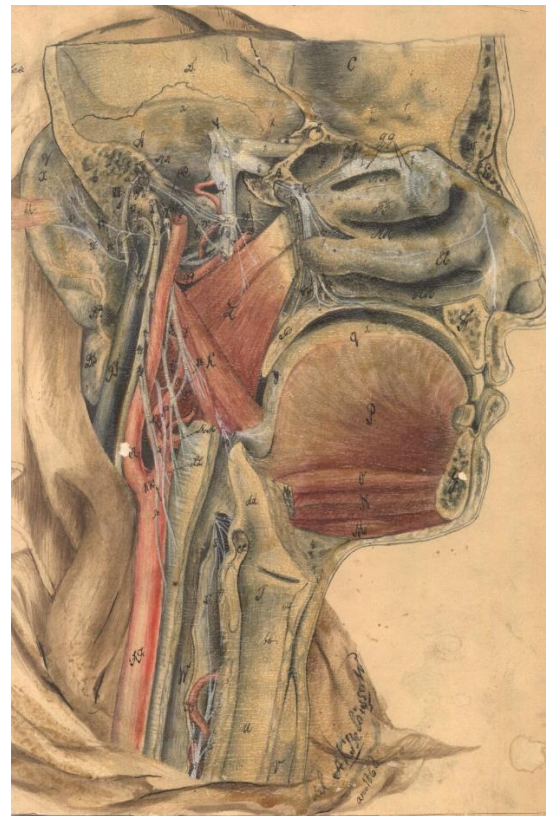


Рис. 1. Судини і нерви голови та ший людини на сагітальному зрізі.  
Авторська робота професора [5].

Наприкінці 1875 р., успішно склавши випускні іспити, Белоусов О.К. отримав диплом лікаря [6, с. 96]. У 1877 році, за підтримки друга, прозектора, а згодом професора кафедри анатомії,

Попова М.О., став помічником прозектора на кафедрі анатомії Імператорського Харківського університету. У 1899 р. Олексій Костянтинівич отримав посаду прозектора цієї ж кафедри [7, с. 30].

З 1897 до 1908 рр. Олексій Костянтинівич Белоусов очолював кафедру анатомії, читав курс лекцій з нормальної анатомії на медичному факультеті Імператорського Харківського університету [8, с. 97]. Прямий послідовник традицій 60-х рр. ХІХ ст., талановита, широко освічена людина, він читав лекції яскраво й цікаво. У роботі використовував новітні посібники та наукові праці виданих вчених, й сам малював анатомічні таблиці. Студенти любили професора та активно відвідували його лекції. Високий та сутулий, з гривою неслухняного волосся, він зачаровував студентів захопливим викладом навчального матеріалу. Напрочуд обдарований, наділений очима художника та непосидючістю шукача, професор-анатом насичував свої лекції глибокими узагальненнями та блискучими каламбурами. Його думки закликали рухатись вперед, розкривали захоплені перспективи [4, с. 9].

Дещо різкий та прямолінійний, він приваблював студентську молодь своєю дотепністю й відсутністю академічної сухості та чванства, які були властиві більшості його колег. Студенти бачили у ньому старшого товариша, завжди готового прийти на допомогу слушною порадою та ділом. Професора Белоусова О.К. відрізняли глибокі знання анатомії, ревне ставлення до справи, щирість, дружня прихильність до молоді, безкомпромісність у судженнях, висока загальна культура та віртуозна професійна педагогічна майстерність [9, с. 52].

Зазвичай, оцінивши обдарованість учня, вчений уже не випускав талановитого юнака з поля зору, стежив



Рис. 2. Професор Белоусов О.К. у день 25-річного ювілею наукової діяльності (1903 рік).

за його навчанням, керував першими кроками, підказував ідеї, але при цьому вимагав максимального прояву ініціативи та самостійності. Як на лекціях, так і в приватних бесідах зі студентами, Белоусов О.К. яскраво й образно описував багатогранне значення анатомії для розвитку теорії та практики медицини, а також фізичної культури, живопису, скульптури тощо [7, с. 31].

Найбільш талановитими учнями професора Белоусова О.К. були професори Володимир Петрович Воробйов та Гордій Максимович Юсифов [9, с. 53].

Воробйов В.П. особливо охоче слухав курс анатомії свого улюбленого професора. Наполегливість Воробйова В.П., його завзятість, жага до знань та щире бажання пізнати істину – все це припало до душі професору, який ввів Воробйова В.П. у свою творчу лабораторію. Таким чином Воробйов В.П., який щойно перейшов на другий курс, включився у наукову роботу кафедри анатомії. Тема «Інервація сухожиль



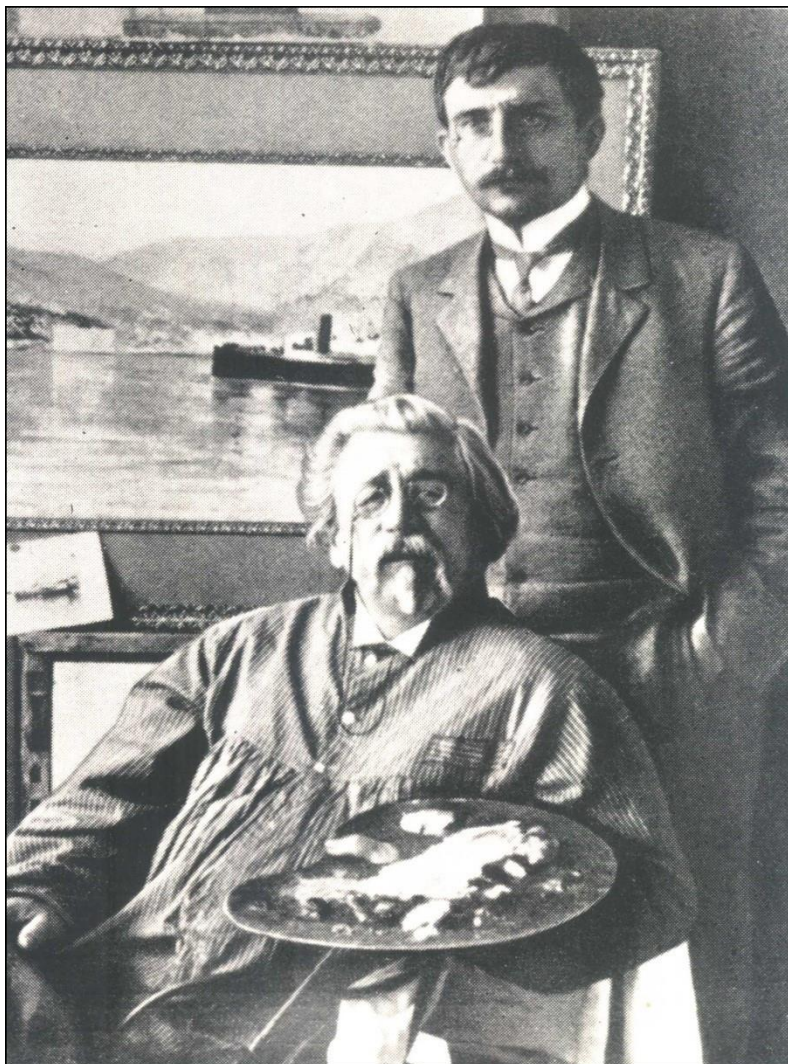


Рис. 3. Професор Белоусов О.К. із Воробйовим В.П. [10].

у людини», яку отримав Володимир, дала йому можливість перевірити свої творчі сили. У 1908 р. ця праця вийшла друком. Як зазначав професор Белоусов О.К., робота відрізнялася точністю, ясністю та багатством фактичного матеріалу [4, с. 10].

Пролетіли десятиліття, були далеко позаду студентські роки, але ставлення Воробйова В.П. до свого наставника залишилося по-юнацькому захопливим. У 1935 р., подумки повертаючись у минуле, Володимир Петрович писав: «Пригадуються дні, що давно минули, і перші лекції з анатомії мого учителя професора О.К. Белоусова, що

викликали у мене та майже усіх моїх однокурсників настільки глибокий інтерес, що я чітко й визначено вирішив зайнятися детальним вивченням будови тіла людини. Незабутні дні, коли доводилося слухати майстерний виклад учителя, який захоплював, поступово входив у розуміння закономірностей, що лежать в основі складання людських форм. З нетерпінням я чекав наступних лекцій, оскільки кожна з них була одночасно і введенням у розуміння причин структури, функцій та основ патологічного процесу» [11, с. 501].

Під час завідування професора Митрофана Олексійовича Попова,

на кафедрі почали з'являтися перші паростки дедалі зростаючого інтересу до найскладніших проблем іннервації. Попов М.О. досліджував нерви підшлункової залози, а його дисертація була присвячена іннервації жовчного міхура [12, с. 49]. Белоусов О.К., першим на той час, почав детально вивчати нерви судин кінцівок людини та нерви судин гортані собак. У 1906 р. були надруковані результати його багаторічної кропіткої праці: «Синоптичні таблиці периферичних нервів людини» та «Атлас стінних таблиць нервової системи людини (синоптичне зображення периферичної нервової системи людини)» [13, с. 3].

Ці таблиці у великому масштабі зображують усю периферичну нервову систему та дають змогу чітко бачити зв'язок одних нервів з іншими. «Таблиці, – пише про роботу свого вчителя Воробйов В.П., – мають розглядатися не як навчальний посібник, а саме як наукова праця, якій було присвячено багато років та яка могла бути виконана лише видатним знавцем своєї справи, ще й до того ж художником, тому що кожен нерв і кожен вузол був замальований після критичної оцінки описів автора, перевірки їх на трупному матеріалі». Протягом багатьох десятиліть вони служать посібником у морфологічних інститутах та невропатологічних клініках як в Україні, так і за її межами [14, с. 13].

На той час Белоусов О.К. віртуозно володів сучасною анатомічною технікою. Протягом 1882–1889 рр. його анатомічні малюнки були відзначені різноманітними преміями, Почесним дипломом, Великою срібною медаллю та золотою медаллю на Брюссельському міжнародному педагогічному конгресі [15, с. 7]. У своїй дисертації «Матеріали для анатомії судинних нервів людини» (1889) Белоусову О.К. вдалося вивчити особливості розташування нервів у стін-

ках артерій та вен. Він уперше описав дані про нерви судин, що становило значний інтерес для медичної науки. Щоб провести такі дослідження, потрібно було володіти винятковою майстерністю препарування. У 1891 р. Олексій Костянтинович представив низку своїх препаратів на міжнародному медичному конгресі в Берліні. Вони були високо оцінені Рудольфом Вірховим [13, с. 15].

Професор Фабрикант М. пригадував, як в 1900 р. проходив курси із топографічної анатомії у Делароза Д. за кордоном. Останній дізнався, що він з Харкова. Тоді з подивом запитав, чому приїжджають вивчати анатомію до Відня, якщо в Харкові живе знаменитий анатом Белоусов О.К. [11, с. 501].

Професор Белоусов О.К. дуже багато зробив для розширення навчального музею кафедри анатомії, який завдяки його таланту та наполегливості збагатився безліччю ексклюзивних препаратів, чудово виконаних малюнків і таблиць. Навряд чи можна відшукати в історії анатомії схожий приклад поєднання наукового дослідження із мистецтвом майстра малюнку та живопису [14, с. 15].

Цю сторону природного дару Белоусова О.К. і сьогодні можна оцінити по кількості експонатів, виконаних ним для анатомічного музею та по численних малюнках, розміщених в різних загальних та спеціальних виданнях. Малюнки Олексія Костянтиновича не тільки збагатили скарбницю анатомічних музеїв та видань, але й внесли потужний вклад в історію живопису [9, с. 55].

Не можна не згадати про особисту дружбу, що пов'язувала Олексія Костянтиновича з відомими українськими художниками-академіками Сергієм Івановичем Васильківським та Миколою Митрофановичем Уваровим, який у 1903 році, до 25-річного ювілею наукової



Рис. 4. «Урок анатомії професора Белоусова».

На картині зображені професори-сучасники Белоусова. 1 – Белоусов О.К. (анатом), 2 – Ковалевський П.І. (невропатолог), 3 – Оболенський І.М. (терапевт), 4 – Патенко Ф.О. (судовий медик), 5 – Шилтов О.М. (терапевт), 6 – Опенховський Ф.М. (терапевт), 7 – Попов М.О. (анатом), 8 – Ясинський П.А. (акушер-гінеколог), 9 – Кульчицький М.К. (гістолог, на той час декан факультету).

діяльності професора намалював дружній шарж за мотивами картини Рембрандта «Урок анатомії доктора Тюльпа» назвавши його «Урок анатомії професора Белоусова» [1, с. 41].

У 1896 р., на лютневому засіданні Харківського медичного товариства, професор-фізик Олександр Костянтинович Погорелко виступив із доповіддю: «Метод Рентгена: фотографування невидимих предметів та можливе його застосування для вирішення різних практичних питань», що супроводжу-

валася демонстрацією численних дослідів. Виступ завершився гучними та тривалими оплесками аудиторії. Белоусов О.К., на той момент екстраординарний професор кафедри фізіологічної анатомії, висловив позитивну оцінку виступу, роблячи повідомлення про результати застосування фотографії за методом Рентгена до визначення деяких ушкоджень. Це супроводжувалося демонстрацією препаратів і знімків. У своєму виступі він висловив подяку Погорелку О.К. та представив метод Рент-



гена медичній громаді. Він чітко розумів важливість цього відкриття для анатомії та медицини в цілому [9, с. 60].

Образ Белоусова О.К. – вченого, суспільного діяча та художника – буде не повним, якщо не згадати його неймовірно щирість та чесність. Студенти захоплювалися ним, любили свого вчителя, керівника, наставника, друга й помічника. Це підтверджує цікавий факт з біографії Олексія Костянтиновича: в день творчого ювілею студенти на руках донесли улюбленого професора з навчальної аудиторії до його квартири. В останній рік свого життя Олексій Костянтинович, йдучи на зустріч зростаючій аудиторії, весь вільний час заповнював працею по виготовленню гігантських моделей кісток черепа та

готував до друку великі синоптичні таблиці будови органу зору та вуха [11, с. 502].

4 травня 1908 р., у розквіті творчих сил, Олексій Костянтинович Белоусов пішов із життя. Він був похований на Івано-Усікненському кладовищі (1-ий міський цвинтар) м. Харкова (нині – територія Молодіжного парку) [7, с. 32].

Повага та популярність професора серед студентів та колег були надзвичайними: тисячний натовп молоді проводжав його в останню дорогу. У десятках промов, що лунали на кладовищі, Олексія Костянтиновича називали батьком, наставником та особистістю, яку будуть пам'ятати та наслідувати десятки поколінь лікарів та науковців.



Рис. 5. Похорони професора О.К. Белоусова.

"ARS AETERNA EST, VITA BREVIS..."  
Ab imo pectore.  
CLARAE MEMORIAE, PROFESSOR!

### Література

1. Жарова НВ, Іваненко ОВ, Абдулаєв РР, Белоусов Олексій Костянтинівич. Матеріали студентської науково-практичної конференції «Анатомія на межі тисячоліть», присвяченої 210-річчю з дня заснування кафедри анатомії людини. (Україна, Харків, Харківський національний медичний університет, 20 кві 2015). С. 39-44. Доступно на: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/10664>
2. Бобін ВВ, Плужник НМ, Шапіро П. Академік Володимир Петрович Воробйов. До 100-річчя від дня народження. Харків: Видавництво видавницького об'єднання «Вища школа» при Харківському медичному університеті; 1976. 15 с.
3. Попов МО. [Белоусов Олексій Костянтинівич]. Медицинский факультет Харьковского университета за первые 100 летъ его существования [Медичний факультет Харківського університету за перші 100 років його існування] (1805–1905). Ред. ІІ Скворцов, ДІ Багалій. Харків: Видавництво Університету; 1906. С. 28-9.
4. Купріянов ВВ. В.П. Воробйов. СРСР: Медицина; 1969. 67 с.
5. Малюнок Белоусова О.К. Судини і нерви голови та шиї людини на сагітальному зрізі. Фонд музею історії ХНМУ; 2004. ФОРМ 7/2–4. ОФ2591.
6. Воробйов ВП. Кафедра нормальної анатомії ХМІ. Історія в історіях: Харківська вища медична школа у спогадах, документах і фотографіях. Харків: ХНМУ; 2015. С. 96-8.
7. Новоминський АН, Попов ВМ. Володимир Петрович Воробйов. Київ: Наукова думка; 1976. 278 с.
8. Перцева ЖМ. Видатний учений-анатом Володимир Петрович Воробйов (до 140-річчя від дня народження). Вірні клятві Гіпократу: розповіді про тих, хто є взірцем для прийдешніх поколінь лікарів. Ред. Лісовий ВМ, Капустник ВА, Перцева ЖМ. Харків: ХНМУ; 2020. С. 97-107. Доступно на: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/3501>
9. Теремецька НФ, Іонов ІА, Маркіна ТЮ, Вовк ОЮ, Лютенко МА. Закохані в анатомію. Харків: ФОРМ Петров ВВ; 2021. 108 с. Доступно на: <http://dspace.hnpu.edu.ua/handle/123456789/5552>
10. Професор Белоусов ОК та Воробйов ВП. Світлина. Фонд музею історії ХНМУ, 2006. ФОРМ 7/3–6. ОФ3746.
11. Воробйов В. Проф. А.К. Бѣлоусовъ. [Проф. О.К. Белоусов]. Харківський медичний журнал. 1908;5:500-2.
12. Лісовий ВМ, Перцева ЖМ, Капустник ВА, Семененко ОВ, Перцев ДП. Історія Харківської вищої медичної школи в експозиціях музею історії ХНМУ. Харків: ХНМУ; 2019. 216 с. Доступно на: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/26673>
13. Бѣлоусовъ А.К. [Белоусов О.К.]. Матеріали для анатомії судинних нервів чело́вка. [Матеріали для анатомії судинних нервів людини]. (Nervi Vasorum). [Дисертація доктора медицини]. Харків: Імператорський Харківський університет; 1889. 55 с.
14. Лупир ВМ, Бобін ВВ. Белоусов Олексій Костянтинівич. Вчені Харківського державного медичного університету. Ред. Циганенко АЯ. Харків: Легат, лтд; 2005. 470 с.
15. Кульчицький КІ, Бобін ВВ, Бурих МП. В.П. Воробйов. Київ: Здоров'я; 1976. 59 с.

*Sukhonosov R.O., Semenenko O.V., Shevtsov O.O., Lopushnyak L.Y.*

### **LIFE PATH AND SCIENTIFIC HERITAGE OF PROFESSOR OLEKSIИ KOSTYANTINOVYCH BIELOUSOV (TO THE 175<sup>TH</sup> ANNIVERSARY OF HIS BIRTH AND 115<sup>TH</sup> ANNIVERSARY OF HIS DEATH)**

The article deals with the life of the outstanding scientist-anatomist, Doctor of Medicine, teacher, public figure and artist, Professor Oleksii Kostyantynovych Bielousov. He was born in

1848 into a family of noblemen in the family estate of Yuriyivka, Izyum district. In 1864, he entered the Law Faculty of Kharkiv University. Later, however, under the influence of the works of European and domestic physiologists, he turned to the study of natural sciences, began attending lectures on anatomy, and then finally moved to the medical faculty, which he successfully graduated from in 1875. At the end of 1875, Bielousov O.K. received a medical degree, in 1877 he became an assistant professor at the Department of Anatomy of Kharkiv Imperial University, and in 1899 he was appointed professor of the same department. From 1897 to 1908, Bielousov O.K. headed the Department of Anatomy and gave a course of lectures on normal anatomy at the School of Medicine of Kharkiv Imperial University. In his dissertation "Materials for the Anatomy of Human Vascular Nerves" (1889), Bielousov O.K. studied the peculiarities of the nerves' location in the walls of arteries and veins and described the data on vascular nerves for the first time. Both in lectures and in private conversations with students, Bielousov O.K. vividly and imaginatively characterized the multifaceted importance of anatomy for the development of the theory and practice of medicine, as well as physical culture, painting, and sculpture. Professors Vorobiov V.P. and Iosyfov G.M. became the most talented students of Professor Bielousov O.K. Professor Bielousov O.K. did a lot to expand the educational museum of the Department of Anatomy, which, thanks to his efforts, was enriched with many exclusive preparations, drawings and tables.

**Keywords:** *Bielousov K.O., anatomy, history of medicine, biography.*

*Надійшла до редакції 01.09.2023*

### **Відомості про авторів**

*Сухонос Роман Олександрович* – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: [ro.sukhonosov@knmu.edu.ua](mailto:ro.sukhonosov@knmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0002-5177-2970.

*Семененко Олена Володимирівна* – зберігачка фондів музею історії Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: [elena.sk@outlook.com](mailto:elena.sk@outlook.com)

ORCID: 0000-0003-2976-682X.

*Шевцов Олександр Олександрович* – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: [oo.shevtsov@knmu.edu.ua](mailto:oo.shevtsov@knmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-1459-9141.

*Лопушняк Леся Ярославівна* – кандидат медичних наук, асистент кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету.

Адреса: Україна, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2, БДМУ.

E-mail: [lopushniak.lesia@bsmu.edu.ua](mailto:lopushniak.lesia@bsmu.edu.ua)

ORCID: 0000-0001-8362-406X.



Харківський національний медичний університет (Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, <https://knmu.edu.ua>) запрошує науковців опублікувати статті про свої наукові дослідження у журналах:



Медицина сьогодні і завтра (МСЗ)

<https://msz.knmu.edu.ua>,  
[msz.journal@knmu.edu.ua](mailto:msz.journal@knmu.edu.ua)

Українською або англійською мовами.

**Категорія Б**

Спеціальності з 02.07.2020  
**221** – Стоматологія  
**222** – Медицина  
**224** – Технології медичної діагностики та лікування  
**225** – Медична психологія  
**229** – Громадське здоров'я



Експериментальна і клінічна медицина (ЕКМ)

<https://ecm.knmu.edu.ua>,  
[ecm.journal@knmu.edu.ua](mailto:ecm.journal@knmu.edu.ua)



Inter Collegas (IC)

<https://inter.knmu.edu.ua>,  
[ic.journal@knmu.edu.ua](mailto:ic.journal@knmu.edu.ua)

Англійською мовою.

**Категорія Б**

Спеціальності з 24.09.2020  
**221** – Стоматологія  
**222** – Медицина  
**223** – Медсестринство  
**225** – Медична психологія  
**227** – Терапія та реабілітація  
**228** – Педіатрія



Експериментальна та клінічна стоматологія

<https://ecd.knmu.edu.ua>,  
[as.shevchenko@knmu.edu.ua](mailto:as.shevchenko@knmu.edu.ua)

Українською або англійською мовами.

**Індексування та архівування:** Google Scholar, Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського, Репозиторій ХНМУ.

+ Index Copernicus

**Оплата:** аспірант ХНМУ одноосібно – 45 грн./стор. рукопису  
співробітник ХНМУ одноосібно – 55 грн./стор.  
інші – 75 грн./стор.

**Безкоштовно.**

**Безкоштовно.**

### Вимоги до оформлення статей для публікації в журналах Харківського національного медичного університету

1. Редакція приймає до публікації оригінальні та оглядові статті з теоретичної та клінічної медицини, лекції, методичні статті, клінічні випадки, короткі повідомлення, рецензії, які не були раніше опубліковані або подані для публікації в інші видання. Теоретичне дослідження може бути оформлено у вигляді огляду літератури або оригінальної статті. Усі рукописи, подані в редакцію, проходять перевірку на плагіат, подвійне сліпе рецензування та редагування. Подача рукопису до редакції означає згоду всіх авторів з цими вимогами.

2. Якщо авторів декілька, рукопис подається від імені уповноваженого автора. Подання рукопису означає, що всі вказані у ньому автори знайомі та згодні з його змістом. Всі зміни, внесені до рукопису під час підготовки статті до публікації внаслідок рецензування та літературного редагування, також мають бути погоджені з усіма авторами.

3. В журналі IC стаття має бути написана англійською мовою (з додаванням назви, прізвищ та ініціалів авторів, резюме та ключових слів українською мовою). Для журналів ЕКМ та МСЗ стаття може бути написана українською або англійською мовами. Обсяг рукопису не має перевищувати 40 сторінок тексту формату А4, короткого повідомлення – 12 сторінок, рецензії – 3 сторінок.

4. Рукописи подаються до редакції кількома способами: 1) через сайти журналів, через форму «Подати новий матеріал» на сторінках «Подання» (для подання автор має бути авторизованим):

<https://msz.knmu.edu.ua/submission/wizard>

<https://ecm.knmu.edu.ua/submission/wizard>

<https://inter.knmu.edu.ua/about/wizard>;

2) до закінчення війни статті можна надсилати на електронні адреси журналів.

5. Відомості рукопису не мають порушувати Наказ МОН України «Про затвердження Переліку службової інформації, що є власністю держави»: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0319729-15>

6. Стаття має бути оформлена у форматі редактора MS Word (\*.doc або \*.docx), мати назву з прізвищем першого автора мовою основного тексту статті на початку (наприклад, Petrenko\_Effect\_of\_treatment.docx). Весь матеріал статті повинен міститися в одному файлі. Окремими файлами до статті можуть бути додані матеріали, які не мають бути опубліковані, але допоможуть отримати позитивне рішення щодо опублікування та зняти запитання рецензентів. Наприклад, бази даних, що оброблялися.

7. Текст рукопису має бути надрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал – полуторний, абзацний відступ – 1 см. Стиль викладення матеріалу (текстова частина рукопису) має бути оповідальний, не конспективний. Мова має бути науковою, не розмовною. Абзацний відступ необхідно робити за допомогою інструментів: 1) «Лінійка», «Відступ першого рядку»; 2) «Головна» >>> «Абзац» >>> «Відступи та інтервали» >>> «Перший рядок» >>> «Відступ» >>> 1 см. Неправильні способи: 1) кілька пробілів поспіль; 2) табуляція. Сторінка друкованого тексту має містити до 2000 знаків з пробілами (без рисунки або таблиць). Поля – по 2 см. Текст, таблиці та рисунки не мають виходити за межі текстового поля. Таблиці мають містити текст шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал – полуторний, без абзацного виступу. У таблицях інформація подається стисло. Повторів слів слід уникати. Слова, що повторюються, потрібно виносити до титульного рядка. Параметри, що описані у таблиці, мають містити розмірність у форматі, передбаченою системою SI: [https://uk.wikipedia.org/wiki/Міжнародна\\_система\\_одиниць\\_\(SI\)](https://uk.wikipedia.org/wiki/Міжнародна_система_одиниць_(SI)) Всі аббревіатури у таблицях і рисунках мають бути розшифрованими у «Примітках», по кожній таблиці і рисунку окремо. Кількість знаків у цифрах після коми (в англійських текстах – після крапки) має бути однаковою, принаймні в одному абзаці тексту, в одній таблиці, на одному рисунку. У тексті та таблицях не має бути автоматичних списків: нумерація має бути ручна. Рукописи, оформлені з порушенням цих правил, можуть бути повернуті редакцією для доопрацювання ще до рецензування.

8. Оригінальні статті пишуться за такою схемою:

- Розділ, до якого подається рукопис (обирається зі списку на сайтах журналів).

- УДК (не потрібний для журналу IC).

- Назва статті. Не має перевищувати 15 слів. Не має містити скорочень та аббревіатур. Необхідність використання аббревіатур має бути пояснена авторами. В оглядовій статті після назви у дужках маленькими літерами пишуть «(огляд літератури)» або "(literature review)"; в статтях про клінічні випадки – «(клінічний випадок)» або "(case study)"; в рецензіях – «(рецензія)» або "review"; в лекціях – «(лекція)», або «(клінічна лекція)», або "(lecture)", або "(clinical lecture)"; у короткому науковому повідомленні – «(коротке наукове повідомлення)» або "(short scientific report)". Тип статті, яка не є оригінальним (емпіричним) дослідженням, також може бути зазначений не в назві, а в Анотації.

- Автори (прізвища, ініціали).

- Установа (університет, інститут, академія, лікарня, місто, країна) – назва без аббревіатур та скорочень.

- Анотація, Abstract (назва розділу не зазначається) складається двома мовами (українською та англійською).

Перед анотацією другою мовою мають йти прізвища та ініціали авторів, назва роботи. Анотація має містити: авторів (прізвища, ініціали), назву статті, короткий опис всіх частин статті (українською мовою 900–1800 знаків, англійською мовою 1800–2000 знаків) та ключові слова (3–6 слів або словосполучень, які не мають повторювати слова назви статті). У журналі IC до структури анотації оригінальної статті (тобто статті про власні практичні або теоретичні дослідження) мають вийти такі розділи статті як Background, Purpose, Materials & Methods, Results, Conclusions. В журналах ЕКМ та МСЗ резюме пишеться одним абзацом в оповідальній (не конспективній) формі, без структурування, яке є у статті. Анотація призначена для швидкого ознайомлення читача зі статтею, після якого він вирішить, чи скачувати статтю з сайту, чи читати її повністю. Тому анотація має коротко відображувати зміст статті та містити такі дані: яка проблема досліджувалась, які протиріччя або невирішені питання виявлені, якою була ціль дослідження, якими були задачі дослідження (якщо вони були визначені окремо), якими були матеріали та методи дослідження, які результати отримані, як вони розцінені автором (авторами), які висновки та перспективи подальших досліджень. Анотація не має містити нових даних, які відсутні у статті. Анотація є рефератом статті, але вона не має містити однакових речень з текстом статті. В анотації не має містити посилань на літературні джерела. Якщо необхідно використовувати аббревіатури, вони мають бути розшифровані при першому згадуванні. Якщо стаття написана українською мовою, а аббревіатура англійською, така аббревіатура має бути розшифрована англійською мовою, а розшифровка має бути додатково перекладена українською мовою.

- «Вступ», "Introduction" (опис проблеми, яка вирішується у статті; аналіз літературних джерел; виявлені протиріччя).

- «Мета» (і завдання) дослідження, The "Purpose" or "Aim" (& tasks) of the research (мають бути логічним продовженням «Вступу» та пропонувати шлях вирішення проблеми або усунення протиріччя). Розділ може містити гіпотезу дослідження). Мета може бути деталізована за допомогою завдань дослідження, якщо автори вважають таку деталізацію необхідною. Розділ не має містити аббревіатур та посилань на літературні джерела.
- «Матеріали і методи» дослідження, "Materials & Methods" (має бути чітко описана система дослідження та шляхи отримання результатів). Відповідно до принципів доказової медицини, матеріали і методи мають бути описані так, щоб будь-який інший дослідник, відтворивши умови дослідження, експерименту, зміг отримав такий саме результат. Обладнання та програмне забезпечення, використане під час дослідження, має містити назву, модель, версію та країну походження. Якщо дані дослідження були оброблені статистично, у цьому розділі має бути зазначено, які методи та програмне забезпечення (назва, версія, країна походження) були використані, до скількох знаків після коми було проведене округлення результатів. Рекомендовано використання однакової кількості символів після коми для відображення аналогічних даних (наприклад, «12,3 %; 20,0 %»). Розділ може містити або опис методів з критеріями оцінки результатів, або інтерактивне посилання на джерело, в якому читачі можуть знайти такий опис. Допускається посилання на будь-який (але не російський та не білоруський) підручник, посібник, методичку, енциклопедію, монографію, статтю, веб-сайт. Якщо таке джерело має розмір більше 20 сторінок, потрібно указати сторінку. Всі аббревіатури мають бути розшифровані за першого згадування, навіть якщо вони вже були розшифровані в Анотації.
- «Результати» дослідження, "Results". Розділ має описати емпіричні дані, отримані авторами під час дослідження. Результати дослідження можуть бути подані за допомогою таблиць, діаграм, фотографій, схем, і обов'язково містити текстові пояснення.
- «Обговорення результатів», "Discussion". Два останні пункти можуть бути поєднані під назвою «Результати та їх обговорення» ("Results & Discussion"). Під час обговорення результатів має бути описано, у чому отриманий результат схожий або відрізняється від інших аналогічних досліджень, чому.
- «Висновки», "Conclusions" (мають пояснити, чи отримані очікувані результати, чи вирішена проблема, чи усунути протиріччя, що були виявлені під час аналізу літературних джерел, чи перевірена гіпотеза дослідження). Висновки не мають містити аббревіатур та посилань на літературні джерела. Висновки не мають бути простим повтором результатів. Необхідно мінімізувати кількість цифрових та статистичних даних у висновках, показувати лише основні дані. Висновки не можуть містити нових даних, які раніше не описані у статті. Вони мають лише підсумовувати, узагальнювати результат.
- «Перспективність дослідження», "Prospects of the Research" (розділ не є обов'язковим). У розділі можуть бути описані можливі або вже заплановані дослідження, що продовжать дане дослідження, як можна застосувати отримані результати.
- «Конфлікт інтересів», "Conflict of interest" (його відсутність для статей журналів також зазначається у обов'язковому порядку таким чином: «Конфлікт інтересів відсутній», "Conflict of interest absent"). В журналі ІС питання про конфлікт інтересів включено у перелік інших декларацій (DECLARATIONS), серед яких всі декларації є обов'язковими у такому вигляді: Заява про етику (Statement of Ethics) – чи мають автори етичні конфлікти, які слід розкрити; Згода на публікацію (Consent for publication) – чи дали її всі автори; Заява про розкриття інформації (Disclosure statement) – чи мають автори потенційний конфлікт інтересів, який слід розкрити; Джерела фінансування (Funding sources) – чи є зовнішні джерела; Прозорість даних (Data Transparency) – чи можна отримати дані щодо дослідження у авторів або в редакції.
- «Фінансування дослідження та подяки» за допомогу у проведенні дослідження, Research Funding & Acknowledgments для журналів ЕКМ та МСЗ описують тільки якщо є, що повідомити. Тут можна зазначити дані про державну або міжнародну реєстрацію теми дослідження (наприклад, на <https://clinicaltrials.gov/> або на <https://nddkr.ukrintei.ua/>).
- «Література» (для журналів ЕКМ та МСЗ; для статей українською мовою) містить список бібліографічних описів джерел мовою оригіналу.
- "References" (для статей українською та англійською мовами) містить список бібліографічних описів джерел з оригінальними англійськими, а також з перекладеними (та за необхідністю транслітерованими) англійською назвами кирилических джерел. Якщо у першому списку («Література») всі джерела англійські, то другий список ("References") не потрібний.
- «Відомості про автора(ів)», "Information about the author(s)". Містить відомості про кожного автора українською та англійською мовами – прізвище, ім'я та по батькові (англійською мовою по батькові можна не писати, але інформація про всіх авторів має бути за можливості однотипною: або всі автори тільки з ім'ям англійською, або всі автори з ім'ям та по батькові англійською); науковий ступінь, наукове звання, посада; установа, до якої належить автор та/або в якій він проводить свою частину дослідження (університет, інститут, академія, лікарня, місто, країна); підрозділ установи (кафедра, відділ тощо); E-mail (обов'язково), ORCID (за наявності); поштова адреса (університету, установи або домашня, написана за схемою: країна, поштовий індекс, місто, вулиця, будинок, квартира/кімната); контактні телефони (потрібні для спілкування редакції з авторами, не публікуються). У відомостях про авторів має бути чітко зазначено, хто з авторів є відповідальним (corresponding author) за спілкування з редакцією від імені всіх авторів (якщо авторів два і більше). Бажано зазначити одну (головну) роль кожного з авторів у дослідженні і в написанні статті: 1) автор; або 2) керівник установи, у якій виконано дослідження; або 3) науковий керівник іншого автора; або 4) перекладач. Якщо ці ролі не вказані, всі автори вважаються просто авторами.



9. Оглядова стаття, лекція, клінічний випадок та коротке повідомлення складаються за схемою:
- Розділ, до якого подається рукопис (обирається зі списку на сайтах журналів, на сторінці подання).
  - УДК (не потрібний для журналу ІС).
  - Назва статті, вимоги до якої аналогічні вимогам в оригінальних статтях.
  - Автори (прізвища, ініціали).
  - Установа (університет, інститут, академія, лікарня, місто, країна) – назва без абрєвіатур та скорочень.
  - Анотація та ключові слова двома мовами, вимоги до яких аналогічні вимогам в оригінальних статтях. Для лекцій слід зазначити клінічну або теоретичну спеціальність та цільову аудиторію (профіль навчання та освітній рівень слухачів).
  - Основний текст за довільною структурою. Може містити мету, рисунки (діаграми, ін.), схеми, фотографії, таблиці.
  - Висновки.
  - Конфлікт інтересів (його відсутність також зазначається у обов'язковому порядку). Додаткові обов'язкові декларації для статей журналу ІС описані у вимогах до оригінальних статей.
  - Фінансування дослідження та подяки за допомогу у проведенні дослідження (якщо є, що повідомити).
  - Список літератури мовою оригіналу.
  - Список літератури з транслітерованими та перекладеними на англійську назвами кирилических джерел.
  - Інформація про авторів, вимоги до якої аналогічні вимогам в оригінальних статтях.

10. Рецензія має довільну структуру.

11. Список літератури оформлюється у стилі Ванкувер. Джерела нумеруються у порядку згадування в тексті. Список має містити не менше 7 джерел для оригінальних статей та лекцій, не менше 15 джерел – для оглядових статей. Посилання на літературні джерела у тексті статті надаються у квадратних дужках. Наприклад: [1; 4, с. 25; 7–9]. Сторінки мають бути вказані, якщо джерело має більше 20 сторінок.

Правила оформлення списку джерел у стилі Ванкувер:

Наприклад, стаття написана українською мовою, у списку літератури є джерела українською та англійською мовами. Списки літератури має бути два: 1) Література (джерела мовою оригіналу); 2) References (джерела англійською мовою, транслітеровані або перекладені).

## Література

1. *Стаття українською*: Автор АА, Автор ББ. Назва статті українською. Назва журналу українською. Рік;Том(№):с-с. URL або DOI, PMID (якщо стаття є на PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

*Якщо авторів до 7 – вони мають бути вказані всі. Якщо авторів 8 та більше – вказують перших 6, потім пишуть «та ін.» або "et al.".*

*Всі частини бібліографічного описання джерела мають бути однією мовою: або все українською, або все англійською. Для україномовних журналів, які мають лише англійську назву, після оригінальної мови журналу пишуть переклад українською. Наприклад: Art of Medicine [Мистецтво медицини]; Neuronews [Нейроновини].*

*Написання DOI має бути однаковим у всіх джерелах. Або <https://doi.org/10.35339/msz>, або DOI: 10.35339/msz. Написання PMID має бути цифровим: "PMID: 12345678".*

2. *Стаття (та будь-яке інше джерело) російською: весь бібліографічний опис має бути перекладений українською або англійською, наприкінці у квадратних дужках має бути зазначено [російською] або [in russian], при чому слово «російською» на всіх мовах має бути написано з маленької літери.*

3. *Стаття англійською*: Yuce M, Filiztekin E, Ozkaya KG. COVID-19 diagnosis – A review of current methods. Biosens Bioelectron. 2021;172:112752. DOI: 10.1016/j.bios.2020.112752. PMID: 33126180.

*В статтях з PubMed, наприклад в [Yuce M, Filiztekin E, Ozkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. Biosens Bioelectron. 2021 Jan 15;172:112752. doi: 10.1016/j.bios.2020.112752. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33126180; PMCID: PMC7584564.] мають бути скорочені: повні дати публікації – до року публікації; Epub, PMCID не потрібні; літери у прізвищах, яких немає в англійській мові, мають бути замінені на аналогічні англійські: наприклад, й → и; Ö → O.*

*Для скорочення англійських назв журналів рекомендовано використовувати:*

- англійських - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> (NLM Catalog);

- україномовних - [https://lib.zsmu.edu.ua/upload/intext/dstu\\_3582\\_2013.pdf](https://lib.zsmu.edu.ua/upload/intext/dstu_3582_2013.pdf) (ДСТУ 3582:2013).

Watson J, Crick F. Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid. Nature. 1953;171:964-7. DOI: 10.1038/171964b0.

*Подвоєні сторінки в інтервалі сторінок скорочуються. Наприклад, замість «964-967» пишуть «964-7».*

4. *Книга за авторством:* Лісовий ВМ, Ольховська ЛП, Капустник ВА. Основи медсестринства: підручник. Видання 3-є, перероблене і доповнене. Київ: ВСВ «Медицина»; 2018. 912 с. Доступно на: <https://is.gd/ssaAtO>

5. *Книга за редакцією:* O'Campo P, Dunn JR, eds. Rethinking social epidemiology: towards a science of change. Dordrecht: Springer; 2012. 348 p. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-94-007-2138-8>

*Зверніть увагу: після повних інтерактивних посилань (з <https://>) крапка не ставиться.*

6. *Частина книги:* Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 29, Endometriosis; p. 1103-33.

7. *Дисертація закордонна:* O'Brien KA. The philosophical and empirical intersections of Chinese medicine and western medicine [dissertation]. Melbourne, AU; Monash University; 2006. 439 p.

8. *Дисертація українська:* Лобас МВ. Медико-соціальне обґрунтування оптимізованої функціонально-організаційної моделі медичної допомоги сільському населенню України. [Дис канд мед н, спец. 14.02.03 – Соціальна медицина]. Київ: Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України; 2018. Харків: Харківський національний медичний університет, 2019. 278 с. Доступно на: [http://files.knmu.edu.ua:8181/upload/redakt/dys/lobas\\_dys.docx](http://files.knmu.edu.ua:8181/upload/redakt/dys/lobas_dys.docx)

*Зверніть увагу: можуть бути вказані місце виконання дисертації та місце її захисту.*

9. *Автореферат української дисертації:* Годованець ОІ. Оптимізація принципів діагностики, лікування та профілактики стоматологічних захворювань у дітей із супутньою патологією щитоподібної залози. [Автореф дис док мед н, спец. 14.01.22 – Стоматологія]. Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет, 2016. 30 p. Доступно на: <https://is.gd/jzSbej>

10. *Тези конференції:* Grassby AJ. Health care in the multi-cultural society. In: Walpole R, ed. Rural Health. Proceedings of the Rural Health Conference of the Royal Australian College of General Practitioners; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practitioners; 1979. P. 49-50.

11. *Тези конференції електронні:* Murphy KA. Safe at heart: an empowerment approach to relationship abuse prevention. In: Connecting Research and Practice in Relationships [Internet]; 7–8 Nov 2009; QUT Kelvin Grove Campus, AU. Melbourne (AU): Australian Psychological Society; 2009 [accessed 18 Dec 2012]; p. 28-34. Available at: <http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA>

*Зверніть увагу: назва місяця у даті починається з великою літери, пишуться перші три літери. В інтервалі сторінок використовують дефіс «-», а не тире «—». Всі інші цифрові інтервали статті містять «-».*

12. *Веб-сайт українською:* Лікарям про цукровий діабет. [Інтернет]. Центр громадського здоров'я МОЗ України. [Створено 07 Чер 2022; доступ отримано 31 Бер 2023]. Доступно на: <https://diabetes-site.phc.org.ua/likariam/>

13. *Веб-сайт англійською:* Information for Diabetes Professionals [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Department of Health & Human Services. [Last reviewed 30 Sep 2022; accessed 31 Mar 2023]. Available at: <https://www.cdc.gov/diabetes/professional-info/index.html>

*Зверніть увагу: описання дати англійських джерел «місяць дата, рік» має бути змінено на «дата місяць рік».*

14. *Друковані урядові та технічні звіти:* Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report No.: 4.

15. *Електронні урядові та технічні звіти:* Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan EA. Australia's mothers and babies 2010 [Internet]. Canberra (AU): AIHW; 2012 [cited 2012 Dec 18]. 132 p. Cat. No.: PER 57. Available at: <http://aihw.gov.au/publicationdetail/?id=60129542376>

16. *Патент закордонний:* Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1.

17. *Патент України:* Плакіда ОЛ, Юшковська ОГ, винахідники. Патент України на винахід № 123412 «Спосіб оцінки рівня фізичної працездатності людини». Одеський національний медичний університет, власник. Діяв з 31 бер 2021, дію припинено. Укрпатент, Бюл. № 13. Доступно на: <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1585813> Архівовано на: <https://kurort.gov.ua/patenty/patenty-za-2021>



18. Закон України № 2801-ХІІ від 19.11.1992 «Основи законодавства України про охорону здоров'я». Оприлюднений у Відомостях Верховної Ради України (1993, № 4, ст. 19), чинний станом на 30.09.2023, із змінами і доповненнями від 19.11.1992–16.12.2021. Верховна рада України. Законодавство України (офіційний сайт). Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>

## References

1. *Стаття українською*: Author AA, Author BB. Title of the article transliterated in Latin [title of the article translated into English]. The name of the journal transliterated in Latin [title of the article translated into English]. Year; Volume(No.):p-p. URL or DOI. PMID. [In Ukrainian].

2. *Стаття англійською з інтервалом сторінок*: Watson J, Crick F. Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid. Nature. 1953;171:964-7. DOI: 10.1038/171964b0. PMID: 13063483.

3. *Стаття англійською з номером*: Yuce M, Filiztekin E, Ozkaya KG. COVID-19 diagnosis – A review of current methods. Biosens Bioelectron. 2021;172:112752. DOI: 10.1016/j.bios.2020.112752. PMID: 33126180. (*Довге тире у назві «—» замінено на звичайне тире «-»*).

4. Sinel'nikov RD, Sinel'nikov YaR, Sinel'nikov AYa. Atlas anatomii cheloveka [Atlas of human anatomy]. V 4-kh tomakh [In 4 volumes]. Tom 1-y [Volume 1<sup>st</sup>]. Ucheniye o kostyakh, soyedinenii kostey i myshtsakh [The doctrine of bones, the connection of bones and muscles]. 7-ye izd [7th ed]. [moscow]: Novaya volna [New wave]; 2014. 348 p. (*Назва москви написано з маленької літери, транслітерація виконана з російською на англійську*).

**Якщо у періоджерелі є назва англійською мовою, слід уникнути транслітерації та використати авторське написання бібліографічного посилання англійською мовою.** Більшість статей у наукових журналах мають назву статті та прізвища авторів англійською мовою. Назву журналу англійською мовою слід шукати на офіційному сайті журналу.

5. *Книга за редакцією*: O'Campo P, Dunn JR, ed. Rethinking social epidemiology: towards a science of change. Dordrecht: Springer; 2012. 348 p. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-94-007-2138-8>

6. *Глава книги (всі глави написані двома авторами)*: Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 29, Endometriosis; p. 1103-33.

7. *Дисертація закордонна*: O'Brien KA. The philosophical and empirical intersections of Chinese medicine and western medicine [dissertation]. Melbourne, AU: Monash University; 2006. 439 p.

8. *Дисертація українська*: Lobas MV. Medical and social justification for optimized functional-and-organizational model of medical care for the rural population of Ukraine. [Cand Med Sc diss, spec. 14.02.03 – Social Medicine]. Kyiv: Ukrainian Institute for Strategic Studies of the Ministry of Health of Ukraine; 2018. Kharkiv: Kharkiv National Medical University; 2019. 278 p. Available at: [http://files.knmu.edu.ua:8181/upload/redakt/dys/lobas\\_dys.docx](http://files.knmu.edu.ua:8181/upload/redakt/dys/lobas_dys.docx) [in Ukrainian].

9. *Автореферат української дисертації*: Godovanec OI. Optimization of the principles of diagnosis, treatment and prevention of dental diseases in children with concomitant pathology of the thyroid gland. [Doc Med Sc diss abstr, spec. 14.01.22 – Dentistry]. Ivano-Frankivsk: Ivano-Frankivsk National Medical University, 2016. 30 p. Available at: <https://is.gd/jzSbej> [In Ukrainian].

Джерела 10–16 аналогічні попередньому списку.

17. *Патент українською*: Plakida OL, Yushkovska OH, vynakhidnyky [inventors]. Patent Ukrainy na vynakhid No.123412 "Sposib otsinky rivnia fizychnoi pratsездatnosti liudyny" [Patent of Ukraine for the invention No.123412 "Method of assessing the level of physical working capacity of a person"]. Odessa National Medical University, owner. Started to act on 31 Mar 2021, validity is terminated. Ukrpatent, Bull. No.13. Available at: <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1585813> Archived at: <https://kurort.gov.ua/patenty/patenty-za-2021> [in Ukrainian].

18. *Закон України*: Law of Ukraine No.2801-XII on 19 Nov 1992 "Fundamentals of the legislation of Ukraine on health care". Published in Bulletin of the Verkhovna Rada of Ukraine (1993, No.4, art. 19), in force, amended and supplemented on 19 Nov 1992–16 Dec 2021. Verkhovna Rada of Ukraine. Legislation of Ukraine (official site). Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12> [in Ukrainian].

Написання авторів у тексті статті, таблицях:

1 автор українською Іванов І.І. (2020) [1]

1 автор англійською Smith N.D. (2020) [1]

2 автори українською Іванов І.І. та Петров П.П. (2020) [1]

2 автори англійською Smith N.D. & Brown T.L. (2020) [1]

більше 2-х авторів українською Іванов І.І. та ін. (2020) [1]

більше 2-х авторів англійською Smith N.D. et al. (2020) [1]

12. З 24.02.2022 заборонено використання інтерактивних посилань на літературні джерела, розміщені на сайтах росії та білорусі. Назви літературних джерел російською мовою мають бути перекладені на українську або англійську. Назви міст колишнього СРСР перед назвами видавництва замінюються на «СРСР» або "USSR".

13. Якщо стаття цитується з PubMed (стиль/format NLM), просимо виключити з бібліографічного опису Epub та PMID, залишивши тільки DOI та PMID. Також дата публікації джерела має містити лише рік, без дати та місяця.

14. Мінімум 50 % посилань повинні бути на літературні джерела, опубліковані протягом останніх 10 років. Самцитовання не повинно перевищувати 10 % списку джерел. Цитування тез конференційне не має перевищувати 30 % списку джерел. Посилання на Транслітерація з української мови на англійську має бути виконана відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 року № 55 «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Для транслітерації рекомендовано використовувати <http://ukrlit.org/transliteratsiia> або інші аналогічні ресурси. Для скорочення довгих посилань рекомендовано використовувати <https://is.gd/create.php>, <https://bitly.com> або інші аналогічні ресурси. Всі адреси http/https, в яких частина написана кириличними символами, а також адреси, в яких кириличні символи замінені на коди РНР, для англomовного списку джерел мають бути скорочені. Для формування УДК рекомендовано використовувати <https://teacode.com/online/udc>. Якщо не маєте досвіду самостійного складання УДК – зверніться за допомогою до бібліотек.

15. Всі аббревіатури мають бути розшифровані під час першого згадування в анотації, а також знову в тексті статті. Ціль дослідження та висновки, назви таблиць та рисунків не мають містити аббревіатур та скорочень. Таблиці та рисунки мають бути розміщені після їх першого згадування у тексті. Аббревіатури у таблицях мають бути розшифровані у примітках до кожної таблиці. Аббревіатури на рисунках мають бути розшифровані у назві рисунку, легенді рисунку або у примітках до рисунку. Ілюстративний матеріал статті, таблиці мають бути в одному файлі з текстом, мати назви та легенду, послідовну (для кожного виду) нумерацію, яка починається з «1». Роздільна здатність рисунків має бути не менше 300 dpi (точок на дюйм), формати – \*.jpg, \*.png. Якщо діаграма рисунку побудована у редакторів MS Excel, для її редагування редакція може запросити у авторів файл у форматі цього редактора. Над стовпчиками діаграм мають бути написані цифрові значення. На шкалах графіків та діаграм мають бути зазначені одиниці вимірів. Шкали мають бути градуйованими, коли це доцільно на думку редакторів та рецензентів. Редакція може попросити авторів розкрити джерела запозичення елементів ілюстрацій. Для запозичених зображень необхідно отримати письмовий дозвіл власника зображення. Копіювання зображень з інших наукових джерел повністю заборонено. Якщо автори стверджують, що мають всі права на зображення, редакція може вимагати у авторів поставити їх копірайт на зображення. По замовченню тип ліцензії на зображення такий саме, як у статей: Creative Commons Attribution – Noncommercial – Share Alike (CC BY-NC-SA, з зазначенням авторства – некомерційна – зі збереженням умов). Навіть якщо це не зазначено у статті. Відмова від відповідальності: редакція не несе відповідальності за використання авторами чужих зображень. У випадку претензій авторів зображень про неправомірне використання цих зображень у статті редакція скасовує публікацію статті, про що повідомляє у найближчому номері журналу окремою публікацією. Гранки скасованої статті замінюються на сайту журналу на аналогічні перекреслені червоним.

16. Таблиці повинні мати: вертикальну орієнтацію й створюватися за допомогою майстра таблиць (опція «Таблиця» >>> «Вставити таблицю» редактора MS Word), заголовок, номер (якщо таблиць не менше двох). Назви таблиць не мають містити аббревіатур. Всі скорочення та аббревіатури таблиць мають бути розшифровані у примітках. Якщо поряд з цифрами або словами таблиці потрібно поставити позначки \*, ", або інші – вони мають бути однаковими у всіх таблицях статті.

17. Формули створюються за допомогою вбудованого до MS Word редактора; графіки й діаграми – за допомогою MS Excel. Якщо пов'язаний з файлом MS Word графік або діаграма не відкриваються у MS Excel на будь-якому комп'ютері – до MS Word слід додати файл MS Excel для редагування. Формули нумеруються за зразком:

$$E=mc^2 \quad (1)$$

18. Фотографії та інші растрові зображення мають набувати вигляду окремого файлу у форматі \*.jpg із роздільною здатністю не менш 300 dpi. Назви рисунків не мають містити аббревіатур та скорочень.

19. Текст та інші складові статті (цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дозування) мають бути ретельно вивірені авторами. Всі елементи діаграм, графіків та малюнків мають бути згруповані у файлі рукопису. Просимо не використовувати автоматичну нумерацію ані в тексті статті, ані в списках літературних джерел. Просимо використовувати лише дефіс та тире середньої довжини. Інтервали часу, числові інтервали мають містити тире, а не дефіс: «2020–2022 роки», «рН 7,35–7,45». Просимо враховувати різницю у написанні латиницею (англійською) та кирилицею (українською):

Українською		Англійською	
№ 1	з пробілом	No.1	разом
25 %		25%	
7,5	з комою	7.5	з крапкою
0,5		.5 або 0.5	
1520,72		1,520.72	кожні три розряди відокремлюються комою
«текст»		"text"	

Правила відповідають [https://uk.wikipedia.org/wiki/Вікіпедія:Оформлення\\_тексту](https://uk.wikipedia.org/wiki/Вікіпедія:Оформлення_тексту)

20. Усі статті, що надсилаються до редакції, перевіряються на плагіат системою Unicheck, підлягають рецензуванню за подвійної засліпленою процедурою трьома рецензентами та редагуванню. Стаття може бути повернена авторам для доопрацювання або відповідей на питання, що виникли у рецензентів та редакторів. Після внесення всіх правок авторами між Харківським національним медичним університетом (засновником журналів) та автором (авторами) укладається авторська угода, текст якої редакція надсилає відповідальному автору електронною поштою. Угода може підписана за допомогою електронних підписів, або підписана та відсканована з роздільної здатністю не менше 300 dpi. Всі відскановані сторінки угоди потрібно

21. Редакція публікує статті, які пройшли рецензування та редагування, in press (з активованим DOI та без номерів сторінок). Сторінки додаються до статей після завершення роботи над випуском. До завершення роботи над статтею автори можуть повідомити редакцію про неточності у майбутній остаточній публікації. Про завершення роботи над статтею та над всією збіркою автори отримують повідомлення від редакції електронною поштою.

22. Переважний спосіб роботи з редакцією:

1) електронні скриньки журналів

Медицина сьогодні і завтра – [msz.journal@knmu.edu.ua](mailto:msz.journal@knmu.edu.ua)

Експериментальна і клінічна медицина – [ekm.journal@knmu.edu.ua](mailto:ekm.journal@knmu.edu.ua)

Inter Collegas – [as.shevchenko@knmu.edu.ua](mailto:as.shevchenko@knmu.edu.ua)

2) телефон, Viber та Telegram +38 063 069 9000 координатора редакції Шевченка Олександра Сергійовича.

Якщо номер не відповідає – Вам передзвонять протягом цього або наступного робочого дня.

Інші поштові скриньки та телефони не використовуються.

За зміною контактної інформації слідкуйте на сайтах журналів:

<https://msz.knmu.edu.ua/about/contact>

<https://ecm.knmu.edu.ua/about/contact>

<https://inter.knmu.edu.ua/about/contact>

та в останніх версія вимог до статей (останні сторінки останніх завершених номерів журналів, сторінки подання).

23. Подача статей до редакції супроводжується згодою всіх авторів на обробку їх персональних даних відповідно до закону України «Про захист персональних даних»: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2297-17>

24. Подання статті до редакції автоматично означає згоду авторів на виконання цих правил, а також зобов'язує автора самостійно відслідковувати їх зміни. Ознаками недоброчесності автора (авторів) редакція вважає замовчування конфлікту інтересів, пов'язаного з публікацією, високий відсоток плагіату (більше 20 %), надмірну публікацію (якщо стаття вже була раніше опублікованою або подана для публікації одночасно в інші редакції), маніпулювання даними. Редакція враховує рекомендації рецензентів, але самостійно приймає рішення щодо публікації або відхилення статті. Редакція залишає за собою право не пояснювати авторам причини відхилення статей. У взаємовідносинах авторів, редакції та рецензентів редакція орієнтується на етичні правила COPE (Committee on Publication Ethics) <https://publicationethics.org/> Зі свідомо та хронічно недоброчесними авторами редакція припиняє співпрацю.

25. На прохання авторів їм безкоштовно може бути надана електронна редакційна довідка щодо прийняття статті редакцією до розгляду та запланованого друку у конкретному номері журналу.

26. Перед публікацією статті має бути зроблена оплата, якщо вона передбачена редакцією. Реквізити для оплати повідомляє редакція. Квитанція про оплату (у вигляді скан-копії або pdf-файлу) має містити інформацію про дату та час оплати, номер платіжного документа, банки (назви, МФО) та номери рахунків платника та отримувача. Квитанція не може бути замінена скріншотом повідомлення про успішність проведеної оплати. Квитанція формується, коли статус платежу «проведений», «завершений», але не «очікує обробки».

28. Правила оформлення статей іноді змінюються. Якщо автори оформили рукопис відповідно до існуючих правил, але ці правила змінилися до публікації статті, редакція буде намагатися внести необхідні правки до рукопису самостійно і надати автору для критики або схвалення. У разі незгоди автора з основними діючими вимогами редакції щодо оформлення статті відповідно до поточного стандарту журналу редакція відхиляє статтю.

29. Якщо редакція скасувала статтю вже після її публікації у зв'язку з виявленими фактами недоброчесності, грубими порушеннями публікаційної етики або авторських прав на зображення, оплата за публікацію не повертається, співробітництво з автором припиняється.

#### **Декларація відкритого доступу та умови використання контенту**

Журнали ХНМУ є журналами відкритого доступу: всі статті публікуються у відкритому доступі, без періоду ембарго, на умовах ліцензії Creative Commons Attribution – Noncommercial – Share Alike (CC BY-NC-SA, з зазначенням авторства – некомерційна – зі збереженням умов); контент доступний всім читачам без реєстрації з моменту його публікації. Електронні копії архіву журналів розміщені у репозиторіях ХНМУ та Національної бібліотеки ім. В.І. Вернадського.

Версія правил 31.12.2023