

ISSN 2521-1455

ISSN 2523-4250

Art of Medicine

The background of the cover features a teal color with faint, light green hexagonal patterns. On the right side, there is a photograph of a doctor wearing a white lab coat, with a stethoscope around their neck. A hand is shown holding the stethoscope's tubing. The title 'Art of Medicine' is written in a large, blue, cursive font with a white outline, positioned diagonally across the center.

№ 4(32) жовтень-грудень, 2024

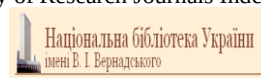
Міністерство охорони здоров'я України
Івано-Франківський національний медичний університетЗасновник та видавець:
Івано-Франківський національний
медичний університетСвідцтво про державну
реєстрацію друкованого
засобу масової інформації
серія KB № 22689-12589P
від 24.03.2017 р.R30-02985 R40-02979
Виходить чотири рази на рікРекомендовано Вченою радою
Івано-Франківського національного
медичного університету
МОЗ України
Протокол № 6 від 30.05.2017 р.Журнал включений до Переліку
наукових фахових видань України, в
яких можуть публікуватися
результати дисертаційних робіт
за спеціальностями:
221- Стоматологія, 222-Медицина,
227-Фізична терапія, ерготерапія,
228-Педіатрія
(Наказ МОН України № 1301
від 15.10.2019 року),
226- Фармація та промислова фармація
(Наказ МОН України № 1309
від 25.10.2023 року).Адреса редакції:
Україна, 76018
м. Івано-Франківськ,
вул. Галицька 2,
Івано-Франківський національний
медичний університетТелефон: (0342) 53-32-95;
(0342) 53-79-84.
Факс: (03422) 2-42-95
www.art-of-medicine.ifnmu.edu.ua
E-mail: artmedifdmu@gmail.com
artofmedicine@ifnmu.edu.uaРозповсюджується в Україні
та закордоном.

Мови публікації: українська, англійська

“Art of Medicine”

Науково-практичний журнал № 4 (32) жовтень - грудень, 2024 року

Категорія Б

Журнал внесений до міжнародних наукометричних баз даних:
Google Scholar, "Scientific Periodicals of Ukraine" the Vernadsky National Library of
Ukraine, Academic Resource Index – ResearchBib, Directory of open access scholarly
resources (ROAD), Directory of Research Journals Indexing (DRJI), EuroPub, CrossrefШеф-редактор: Яцишин Р.І.
Науковий редактор: Бакалюк І.П.

Головний редактор: Стецьків А.О.

Редакційна колегія:Андрійчук О.Я., Дудник В.М., Ерстенюк Г.М.,
Кошовий О.М, Ожоган З.Р., Федоров С.В.**Редакційна рада:**Александрук О.Д. (Івано-Франківськ)
Антонів Р.Р. (Івано-Франківськ)
Бакалюк Т.Г. (Тернопіль)
Біда В.І. (Київ)
Бобрикович О.С. (Івано-Франківськ)
Болдіжар П.О. (Ужгород)
Борисенко В.Б. (Харків)
Василіук Н.В. (Івано-Франківськ)
Василіук С.М. (Івано-Франківськ)
Вітовський Р.М. (Київ)
Геник Н.І. (Івано-Франківськ)
Георгіянц В.А. (Харків)
Георгіянц М. А. (Харків)
Годлевська Н.А. (Вінниця)
Голод Н.Р. (Івано-Франківськ)
Голотюк В.В. (Івано-Франківськ)
Грицик А.Р. (Івано-Франківськ)
Гудзь Н.І. (Львів)
Денисенко О.І. (Чернівці)
Дідушко О.М. (Івано-Франківськ)
Дяків І.В. (Івано-Франківськ)
Жураківська О.Я. (Івано-Франківськ)
Кіндратів Е.О. (Івано-Франківськ)
Ілашук Т.О. (Чернівці)
Ільїна Т.В. (Івано-Франківськ)
Ковалишин Т.М. (Івано-Франківськ)
Козань Н.М. (Івано-Франківськ)
Колісник С.В. (Харків)
Колоскова О.К. (Чернівці)
Король Д.М. (Полтава)
Кочерга З.Р. (Івано-Франківськ)
Крижанівська А.Є. (Івано-Франківськ)
Кузенко О.Й. (Івано-Франківськ)
Купновицька-Сабадош М.Ю.
(Івано-Франківськ)
Куцик Р.В. (Івано-Франківськ)
Кухтенко О.С. (Харків)
Лембрик І.С. (Івано-Франківськ)Лісецька І.О. (Івано-Франківськ)
Лутковський Р.А. (Вінниця)
Максим'юк В.В. (Чернівці)
Махлинець Н.П. (Івано-Франківськ)
Мельник І.В. (Івано-Франківськ)
Мельник Д.О. (Івано-Франківськ)
Мельничук Г.М. (Івано-Франківськ)
Нестерук Р.В. (Івано-Франківськ)
Нестерчук Н.Є. (Рівне)
Олексюк Л.І. (Івано-Франківськ)
Остафійчук С.О. (Івано-Франківськ)
Палійчук І.В. (Івано-Франківськ)
Попович В.І. (Івано-Франківськ)
Притула В.П. (Київ)
Пустойт М.М. (Івано-Франківськ)
Пюрк В.П. (Івано-Франківськ)
Рожко М.М. (Івано-Франківськ)
Сабадош Р.В. (Івано-Франківськ)
Саволук С.І. (Київ)
Сас І.А. (Івано-Франківськ)
Сенцій В.М. (Івано-Франківськ)
Середюк Н.М. (Івано-Франківськ)
Струк О.А. (Івано-Франківськ)
Трутяк Р.І. (Львів)
Чупахіна С.В. (Івано-Франківськ)
Юрчишин О.І. (Івано-Франківськ)
Шипіцина О.В. (Вінниця)
Якубовська І.О. (Івано-Франківськ)
Ain Raal (Естонія)
Katarzhyna Walicka-Cupryś (Польща)
Leroy Joel (В'єтнам)
Maria Teresa Mingo-Gomez (Іспанія)
Melnitchouk Nelya (Бостон, США)
Sandra Jimenez Del Barrio (Іспанія)
Tomasz Kulpok-Bagiński (Польща)
Viliam Donic (Словаччина)
Marino Marco Vito (Італія)

Секретар інформаційної служби: Косташук Т.З.

Коректори з мов:
Комп'ютерна верстка та дизайн:
Художній редактор:Жмендак Н.В., Гончарук О.В.
Пачків М.А., Деніна Р.В.
Чурпій І.І.

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

This work is licensed under a Creative Commons
Attribution 4.0 International License

The Ministry of Health Care of Ukraine
Ivano-Frankivsk National Medical University**“Art of Medicine”**

scientific and practical journal

№ 4 (32) October - December, 2024**Category B****The journal is listed in international scientometric data bases:****Founder and publisher:**
Ivano-Frankivsk National
Medical University**Certificate of state registration**
KB № 22689-12589P
of 24.03.2017

R30-02985 R40-02979

Approved for publication by the
Scientific Council of
Ivano-Frankivsk National
Medical University
the Protocol № 6 from 30.05.2017The Journal is on the List of
Specialized Editions in which the
main results of scientific research
are allowed to be published.

The main specialties are:

221- Dentistry,

222 – Medicine,

227 – Physical therapy,

ergotherapy,

228 – Pediatrics

(The Order of Ministry of Education
and Science of Ukraine of 15.10.2019
№1301)226 - Pharmacy, Industrial Pharmacy
(The Order of Ministry of Education
and Science of Ukraine of 25.10.2023
№1309)**Editorial Office Address:**
Ivano-Frankivsk National Medical
University
Halytska Street, 2
Ivano-Frankivsk
76018 Ukraine

Tel: (0342) 53-32-95;

(0342) 53-79-84.

Fax: (03422) 2-42-95

www.art-of-medicine.ifnmu.edu.ua

E-mail: artmedifdmu@gmail.com

artofmedicine@ifnmu.edu.ua

Editorial Director: R.I.Yatsyshyn **Managing Editor:** A.O. Stetskiy
Science Editor: I.P. Vakaliuk**Editorial Board:**O.Ya. Andriichuk, V. M.Dudnyk, G.M. Ersteniuk,
O.M. Koshovyi, Z.R. Ozhohan, S.V. Fedorov**Associate Editors:**

O.D. Aleksandrak (Ivano-Frankivsk)

R.R. Antoniv (Ivano-Frankivsk)

T.G. Bakaliuk (Ternopil)

V.I. Bida (Kyiv)

V.B. Borisenko (Kharkiv)

P.O. Boldizhar (Uzhhorod)

O.S. Bobrykovych (Ivano-Frankivsk)

O.I. Denysenko (Chernivtsi)

I.V. Diakiv (Ivano-Frankivsk)

O.M. Didushko (Ivano-Frankivsk)

N.V. Vasyliuk (Ivano-Frankivsk)

S.M. Vasyliuk (Ivano-Frankivsk)

R.M. Vitovskii (Kyiv)

V.A. Georgiyants (Kharkiv)

M.A. Georgiyants (Kharkiv)

N.I. Henyk (Ivano-Frankivsk)

N.A. Godlevskaya (Vinnitsya)

N.R. Golod (Ivano-Frankivsk)

V.V. Holotyuk (Ivano-Frankivsk)

N.I. Hudz (Lviv)

A.R. Hrytsyk (Ivano-Frankivsk)

O.Ya. Zhurakivska (Ivano-Frankivsk)

E.O. Kindrativ (Ivano-Frankivsk)

T.O. Ilashchuk (Chernivtsi)

T.V. Ilina (Ivano-Frankivsk)

T.M. Kovalyshyn (Ivano-Frankivsk)

N.M. Kozan (Ivano-Frankivsk)

Z.R. Kocherha (Ivano-Frankivsk)

D.M. Korol (Poltava)

O.K. Koloskova (Chernivtsi)

S.V. Kolisnyk (Kharkiv)

A.Ye. Kryzhaniyska (Ivano-Frankivsk)

M.Yu. Kupnovytska-Sabadosh
(Ivano-Frankivsk)

R.V. Kutsyk (Ivano-Frankivsk)

O.Y. Kuzenko (Ivano-Frankivsk)

O.S. Kukhtenko (Kharkiv)

I.S. Lembryk (Ivano-Frankivsk)

I.O. Lisetska (Ivano-Frankivsk)

R.A. Lutkovskiy (Vinnitsya)

V.V. Maksymyuk (Chernivtsi)

N.P. Makhlynets (Ivano-Frankivsk)

I.V. Melnyk (Ivano-Frankivsk)

D.O. Melnyk (Ivano-Frankivsk)

H.M. Melnychuk (Ivano-Frankivsk)

N.E. Nesterchuk (Rivne)

R.V. Nesterak (Ivano-Frankivsk)

I.V. Paliichuk (Ivano-Frankivsk)

V.P. Pyuryk (Ivano-Frankivsk)

M. M. Pustovoyt (Ivano-Frankivsk)

V.P. Prytula (Kyiv)

V.I. Popovych (Ivano-Frankivsk)

M.M. Rozhko (Ivano-Frankivsk)

S.O. Ostafijchuk (Ivano-Frankivsk)

L.I. Oleksiuk (Ivano-Frankivsk)

S.I. Savoliuk (Kyiv)

R.V. Sabadosh (Ivano-Frankivsk)

I.A. Sas (Ivano-Frankivsk)

N.M. Seredyuk (Ivano-Frankivsk)

V. M. Senchii (Ivano-Frankivsk)

O.A. Struk (Ivano-Frankivsk)

O.V. Shypitsina (Vinnitsya)

R.I. Trutiak (Lviv)

S. V. Chupakhina (Ivano-Frankivsk)

I.O. Yakubovska (Ivano-Frankivsk)

O.I. Yurchyshyn (Ivano-Frankivsk)

Ain Raal (Estonia)

Katarzhyna Walicka-Cuprys (Poland)

Leroy Joel (Vietnam)

Maria Teresa Mingo-Gomez (Spain)

Melnitchouk Nelya (Boston, USA)

Sandra Jimenez Del Barrio (Spain)

Tomasz Kulpok-Bagiński (Poland)

Viliam Donic (Slovakia)

Marino Marco Vito (Italy)

Information System Secretary: T.Z. Kostashchuk

Foreign language Proofreading: N.V. Zhmendak, O.V. Honcharuk

Computer Design and M. A. Pachkiv.

desktop publishing: R.V. Denina

Art Editor: I.I. Churpii

The work of the Editorial Board is focused on the norms and principles of the International Committee of Medical Journal EditorsThis work is licensed under a Creative Commons
Attribution 4.0 International License

**ЗМІСТ
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ****ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО
СТАНУ ЖУВАЛЬНОЇ МУСКУЛАТУРИ ЗА
ДАНИМИ ЕЛЕКТРОМІОГРАФІЇ У
ПАЦІЄНТІВ З БРУКСИЗМОМ ПІД
ВПЛИВОМ РЕАБІЛІТАЦІЙНОГО
ВТРУЧАННЯ**

А.Б. Боднар, Л.М. Шеремета

**ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МУТАЦІЇ
ГЕНА TP53 У ПАЦІЄНТІВ З
МЕТАСТАТИЧНИМ HER2-ПОЗИТИВНИМ
РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ**О.І. Винниченко, Ю.В. Москаленко,
А.П. Денисенко, Р.А. Москаленко**МОРФОМЕТРИЧНА ПЕРЕБУДОВА
ВЕНОЗНИХ СУДИН ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ
БІЛИХ ЩУРІВ-САМЦІВ В УМОВАХ
ІНТОКСИКАЦІЇ ХЛОРИДОМ КОБАЛЬТУ**М.С. Гнатюк, С.Ю. Чолач, Л.В. Татарчук,
Н.Я. Стець, О.Б. Ясіновський**ОЦІНКА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ,
КІНЕЗІОФОБІЇ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У
ПАЦІЄНТІВ З БОЛЬОВОЮ ДИСФУНК-
ЦІЄЮ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЄПНОГО
СУГЛОБА ПІД ВПЛИВОМ ПРОГРАМИ
ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ**

Р.В. Гоголь, Ю.О. Полатайко, Б.В. Грицуляк

**ВИЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ ЕСТРОГЕНО-
ВИХ ТА ПРОГЕСТОРОНОВИХ
РЕЦЕПТОРІВ ЕНДОМЕТРІУ У ЖІНОК З
НЕПЛІДДЯМ ТА ПЕРЕНЕСЕНИМ
ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ**І.С. Головчак, О.Г. Бойчук, В.М. Мацькевич,
І.М. Купчак**SMALL INTESTINAL BACTERIAL
OVERGROWTH IN THE INTESTINE AND
MICROBIOME ALTERATIONS AS A RISK
FACTOR FOR LIPID METABOLISM
DISORDERS IN PATIENTS WITH
NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

Kh. B. Kvit, N.V. Kharchenko

**КЛІНІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ
ВДОСКОНАЛЕНИХ СПОСОБІВ
ВИЗНАЧЕННЯ ТА ФІКСАЦІЇ ОКЛЮЗІЙ-
НИХ СПІВВІДНОШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ
ЧАСТКОВИМИ ДЕФЕКТАМИ ЗУБНИХ
РЯДІВ**

А.Ю. Ковалишин, Т.М. Дмитришин

**CONTENTS
ORIGINAL ARTICLES****CHARACTERISTICS OF THE FUNCTIONAL
STATUS OF MASTICULING MUSCLES
ACCORDING TO ELECTROMYOGRAPHY
DATA IN PATIENTS WITH BRUXISM
UNDER THE INFLUENCE OF
REHABILITATION INTERVENTION**

6 A.B. Bodnar, L.M. Sheremeta

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF TP53
GENE MUTATION IN PATIENTS WITH
METASTATIC HER2-POSITIVE BREAST
CANCER**O.I. Vynnychenko, Y.V. Moskalenko,
A.P. Denysenko, R.A. Moskalenko**12 MORPHOMETRIC CHANGES IN THE
VENOUS VESSELS OF THE HEART
VENTRICLES OF EXPERIMENTAL
ANIMALS AT THE CONDITIONS OF
COBALT CHLORIDE INTOXICATION****20** M.S. Hnatjuk, S.Ju. Cholach, L.V. Tatarchuk,
N.Ja. Stets, O.B. Yasinovskyi**ASSESSMENT OF PSYCHO-EMOTIONAL
STATE, KINESIOPHOBIA AND QUALITY
OF LIFE IN PATIENTS WITH TEMPO-
MANDULAR JOINT DYSFUNCTION UNDER
THE INFLUENCE OF A PHYSICAL
THERAPY PROGRAM****25** R.V. Hohol, Yu.A. Polataiko, B.V. Grytsulyak**DETERMINATION OF THE EXPRESSION
OF ESTROGEN AND PROGESTERONE
RECEPTORS IN THE ENDOMETRIUM IN
WOMEN WITH INFERTILITY AND
POST-COVID SYNDROME****32** I.S. Golovchak, O. H. Boychuk,
V.M. Matskevych, I.M. Kupchak**SMALL INTESTINAL BACTERIAL
OVERGROWTH IN THE INTESTINE AND
MICROBIOME ALTERATIONS AS A RISK
FACTOR FOR LIPID METABOLISM
DISORDERS IN PATIENTS WITH
NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE****38** Kh. B. Kvit, N.V. Kharchenko**CLINICAL JUSTIFICATION OF THE
EFFICIENCY OF USING IMPROVED
METHODS OF DETERMINING AND FIXING
OCCLUSAL RELATIONSHIPS IN PATIENTS
WITH PARTIAL EDENTULOUS****45** A.Y. Kovalyshyn, T.M. Dmytryshyn

**СИРОВАТКОВА КОНЦЕНТРАЦІЯ
ФІБРОНЕКТИНУ ЗА УМОВ КОМОРИДНО-
СТІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

Л.А. Могильницька, Т.П. Онищук, І.Е. Довганюк

54

**THE SERUM LEVEL OF FIBRONECTIN IN
THE CONDITIONS OF THE COMORBITY
OF TYPE 2 DIABETES AND ARTERIAL
HYPERTENSION**L.A. Mogylnytska, T.P. Onyshchuk,
I.E. Dovganyuk**ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ ТА ПРОГНОЗ
ADME ПАРАМЕТРІВ РЯДУ 5- АРИЛІ-
ДЕНЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ РОДАНІНУ
З БЕНЗОТІАЗОЛЬНИМ ФРАГМЕНТОМ У
МОЛЕКУЛАХ**

Л.М. Мосула, В.С. Мосула

60

**VIRTUAL SCREENING AND PREDICTION
OF ADME PERAMETERS OF A SERIES OF
5-ARYLIDENE SUBSTITUTED DERIVA-
TIVES OF RHODANINE WITH BENZOTHAIA-
ZOLE MOIETY IN THE MOLECULES**

L.M. Mosula, V.S. Mosula

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОСДНАННЯ РІЗНИХ
МЕТОДІВ ЕРГОТЕРАПІЇ ПРИ
РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ З
ПЕРЕВАЖНИМ УРАЖЕННЯМ КИСТЕЙ
РУК**В.Г. Мішук, І.К. Чурпій, Н.І. Турчин,
Г.В. Козінчук, С.В. Бакота

66

**THE EFFECTIVENESS OF THE
COMBINATION OF DIFFERENT METHODS
OF ERGOTHERAPY IN RHEUMATOID
ARTHRITIS WITH PREDOMINANT
INFECTION OF THE HANDS**V.G. Mishuk, I.K. Churpiy, N.I. Turchyn,
G.V. Kozinchuk, S.V. Bacota**ЗАСТОСУВАННЯ ТЕРАПЕВТИЧНИХ
ВПРАВ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ АМПЛІТУДИ
РУХІВ У ВОЛЕЙБОЛІСТОК З ТРАВМАМИ
ПЛЕЧОВОГО СУГЛОБУ**

Л.М. Микитин

71

**APPLICATION OF THERAPEUTIC
EXERCISES TO RESTORE THE
AMPLITUDE OF MOVEMENTS IN VOLLEY-
BALL PLAYERS WITH SHOULDER JOINT
INJURIES**

L. M. Mykytin

**ПАХВИННІ ГРИЖІ. СУЧАСНИЙ ПІДХІД
ДО ХІРУРГІЧНОГО МЕНЕДЖМЕНТУ**О.В. Пиптюк, В.І. Пилипчук, А.Є. Богущ,
Д.Д. Жабровець

75

**INGUINAL HERNIAS. MODERN APPROACH
TO SURGICAL MANAGEMENT**O.V. Pyptiuk, V.I. Pylypchuk, A.E. Bogush,
D.D. Zhabrovets**АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ БЕЗРЕЦЕПТУР-
НИХ ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНИХ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ДІТЕЙ**

Г.Ю. Старченко, О.А. Струк, Т.І. Коляджин

80

**ANALYSIS OF THE USE OF NON-RECEP-
TION ANTI-FEVER MEDICINES IN
CHILDREN**

G.Yu. Starchenko, O.A. Struk, T.I. Kolyazhin

**ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ
ВИКОРИСТАННЯ ПРЯМОЇ ТА НЕПРЯМОЇ
РЕСТАВРАЦІЇ У ЧАСІ ПРИ ЛІКУВАННІ
ДЕФЕКТІВ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ
ПІСЛЯ ЕНДОДОНТИЧНОГО ВТРУЧАННЯ**

В.В. Федорюк, М.М. Рожко

94

**STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF THE
USE OF DIRECT AND INDIRECT RESTORA-
TION OVER TIME IN THE TREATMENT OF
DEFECTS OF HARD DENTAL TISSUES
AFTER ENDODONTIC INTERVENTION**

V.V. Fedoriuk, M.M. Rozhko

**REHABILITATION OF WOMEN AFTER
CAESAREAN SECTION AND PREVENTION
OF MUSCLE DIASTASIS IN WOMEN
RECENTLY CONFINED**І.К. Чурпій, М.Н. Аравітська, Ю.С. Куравська,
Л.А. Пилипів, М.В. Зелінська, М.І. Хутсол,
М.А. Пачків

99

**REHABILITATION OF WOMEN AFTER
CAESAREAN SECTION AND
PREVENTION OF MUSCLE DIASTASIS IN
WOMEN RECENTLY CONFINED**I.K. Churpiy, M.H. Aravitska, Yu.S. Kuravska,
L.A. Pylypiv, M.V. Zelinska, M.I. Hutsol,
M.A. Pachkiv**ДЕМОГРАФІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ
ЛОКАЛІЗАЦІЇ ЦЕРЕБРАЛЬНИХ
МІШКОПОДІБНОЇ АНЕВРИЗМИ**Д.В. Щеглов, О.Є. Свиридчук, В.Р. Паньків,
О.В. Слободян

105

**DEMOGRAPHIC AND CLINICAL
IMPLICATIONS OF SACCULAR CEREBRAL
ANEURYSM LOCALIZATION**D.V. Shcheglov, O.Y. Svrydiuk, V.R. Pankiv,
O.V. Slobodyan

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**THE USE OF VARIOUS MATERIALS AND METHODS FOR ASSESSMENT THE STATE OF THE ENDOTHELIUM IN SCIENTIFIC RESEARCH. REVIEW OF THE LITERATURE**

I.M. Gayova, I.V. Tymkiv, M.V. Blyzniuk, V.E. Neyko

РОЛЬ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ В ПІДТРИМЦІ ЗДОРОВ'Я ТА ПІДВИЩЕННІ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ЛІТНІХ ЛЮДЕЙ

I.B. Mezentseva, O.S. Pavlovich, V.D. Yarlykova

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ХІРУРГІЧНОГО ПЛАНУВАННЯ У ДІТЕЙ З ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЮ ЕПІЛЕПСІЄЮ: 18 F-ФДГ ПЕТ/КТ У ПОЄДНАННІ З ІНШИМИ НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНИМИ МЕТОДАМИ

О.Г. Олійніченко

СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ВИДІВ РОДУ ПЕРЕСТРІЧ В МЕДИЦИНІ ТА ФАРМАЦІЇ

Повідомлення 2. Хімічні властивості і фармакологічна активність видів роду Перестріч

В.В. Резнік, А.Р. Грицик

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ**СПОСТЕРЕЖЕННЯ КАРЦИНОМИ МАЛОЇ СЛИННОЇ ЗАЛОЗИ В ПРОЕКЦІЇ ВЕРХІВКИ КОРЕНЯ ЗУБА ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ**

В.П. Пюрик, Г.Б. Проць, Н.П. Махлинець, І.Д. Костишин, Г.А. Гірна

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ**LITERATURE REVIEW****THE USE OF VARIOUS MATERIALS AND METHODS FOR ASSESSMENT THE STATE OF THE ENDOTHELIUM IN SCIENTIFIC RESEARCH. REVIEW OF THE LITERATURE**

111 I.M. Gayova, I.V. Tymkiv, M.V. Blyzniuk, V.E. Neyko

THE ROLE OF PHYSICAL REHABILITATION IN MAINTAINING HEALTH AND IMPROVING THE QUALITY OF LIFE OF THE ELDERLY

117 I.V. Mezentseva, O.S. Pavlovych, V.D. Yarlykova

AN INTEGRATED APPROACH TO SURGICAL PLANNING IN CHILDREN WITH PHARMACORESISTANT EPILEPSY: 18 F-FDG PET/CT IN COMBINATION WITH OTHER NEUROIMAGING METHODS

124 O.H. Oliinichenko

CURRENT STATUS AND PERSPECTIVES OF THE USE OF SPECIES OF THE GENUS MELAMPYRUM IN MEDICINE AND PHARMACY

Message 2. Chemical properties and pharmacological activity of species of the genus

Melampyrum

129 V.V. Reznik, A.R. Grytsyk

CLINICAL CASES**A CASE OF CARCINOMA OF THE MINOR SALIVARY GLAND IN THE PROJECTION OF THE APEX OF THE TOOTH ROOT OF MAXILLA**

135 V.P. Pyuryk, H.B. Prots, N.P. Makhlynets, I.D. Kostyshyn, H.A. Girna

AUTHOR GUIDELINES

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.6

УДК 612.821.1:616–009.5:616.314–001.4

ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЖУВАЛЬНОЇ МУСКУЛАТУРИ ЗА ДАНИМИ ЕЛЕКТРОМІОГРАФІЇ У ПАЦІЄНТІВ З БРУКСИЗМОМ ПІД ВПЛИВОМ РЕАБІЛІТАЦІЙНОГО ВТРУЧАННЯ

А.Б. Боднар, Л.М. Шеремета

*Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника, кафедра терапії, реабілітації та морфології, м. Івано-Франківськ, Україна**ORCID 0009-0002-8365-1572, email: ifrehabplus@gmail.com**ORCID 0000-0002-0334-4226, email: ifrehabplus@gmail.com*

Резюме. Мета. Оцінювання ефективності впливу розробленої програми фізичної терапії за параметрами електроміографічного дослідження жувальних м'язів пацієнтів з бруксизмом.

Матеріал. Контрольну групу склали 32 особи без обтяженого стоматологічного статусу. Групу порівняння склали 31 особа з бруксизмом, який корегували індивідуальними релаксуючими шинами. Основну групу склали 32 особи з бруксизмом, у яких додатково до шин застосували програму фізичної терапії - терапевтичні вправи, масаж, постізометрична релаксація, кінезіологічну тейпування для жувальних м'язів, м'язів обличчя, шиї, шийно-комірцевої зони, спини, плечового поясу, електроміостимуляція жувальних м'язів; сеанси ауторелаксації за Шульцем; навчання пацієнтів. Метою програми було: нормалізація сили та тону м'язів обличчя та шиї; зменшення дискомфорту відчуттів; покращення жувальної функції; зменшення ступеня психоемоційного напруження; покращення якості життя. Ефективність програми оцінювали за результатами електроміографії.

Результати. У пацієнтів з бруксизмом було визначено ознаки двосторонньої підвищеної біоелектричної активності жувальних та скроневих м'язів в спокої та при функціональному навантаженні за їх середньою амплітудою з перевагою активності жувальних м'язів при визначенні індексів симетрії за результатами електроміографії. Програма комплексної фізичної терапії продемонструвала статистично значуще кращий вплив ($p < 0,05$) на досліджувані показники біоелектричної активності жувального та скроневого м'язів порівняно з групою пацієнтів, які проходили реабілітацію із застосуванням пасивної сплінт-терапії, що демонструє її ефективність та підтверджує необхідність застосування спеціалізованого відновлення у пацієнтів з бруксизмом.

Висновки. Засоби фізичної терапії покращують ефективність стоматологічних ортопедичних втручань, отже, їх доцільно застосовувати для зменшення вираженості патологічної високої біоелектричної активності жувальної мускулатури, що є основою покращення функціонування орофасіальної зони у пацієнтів з бруксизмом.

Ключові слова: фізична терапія, реабілітація у стоматології, захворювання щелепно-лицевої ділянки, бруксизм, електроміографія.

Вступ. Частим контингентом у практиці стоматолога-ортодонта є пацієнти зі скаргами на значно виражене стирання твердих тканин зубів та болі у ділянці скронево-нижньощелепних суглобів. Однією з основних причин цього стану може бути бруксизм (грец. *brugmós* – скрегіт зубами) – приступоподібні періодичні тонічні скорочення жувальних м'язів, що супроводжуються стисканням щелеп та скреготанням зубів [1]. Бруксизм діагностується як у дітей, так і у дорослих, переважно у осіб віком від 25 до 50 років, маючи найбільшу вираженість у молодому віці [2]. Виділяють денний бруксизм та бруксизм сну; первинний, не пов'язаний з будь-якими патологічними станами, та вторинний, зумовлений патологічними станами в щелепно-лицьовій ділянці або патологією з боку неврологічного статусу [3]. Вторинний бруксизм може бути пов'язаний з прийомом лікарських засобів, таких як антидепресанти або наркотичні речовини (кокаїн, екстазі), а також з психомоторними розладами (хвороба Паркінсона, депресія, стрес, тривожні стани тощо) [4]. До групи ризику формування вторинного бруксизму відносяться особи, які зловживають алкоголем, тютюнопалінням, міцною кавою [5].

Обґрунтування дослідження. Етіологія бруксизму вивчена недостатньо повно, що зумовлює різні підходи до корекції його ознак. У науковій літературі трапляються суперечливі погляди на природу бруксизму. Проте всі автори зазначають, що при діагностиці необхідний індивідуальний підхід до кожного пацієнта, оскільки бруксизм – поліетіологічне захворювання [6]. Всі форми бруксизму супроводжуються силовими контактами між жувальними поверхнями зубів, що може призвести до їх патологічного стирання, абфракційних дефектів та тріщин емалі зубів. Крім того, оклюзійна травма є однією з основних причин патології періодонту, рецесії ясен, травматичних запальних процесів пульпи, патології прикусу та дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба [7, 8].

Руйнування твердих тканин зубів призводить до їх передчасної втрати вже до 40–50 років, але реставрації зубів та використання імплантатів небажані, оскільки відзначається руйнування реставрацій та переломи імплантатів. Бруксизм призводить до зміни зовнішнього вигляду пацієнтів: пошкоджені зуби не настільки привабливі з естетичної точки зору; за рахунок стирання зубів знижується міжоклюзійна висота,

зменшується нижня третина обличчя, утворюються «мішки» під очима, носогубна складка чітко виражена, опускаються кути рота, підборіддя виступає вперед; надмірний тонус м'язів, особливо жувальних, призводить до їхньої гіпертрофії – «квадратне обличчя» [1, 9]. Бруксизм часто супроводжується підвищеною втомою м'язів обличчя, ранковим мігреноподібним головним болем, болем у ділянці шиї, щелеп та зниженням гостроти слуху. Він може призвести до блокування протоки привушної слинної залози, порушення виділення слини, що призводить до застою слини та запалення в самій залозі. Бруксизм може спричинити пошкодження структур СНЩС [6, 8]. У пацієнтів із зубощелепними аномаліями бруксизм зустрічається значно частіше, ніж у осіб без патології прикусу. У свою чергу бруксизм часто є етіологічним фактором формування зубощелепних аномалій, що значно ускладнює ортодонтичне лікування та прогноз його результатів [10]. Соціальний аспект у пацієнтів з бруксизмом обумовлений дискомфортом для оточуючих та членів сім'ї, що може призвести до депресивних станів, замкненої поведінки, підвищеної дратівливості.

Бруксизм значно знижує якість життя пацієнтів, погіршуючи фізичний та психоемоційний комфорт, як наслідок – страждає соціальна сторона життя. Відповідно, підхід до корекції цих порушень має бути мультидисциплінарним, із залученням неврологів, стоматологів, щелепно-лицевих хірургів, сомнологів, психіатрів та реабілітологів, зокрема, фізичних терапевтів [11]. Засоби фізичної терапії є високоефективними безпечними способами фізіологічної дії, що впливають на суглобово-м'язові дисфункції різного походження, психічний стан пацієнтів, і є ефективними при стоматологічних захворюваннях [12, 13, 14].

Широка поширеність бруксизму та недостатнє висвітлення проблеми його корекції методами реабілітації, зокрема засобами фізичної терапії, зумовили актуальність представленої роботи.

Мета дослідження – оцінювання ефективності впливу розробленої програми фізичної терапії за параметрами електроміографічного дослідження жувальних м'язів пацієнтів з бруксизмом.

Матеріали і методи. У поздовжньому проспективному дослідженні прийняли участь 95 осіб.

Критерії включення: нічний бруксизм I–II ступеня важкості за зниженням висоти зубного ряду, діагностований за критеріями American Academy of Sleep Medicine (2005) (особи груп 1 та 2); повні зубні ряди (без урахування третіх молярів); згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення: медикаментозний або симптоматичний бруксизм; наявність гострої або загострення хронічної соматичної чи психічної патології у момент обстеження; часткова втрата зубів; наявність ортопедичних конструкцій у порожнині рота; ін'єкції ботулотоксина в анамнезі.

Контрольну групу (КГ) склали 32 особи (15 чоловіків, 17 жінок) віком $28,3 \pm 2,7$ роки без обтяженого стоматологічного статусу (бруксизму, дисфункції СНЩС, запальних процесів тканин ротової порожнини, порушень прикусу тощо).

Групу обстежених осіб з бруксизмом склали 63 осіб, які сліпим рандомізованим методом були поділені на дві підгрупи.

Групу 1 (ГР1) склали 31 особа (13 чоловіків, 18 жінок) віком $25,2 \pm 1,4$ роки з бруксизмом, зменшення ознак якого відбувалось за рахунок носіння індивідуально виготовлених релаксуючих оклюзійних кап (сплінт-терапія).

Групу 2 (ГР2) склали 32 особи (13 чоловіків, 19 жінок) віком $25,6 \pm 2,3$ роки з бруксизмом, які пройшли розроблену програму реабілітації, яка включала не тільки носіння індивідуальних релаксуючих оклюзійних шин, але й застосування програми фізичної терапії (ФТ) тривалістю три місяці. Упродовж першого місяця втручання проводились на базі реабілітаційного центру та стоматологічної клініки; надалі – у змішаному форматі – дистанційно та самостійно, з періодичним особистим контролем фізичного терапевта та стоматолога. Програма включала терапевтичні вправи з тренажером OraStretch® Press System, вправи для м'язів обличчя, шиї, шийно-комірцевої зони, спини, плечового поясу, дихальні вправи, вправи для релаксації; курс інтраорального та класичного масажу ділянки жувальних м'язів, щелепно-лицевої ділянки, шиї, шийно-комірцевої зони; транскутанну електроміостимуляцію жувальних м'язів; постізометричну релаксацію жувальних м'язів, м'язів шиї та шийно-комірцевої зони; кінезіологічне тейпування щелепно-лицевої ділянки, жувальних м'язів, шиї; сеанси ауторелаксації за Шульцем; навчання пацієнта принципів самоконтролю свого психоемоційного стану та парафункціональних (небажаних) рухів нижньої щелепою у стані неспання, активне свідоме уникання стресових ситуацій, припинення тютюнопаління (за його наявності).

Метою розробленої програми фізичної терапії було: нормалізація сили та тонуусу м'язів обличчя (жувальних та мимічних) та шиї; зменшення локальних дискомфортних відчуттів; нівелювання тригерних зон (обличчя, шиї, шийно-комірцевої зони); покращення жувальної функції; зменшення ступеня психоемоційного напруження та нормалізація сну; нормалізація стану вегетативної нервової системи; покращення якості життя пацієнтів; профілактика або сповільнення прогресування руйнування зубів.

Повторне обстеження осіб з бруксизмом здійснювали через три місяці – тривалість впровадження програми фізичної терапії та застосування індивідуальних сплінтів.

Ефективність втручання оцінювали за динамікою показників поверхневої (інтерференційної) електроміографії (ЕМГ) жувальної мускулатури (жувальних, скроневих м'язів) із використанням електроміографа M-TEST. Оцінювали біоелектричну активність (середню амплітуду – СА) жувальних і скроневих м'язів, індекс симетрії жувальних м'язів (ІСЖМ), індекс симетрії скроневих м'язів (ІССМ), індекс статичний стабілізуючий оклюзійний (ІССО) у спокої та під час виконання проби з навантаженням (жування) [15].

Статистичну обробку результатів проводили в програмі SPSS (IBM). Для опису отриманих кількісних ознак були розраховані середньоарифметичне значення ($\bar{x}$), стандартне відхилення (S). Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Дослідження проводилося з урахуванням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження». У

всіх пацієнтів з бруксизмом та здорових осіб, залучених до представленого дослідження, було отримано інформовану згоду на участь у ньому. Протокол дослідження було обговорено та схвалено на засіданні комісії з біоетики Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника.

Результати дослідження. При первинному обстеженні встановлено, що функціональний стан жувальних м'язів осіб з бруксизмом як у спокої, так і при навантаженні, характеризувався двостороннім підвищенням активності м'язів жувальної групи.

Біоелектрична активність жувальних м'язів пацієнтів з бруксизмом була статистично значуще вищою ($p < 0,05$) у спокої з обох боків порівняно із здоровими особами: з правого боку в ГР1 – на 129,1 %, ГР2

– на 139,5 %, з лівого боку – відповідно на 107,6 % та 127,1 % (табл. 1). Аналогічна тенденція визначена при дослідженні СА скроневи м'язів.

При аналізі індексів симетричності жувального та скроневого м'язів в КГ та групах осіб з бруксизмом продемонстрував, що в усіх підгрупах не визначалось статистично значущого переважання тону з одного боку (їх величин були в межах середніх відхилень норми 100 ± 10 %), що, у поєднанні з результатом СА скроневи та жувальних м'язів засвідчило двостороннє підвищення їх біоелектричної активності (табл. 1). Проте при розрахунку ICCO визначено вищу активність жувальних м'язів відносно скроневи: їх результат в ГР1 був на 39,1 % гіршим порівняно з КГ, в ГР2 – на 34,1 %.

Таблиця 1

Динаміка показників ЕМГ дослідження у спокої у пацієнтів з бруксизмом під впливом програми фізичної терапії ($\bar{x} \pm S$)

Показник ЕМГ	КГ (n=32)	ГР1 (n=31)		ГР2 (n=32)	
		Первинне обстеження	Повторне обстеження	До ФТ	Після ФТ
СА правого жувального м'яза, мкВ	25,95 $\pm$ 2,07	59,46 $\pm$ 3,16*	45,33 $\pm$ 1,48* ^о	61,15 $\pm$ 3,20*	32,19 $\pm$ 1,16* ^{о"}
СА лівого жувального м'яза, мкВ	26,19 $\pm$ 1,48	54,37 $\pm$ 2,25*	42,09 $\pm$ 1,54* ^о	57,47 $\pm$ 2,68*	33,48 $\pm$ 1,03* ^{о"}
СА правого скроневого м'яза, мкВ	24,43 $\pm$ 1,23	38,21 $\pm$ 1,44*	36,15 $\pm$ 1,09*	40,12 $\pm$ 1,30*	29,73 $\pm$ 1,55* ^{о"}
СА лівого скроневого м'яза, мкВ	23,05 $\pm$ 1,06	36,30 $\pm$ 2,43*	34,09 $\pm$ 1,41*	42,61 $\pm$ 2,18*	28,40 $\pm$ 1,21* ^{о"}
ІСЖМ, %	99,08 $\pm$ 1,14	109,36 $\pm$ 1,18*	107,70 $\pm$ 1,20*	104,51 $\pm$ 1,14*	96,15 $\pm$ 1,13 ^{о"}
ІССМ, %	105,99 $\pm$ 1,50	105,26 $\pm$ 1,11*	106,04 $\pm$ 1,36	94,16 $\pm$ 1,13*"	104,68 $\pm$ 1,42 ^о
ІССО, %	109,81 $\pm$ 1,63	152,77 $\pm$ 3,09*	124,46 $\pm$ 2,50*	147,25 $\pm$ 2,15*	112,97 $\pm$ 2,13 ^{о"}

Примітка: * – статистично достовірна різниця у порівнянні із значенням відповідного параметра осіб КГ ($p < 0,05$);

^о – статистично достовірна різниця у порівнянні із параметром первинного обстеження ($p < 0,05$);

" – статистично достовірна різниця у порівнянні із відповідним параметром осіб ГР1 ($p < 0,05$).

Виконання функціонального навантаження підвищило середні значення біоелектричної активності в усіх досліджуваних групах з вищими амплітудами у осіб з бруксизмом порівняно з КГ (табл. 2). СА правого жувального м'яза в ГР1 були на 107,3 % вищими, ГР2 – на 119,5 %, лівого – відповідно на 107,2 % та 116,8 % порівняно з групою осіб без бруксизма ($p < 0,05$). СА правого скроневого м'яза відрізнялись від КГ в ГР1 на 81,7 %, ГР2 – 92,9 %, лівого – відповідно на 80,7 % та 93,7 %.

Результати обчислення індексів симетрії (ІСЖМ, ІССМ) також характеризували двостороннє підвищення СА з боку жувальних та скроневи м'язів з перевагою жувальних: за індексом ІССО різниця між КГ та ГР1 становила 14,6 %, ГР2 – 12,8 % ($p < 0,05$) (табл. 2). Однорідність контингенту осіб з бруксизмом за показниками ЕМГ при первинному обстеженні ($p > 0,05$ між пацієнтами ГР1 та ГР2) дозволила визначити ефективність досліджуваних методик реабілітаційного втручання. Висока електрична активність жувальних та скроневи м'язів обґрунтовувала доцільність впливу на м'які тканини – м'язовий компонент патогенезу бруксизму (терапевтичні вправи, масаж, кінезіологічне тейпування тощо, зменшення вираженості психоемоційного збудження).

При повторному обстеженні встановлено, що в обох досліджуваних групах відбулось покращення стану пацієнтів відносно вихідного рівня, проте з перевагою у осіб ГР2. Це можна пояснити прямим впливом застосованих методик фізичної терапії на м'язову тканину; в той час як осіб ГР1 ефект був опосередкованим через дію розвантажувальної капи.

При дослідженні ЕМГ в спокої активність жувальних м'язів з правого боку зменшилась статистично значуще ($p < 0,05$) порівняно з вихідним рівнем в ГР1 на 23,8 %, ГР2 – на 47,4 %; з лівого боку – відповідно на 22,6 % та 41,7% (табл. 1). СА скроневи м'язів в ГР1 не змінилась ($p > 0,05$); в ГР2 зменшилась з правого боку на 25,9 %, з лівого – на 33,3 % ($p < 0,05$).

Індекси симетричності активності жувальних та скроневи м'язів в спокої продовжували характеризувати відносно симетричне напруження цих груп (табл. 1). Результати розрахунку ІССО засвідчили зменшення переваги активності жувальних м'язів над скроневи – в ГР1 на 18,5 %, ГР2 – на 23,3 % ($p < 0,05$).

Статистично значущого покращення відносно вихідного результату ($p < 0,05$) в обох групах вдалося досягнути за результатами ЕМГ з функціональним навантаженням.

Таблиця 2

Динаміка показників ЕМГ дослідження при навантаженні у пацієнтів з бруксизмом під впливом програми фізичної терапії ($\bar{x} \pm S$)

Показник ЕМГ	КГ (n=32)	ГР1 (n=31)		ГР2 (n=32)	
		Первинне обстеження	Повторне обстеження	До ФТ	Після ФТ
СА правого жувального м'яза, мкВ	131,32 $\pm$ 3,08	273,23 $\pm$ 5,26*	210,02 $\pm$ 4,12	288,25 $\pm$ 6,13*	153,44 $\pm$ 2,58
СА лівого жувального м'яза, мкВ	135,26 $\pm$ 2,82	280,21 $\pm$ 5,78*	214,31 $\pm$ 3,12	293,18 $\pm$ 7,42*	150,03 $\pm$ 3,16
СА правого скроневого м'яза, мкВ	120,17 $\pm$ 2,15	218,37 $\pm$ 4,45*	183,22 $\pm$ 3,18	231,81 $\pm$ 3,11*	148,22 $\pm$ 4,07
СА лівого скроневого м'яза, мкВ	122,41 $\pm$ 2,04	221,23 $\pm$ 3,19*	190,15 $\pm$ 3,11	237,14 $\pm$ 3,20*	140,12 $\pm$ 3,37
ІСЖМ, %	97,09 $\pm$ 2,16	97,51 $\pm$ 1,27	98,00 $\pm$ 2,16	98,32 $\pm$ 2,16	102,27 $\pm$ 1,45
ІССМ, %	98,17 $\pm$ 2,06	98,71 $\pm$ 1,52	96,36 $\pm$ 1,40	97,75 $\pm$ 1,73	105,78 $\pm$ 1,16
ІССО, %	109,89 $\pm$ 3,18	125,90 $\pm$ 2,16	113,65 $\pm$ 3,07	123,99 $\pm$ 2,16	105,25 $\pm$ 2,14

Примітка: * – статистично достовірна різниця у порівнянні із значенням відповідного параметра осіб КГ ($p < 0,05$);

° – статистично достовірна різниця у порівнянні із параметром первинного обстеження ($p < 0,05$);

– статистично достовірна різниця у порівнянні із відповідним параметром осіб ГР1 ($p < 0,05$).

Покращення СА жувальних м'язів з правого боку становило в ГР1 23,1 %, ГР2 – 23,5 % ($p < 0,05$); з лівого – відповідно 46,8 % та 48,8 % ($p < 0,05$) (табл. 2). Зниження надмірної біоелектричної активності за СА скроневих м'язів становило в ГР1 з правого боку 16,1 %, з лівого – 14,0 %, в ГР2 – відповідно 36,1 % та 40,9 % ($p < 0,05$). Також покращилась симетричність оклюзії – в ГР1 на 9,7 %, ГР2 – на 15,1 % (увійшла у коридор нормальних показників) (табл. 2).

Покращення параметрів ЕМГ є характеризує покращення стану жувальних м'язів, зменшення їх патологічної активності, що сприяє зменшенню вираженості клінічних проявів бруксизму.

Обговорення результатів. З пацієнтами, які мають скарги на напругу та нав'язливі рухи в області нижньої щелепи та рота, стикаються лікарі різного профілю: неврологи, стоматологи, щелепно-лицьові хірурги. Лікування зубів у пацієнтів із наявністю постійних, мимовільних рухів у нижній щелепі є проблемою, що є багатогранною і зачіпає не лише стоматологічну, але й неврологічну складову [2, 4]. Тому встановлення правильного діагнозу за наявності орофациальних рухових розладів, визначення подальшої тактики її корекції на різних рівнях етіопатогенезу потребує роботи в єдиній команді кількох вузьких спеціалістів, зокрема, фізичних терапевтів [10, 11].

В даний час проблема бруксизму набуває ширшого поширення у зв'язку зі зростанням стресу в суспільстві, підкріплюючи стресову психічно теорію його розвитку. Постійний стрес (характерний, зокрема, для українського суспільства внаслідок бойових дій) призводить до тривалого скорочення жувальних м'язів, виникнення болю в голові та скронево-нижньощелепному суглобі, шуму у вухах, клацання та асинхронного скорочення м'язів [6, 7]. При функціональних порушеннях у щелепно-лицьовій ділянці може змінюватися психічний стан пацієнта [4].

Застосування засобів фізичної терапії на ранніх стадіях бруксизму дає швидкі позитивні результати. Зокрема, кінезітерапія проста у виконанні та не вимагає додаткових фінансових витрат. Навчання

пацієнтів у процесі фізичної терапії дозволяє пацієнтам більше дізнатися про дисфункцію м'язів, етіологію та фактори виникнення парафункції та навчитися контролювати рухову активність м'язів. Терапевтичне фізичне навантаження, масаж, дозволяють зменшити ступінь психоемоційного пригнічення при стресі та покращити функцію орофациальної зони [12, 13, 14], що зумовлює перспективність дослідження цих методів у стоматології.

Висновки.

1. У пацієнтів з бруксизмом було визначено ознаки двосторонньої підвищеної біоелектричної активності жувальних та скроневих м'язів в спокої та при функціональному навантаженні за їх середньою амплітудою з перевагою активності жувальних м'язів при визначенні індексів симетрії за результатами електроміографії.

2. Програма комплексної фізичної терапії продемонструвала статистично значуще кращий вплив ($p < 0,05$) на досліджувані показники біоелектричної активності жувального та скроневого м'язів порівняно з групою пацієнтів, які проходили реабілітацію із застосуванням пасивної сплінт-терапії, що демонструє її ефективність та підтверджує необхідність застосування спеціалізованого відновлення у пацієнтів з бруксизмом.

3. Засоби фізичної терапії покращують ефективність стоматологічних ортопедичних втручань, отже, їх доцільно застосовувати для зменшення вираженості патологічної високої біоелектричної активності жувальної мускулатури, що є основою покращення функціонування орофациальної зони у пацієнтів з бруксизмом.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Перспективи подальших досліджень полягають у практичному визначенні впливу розробленої програми фізичної терапії на оклюзійних співвідношень при бруксизмі.

References.

- Goldstein G, DeSantis L, Goodacre C. Bruxism: Best Evidence Consensus Statement. *J Prosthodont*. 2021;30(S1):91–101. doi:10.1111/jopr.13308
- Knibbe W, Lobbezoo F, Voorendonk EM, Visscher CM, de Jongh A. Prevalence of painful temporomandibular disorders, awake bruxism and sleep bruxism among patients with severe post-traumatic stress disorder. *J Oral Rehabil*. 2022;49(11):1031–1040. doi:10.1111/joor.13367
- Al-Jewair T, Shibeika D, Ohrbach R. Temporomandibular Disorders and Their Association with Sleep Disorders in Adults: A Systematic Review. *J Oral Facial Pain Headache*. 2021;35(1):41–53. doi:10.11607/ofph.2780
- Jung W, Lee KE, Suh BJ. Influence of psychological factors on the prognosis of temporomandibular disorders pain. *J Dent Sci*. 2021;16(1):349–355. doi:10.1016/j.jds.2020.02.007
- Bertazzo-Silveira E., Kruger C.M., Porto De Toledo I. et al. Association between sleep bruxism and alcohol, caffeine, tobacco, and drug abuse: a systematic review. *J Am Dent Assoc* 2016;147(11):859–66. DOI: 10.1016/j.adaj.2016.06.014.
- Manfredini D, Lobbezoo F. Sleep bruxism and temporomandibular disorders: A scoping review of the literature. *J Dent*. 2021;111:103711. doi:10.1016/j.jdent.2021.103711
- Matusz K, Maciejewska-Szaniec Z, Gredes T, et al. Common therapeutic approaches in sleep and awake bruxism – an overview. *Neurol Neurochir Pol*. 2022;56(6):455–463. doi:10.5603/PJNNS.a2022.0073
- Manfredini D, Ahlberg J, Lobbezoo F. Bruxism definition: Past, present, and future – What should a prosthodontist know?. *J Prosthet Dent*. 2022;128(5):905–912. doi:10.1016/j.prosdent.2021.01.026
- Vavrina J, Vavrina J. Bruxismus: Einteilung, Diagnostik und Behandlung [Bruxism: Classification, Diagnostics and Treatment]. *Praxis* (Bern 1994). 2020;109(12):973–978. doi:10.1024/1661-8157/a003517
- Lei Q, Lin D, Liu Y, Lin K, Huang W, Wu D. Neuromuscular and occlusion analysis to evaluate the efficacy of three splints on patients with bruxism. *BMC Oral Health*. 2023;23(1):325. doi:10.1186/s12903-023-03044-5
- Amorim CSM, Espirito Santo AS, Sommer M, Marques AP. Effect of Physical Therapy in Bruxism Treatment: A Systematic Review. *J Manipulative Physiol Ther*. 2018;41(5):389–404. doi:10.1016/j.jmpt.2017.10.014
- Aravitska MH, Sheremeta LM, Danylchenko SI, Dovhan OV. Efektyvnist zasobiv fizychnoyi terapiyi u korektsiyi funktsionalnogo statusu skronevo-nyzhnoshchelepnogo sugloba pry artrozi [The effectiveness of physical therapy in correcting the functional status of the temporomandibular joint in arthrosis]. *Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2021;6(34):188–193. DOI: 10.26693/jmbs06.06.188
- Sayenko OV, Aravitska MH. 2024. Indicators of the functional capacity of the tissues of the maxillo-facial region, the psychoemotional state and the quality of life of patients with the consequences of the mandibular fracture under the influence of physical therapy. *Rehabilitation and Recreation*, 2024;18 (3):51–60. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-1795.2024.18.3.5>.
- Sayenko OV, Aravitska MH. Otsynuyannya efektyvnosti prohramy reabilitatsiyi khvorykh iz dysfunktsiyeyu skronevo-nyzhnoshchelepnogo suhloba u postimmobilizatsiyonomu periodi pislya perelomiv nyzhnoyi shchelepy za pokaznykamy kineziophobia i ta yakosti zhyttya [Evaluation of the effectiveness of the rehabilitation program for patients with temporomandibular joint dysfunction in the post-immobilization period after fractures of the lower jaw by indicators of kinesiophobia and quality of life]. *Health & Education*. 2023;4:220–225. DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.31>
- Tagore S, Reche A, Paul P, Deshpande M. Electromyography: Processing, Muscles' Electric Signal Analysis, and Use in Myofunctional Orthodontics. *Cureus*. 2023;15(12):e50773. doi:10.7759/cureus.50773

UDC 612.821.1:616–009.5:616.314–001.4

CHARACTERISTICS OF THE FUNCTIONAL STATUS OF MASTICULING MUSCLES ACCORDING TO ELECTROMYOGRAPHY DATA IN PATIENTS WITH BRUXISM UNDER THE INFLUENCE OF REHABILITATION INTERVENTION

A.B. Bodnar, L.M. Sheremeta

Vasyl Stefanyk Precarpathian National University,
Department of Therapy, Rehabilitation And Morphology,
Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID 0009-0002-8365-1572,
email: ifrehabplus@gmail.com
ORCID 0000-0002-0334-4226,
email: ifrehabplus@gmail.com

Abstract. Purpose: to evaluate the effectiveness of the developed physical therapy program based on the parameters of the electromyographic study of the masticatory muscles of patients with bruxism.

Material. The control group consisted of 32 people without burdened dental status. Group 1 consisted of 31 people with bruxism, which was corrected with individual relaxing splints. Group 2 consisted of 32 people with bruxism, in whom, in addition to splints, a physical therapy program was applied - therapeutic exercises, massage, post-isometric relaxation, kinesiological taping for masticatory muscles, muscles of the face, neck, cervical collar zone, back, shoulder, electromyostimulation of masticatory muscles; autorelaxation sessions according to Schultz; patient education. The purpose of the program was: normalization of the strength and tone of the muscles of the face and neck; reduction of discomfort; improvement of chewing function; improving the quality of life. The effectiveness of the program was evaluated based on the results of electromyography.

Results. In patients with bruxism, signs of bilateral increased bioelectric activity of the masticatory and temporal muscles at rest and during functional load were determined by their average amplitude, with the preference of masticatory muscle activity when determining

symmetry indices based on the results of electromyography. The program of complex physical therapy demonstrated a statistically significantly better effect ($p < 0.05$) on the studied indicators of bioelectric activity of the masticatory and temporal muscles compared to the group of patients who underwent rehabilitation with the use of passive splint therapy.

During the re-examination, it was established that in both studied groups there was an improvement in the condition of the patients relative to the initial level, but with an advantage in the individuals of group 2. At rest, the activity of the masticatory muscles on the right side decreased statistically significantly ($p < 0.05$) compared to the initial level in group 1 by 23.8%, group 2 by 47.4%; on the left side – by 22.6% and 41.7%, respectively. The average activity of the temporal muscles in group 1 did not change ($p > 0.05$); in group 2, it decreased on the right side by 25.9%, on the left side by 33.3% ($p < 0.05$). Indices of symmetry of masticatory and temporal muscle activity at rest continued to characterize the relatively symmetrical tension of these groups; there was a decrease in the activity

preference of masticatory muscles over temporal muscles – in group 1 by 18.5%, in group 2 – by 23.3% ($p < 0.05$).

A statistically significant improvement compared to the initial result ($p < 0.05$) was achieved in both groups according to the results with functional load. The improvement of activity of the masticatory muscles on the right side was 23.1% in group 1, 23.5% in group 2 ($p < 0.05$); from the left – 46.8% and 48.8%, respectively ($p < 0.05$). The reduction of excessive bioelectric activity due to CA of the temporal muscles was 16.1% on the right side in group 1, 14.0% on the left side, and 36.1% and 40.9%, respectively, in group 2 ($p < 0.05$). Symmetry of occlusion also improved – in group 1 by 9.7%, in group 2 – by 15.1%.

Conclusions. Means of physical therapy improve the effectiveness of dental interventions, therefore, it is advisable to use them to reduce the severity of pathological high bioelectric activity of the masticatory muscles, which is the basis for improving the functioning of the orofacial zone in patients with bruxism.

Keywords: physical therapy, rehabilitation in dentistry, maxillofacial diseases, bruxism, electromyography.

Стаття надійшла в редакцію 11.11.2024 р.

Стаття прийнята до друку 24.11.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.12
UDC 618.19-006.6:575.224.2**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF TP53 GENE MUTATION IN PATIENTS WITH METASTATIC HER2-POSITIVE BREAST CANCER**O.I. Vynnychenko¹, Y.V. Moskalenko², A.P. Denysenko³, R.A. Moskalenko³¹Sumy Regional Clinical Oncology Center, Sumy, Ukraine;²Sumy State University, Department of Oncology and Radiology, Sumy, Ukraine;³Sumy State University, Department of Pathology, Sumy, Ukraine;

ORCID ID: 0000-0001-5651-0323, e-mail: vynychnenkool@ukr.net;

ORCID ID: 0000-0002-5398-0298, e-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua.

ORCID ID: 0000-0001-9223-782X, e-mail: a.denysenko@med.sumdu.edu.ua.

ORCID ID: 0000-0002-2342-0337, e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua.

Abstract. The p53 protein participates in many cellular processes, including DNA repair, cell cycle control, autophagy, apoptosis, and senescence. Mutation in the TP53 gene is a factor of unfavorable prognosis. Loss of tumor suppressor function causes resistance to drug therapy, metastasis, and disease progression. However, breast cancer is a heterogeneous disease with unique and, at first glance, paradoxical biological mechanisms for each subtype. Several studies have shown that a mutation in the TP53 gene predicts the effectiveness of trastuzumab therapy and chemotherapy. The assessment of TP53 status may influence the treatment choice.

The aim of our study was to investigate the prognostic significance of the TP53 gene mutation in patients with metastatic human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer.

Materials and methods. Seventy-eight patients of the Sumy Regional Clinical Oncology Center were involved in the study. The criteria for inclusion in the study were a history of trastuzumab monotherapy or combined chemotherapy and trastuzumab, age 18 years and older. The exclusion criteria were the presence of another malignant tumor, infectious, autoimmune, or inflammatory diseases before the start of trastuzumab therapy and the absence of trastuzumab in the used therapeutic scheme. Immunohistochemistry with antibodies against the p53 protein was used to determine the status of the TP53 gene. Pearson test, Kaplan-Meier method, Log-rank test, and Cox regression were used for statistical analysis.

The results. 64.1% of patients with metastatic HER2-positive breast cancer have a TP53 gene mutation. Patients with a mutant type of TP53 more often received a combination of trastuzumab and chemotherapy ($\chi^2=6.9348$, $p=0.008$). In patients with wild-type TP53, hormone-positive HER2-positive breast cancer was predominant ($\chi^2=5.0547$, $p=0.005$). At the end of the follow-up period, death was recorded in 69/78 (88.5%) patients, including 26/28 (92.9%) patients with wild-type TP53 and 43/50 (86.0%) patients with mutant TP53. In patients with wild-type TP53, median survival was 13.6 months and 21.0 months for trastuzumab monotherapy and the combination of trastuzumab with chemotherapy, respectively (Log-rank $p=0.9500$). In patients with mutant TP53, median survival was 22.4 months and 36.6 months for trastuzumab monotherapy and the combination of trastuzumab with chemotherapy, respectively (Log-rank $p=0.0063$). In patients with wild-type TP53, median survival was 21.6 months and 13.0 months for hormone-positive and hormone-negative, respectively (Log-rank $p=0.0095$). In patients with mutant TP53, median survival was 34.2 months and 31.2 months for hormone-positive and hormone-negative, respectively (Log-rank $p=0.3509$). Hormonal status, the applied treatment regimen, and the status of the TP53 gene were determined as independent predictors of overall survival.

Conclusions. Among patients with wild-type TP53, hormone-positive breast cancer predominates, but patients with mutant TP53, especially those with negative hormone status, have better survival. Patients with mutant TP53 who receive a combination of trastuzumab and chemotherapy have better overall survival than those who receive trastuzumab monotherapy. Hormone-positive breast cancer, combination of trastuzumab and chemotherapy, and mutation in the TP53 gene are independent predictors of better overall survival in patients with metastatic HER2-positive breast cancer.

Keywords: TP53, trastuzumab, taxanes, survival, HER2, breast cancer, estrogen, mutant type.

Introduction. TP53 is a suppressor gene and a significant player responsible for carcinogenesis. The p53 protein participates in many cellular processes, including DNA repair, cell cycle control, autophagy, apoptosis, and senescence. Polymorphism of the TP53 gene ensures adaptation to various environmental conditions, such as cold, hunger, and hypoxia, and affects fertility and longevity [1].

Mutations in the TP53 gene are registered in almost all types of cancer [2] and in about 50 % of patients with breast cancer [3]. In patients with breast cancer, mutations in the TP53 gene can be caused by various factors. The most important among them are defects in DNA repair and damage, which is a consequence of exposure to tobacco smoking, excessive ultraviolet radiation, ionizing

radiation, and chemical carcinogens [4]. Mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes responsible for repairing damaged DNA also increase the risk of TP53 mutation [5]. Some genetic syndromes, such as Li-Fraumeni, cause hereditary mutations of TP53, which in turn increases the risk of breast cancer [6]. Infection with the human papillomavirus can lead to inactivation or degradation of the p53 protein and loss of its function [7]. The instability of the TP53 gene can be a consequence of epigenetic modifications and oxidative stress [8]. Even the hormone estrogen is evaluated as a potentially dangerous factor because of its proliferative effect on epithelial cells of the mammary gland. As a result, the probability of spontaneous mutation increases [9].

Research rationale. Numerous studies have demonstrated that a mutation in the TP53 gene is a factor of unfavorable prognosis, mainly when it affects the regions encoded by DNA-binding domains. Loss of tumor suppressor function causes resistance to drug therapy, metastasis, and disease progression [10, 11, 12]. However, breast cancer is a heterogeneous disease with unique and, at first glance, paradoxical biological mechanisms for each subtype. Several studies have shown that a mutation in the TP53 gene predicts the effectiveness of trastuzumab therapy and chemotherapy [13, 14]. Based on these findings, the assessment of TP53 status may influence the treatment choice. At the moment, determining a mutation in the TP53 gene is not routine practice. However, more and more reports about the prognostic value of this mutation appear in scientific sources. Next-generation sequencing is the most modern and highly effective method for detecting mutations in the TP53 gene. It allows the examination of entire introns and exons and determines the spectrum of mutations, their localization, and the associated loss of function or gain of function of the p53 protein [15]. The problematic interpretation of the obtained results and the high cost of molecular genetic profiling force the use of more available immunohistochemistry (IHC). Armbruster et al. [16] compared the efficiency of next-generation sequencing and IHC to assess TP53 mutational status. The authors concluded that it is possible to determine the mutation using the p53 protein. This surrogate IHC marker has an accuracy of 96.2 % and a specificity of 100 %.

The aim of our study was to investigate the prognostic significance of the TP53 gene mutation in patients with metastatic human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer.

Materials and methods. Study design. Seventy-eight patients of the Sumy Regional Clinical Oncology Center were involved in the study. All patients were diagnosed with metastatic HER2-positive breast cancer. The criteria for inclusion in the study were a history of trastuzumab monotherapy or combined chemotherapy and trastuzumab, age 18 years and older. The exclusion criteria were the presence of another malignant tumor, infectious, autoimmune, or inflammatory diseases before the start of trastuzumab therapy, and the absence of trastuzumab in the therapeutic scheme. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Sumy Regional Clinical Oncology Center (protocol 2/5 dated January 15, 2024) and was conducted following the Helsinki Declaration on Human Rights.

Treatment, assessment of response to treatment, and follow-up of patients. The treatment regimens, the doses of trastuzumab, and the assessment of response to treatment using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) were described in detail in our previous study [17].

Immunohistochemistry (IHC). For IHC of HER2-positive breast cancer tissues, serial histological sections with a thickness of 4 μ m were applied to Super-Frost adhesive glass (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). Deparaffinized sections were subjected to antigen unmasking by heating in 0.1 M citrate buffer (pH 6.0) at 95–98 °C. The "In Vitro" detection system (Master-

Diagnostica, Spain) was used to visualize the IHC results. To visualize the p53 protein, we used antibodies against p53 (Master-Diagnostica, Spain). A pathologist performed IHC staining and evaluated the results. In each tumor tissue sample, six fields of view with a diameter of 1 mm were analyzed. The evaluation was based on the determination of the immunohistochemical score (interval from 0 to 12) by multiplying the staining intensity (0–3) by the percentage of positively stained nuclei (0–4). The percentage of positively stained nuclei was transformed into scores: 0 – absence, 1 – <25 %, 2 – 25 %–50 %, 3 – 50 %–75 %, and 4 – 75 %–100 %. Complete absence (score 0) or overexpression of p53 (4 or more scores) indicated the presence of a mutation in the TP53 gene.

Statistical analysis. The relationship between the mutation in the TP53 gene and age, menopausal status, hormonal status, and the applied treatment regimen was evaluated using the Pearson test and Student's t-test. Recurrence-free and overall survival were visualized using Kaplan-Meier curves. The significance of the difference in survival between the mutant and wild-type TP53 groups was determined by the Log-rank test. Cox regression analysis was used to assess the mutual influence on overall survival of several clinicopathological characteristics. A p-value of less than 0.05 is considered an acceptable indicator of reliability. Statistical analysis was performed using Stata V.18.0 (StataCorp, Texas, USA; <https://www.stata.com>; 2024).

The results. Immunohistochemistry. Immunohistochemical visualization of p53 protein showed its localization in the nuclei of breast cancer tumor cells. Also, single p53-positive nuclei belonged to normal epithelial cells and tumor microenvironment ("wild type" reaction). We included cases of weak cytoplasmic expression of p53 in both tumor cells and cells of adjacent healthy tissues to the "wild type" reaction (Fig. 1A). We established the "mutant type" of immunohistochemical reaction in the presence of excessive expression of p53 (4 or more scores) in the tumor cells (Fig. 1B). In the case of negative expression (0 scores) of tumor cells, we also confirmed the presence of a mutation in the TP53 gene. In total, wild type TP53 was found in 28 patients, and mutant type TP53 – in 50 patients.

Characteristics of patients. Among 78 patients whose tumor tissue was evaluated for TP53 gene mutation, 24 patients had premenopausal status, and 54 had postmenopausal status. The average age was 55 years (range 27 to 77). Hormone-receptor-positive breast cancer was registered in 46 (59.0 %), hormone-receptor negative - in 32 (41.0 %) patients. 27 (34.6 %) patients with metastatic HER2-positive breast cancer received trastuzumab monotherapy. When analyzing the relationship between clinicopathological characteristics and the mutational status of the TP53 gene, it was established that patients with a mutant type of TP53 more often received a combination of trastuzumab and chemotherapy ($\chi^2=6.9348$, $p=0.008$). In addition, patients with wild-type TP53 have a predominance of hormone-positive HER2-positive breast cancer ($\chi^2=5.0547$, $p=0.005$, Table 1).

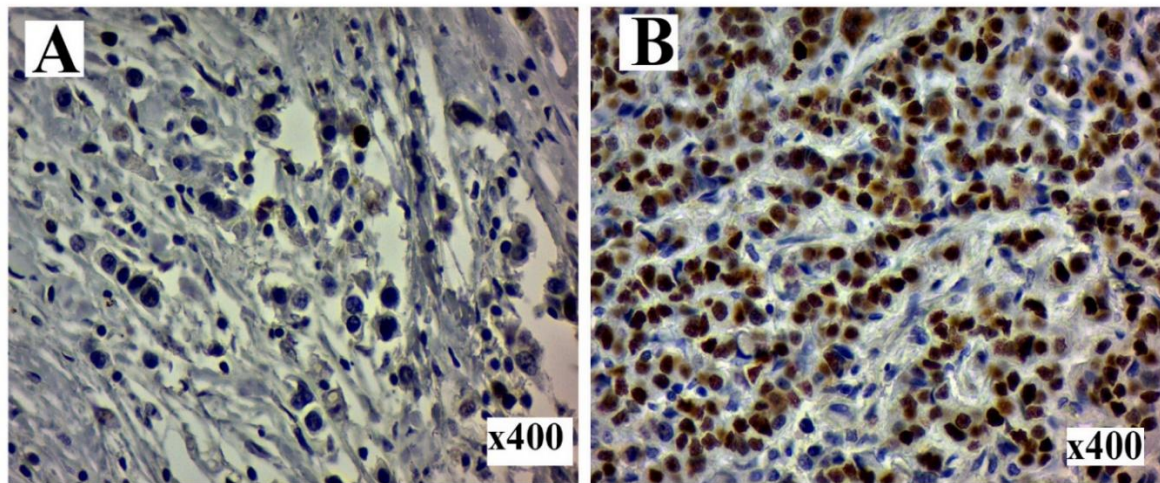


Figure 1. IHC staining with antibodies against p53 protein in breast cancer tissue, where A is the "wild type" of reaction, and B is the "mutant type" of the immunohistochemical reaction. Staining cell nuclei with Mayer's hematoxylin. Magnification is indicated in the lower right corner of the image.

Table 1

**The relationship between clinicopathological characteristics and types of the TP53 gene in
HER2-positive metastatic breast cancer patients**

Clinicopathological characteristics	Total (%), n=78	Wild type TP53 (%), n=28	Mutant type TP53 (%), n=50	χ^2 (p)
Age (years), n (%)				
Median	55	53	56	
Range	27-77	27-77	35-75	
<55	33 (42,3)	14 (50,0)	19 (38,0)	0,3097*
≥55	45 (57,7)	14 (50,0)	31 (62,0)	
Menopausal status, n (%)				
Premenopausal	24 (30,8)	11 (39,3)	13 (26,0)	1,4873 (0,223)
Postmenopausal	54 (69,2)	17 (60,7)	37 (74,0)	
Hormonal status, n (%)				
Positive	46 (59,0)	22 (78,6)	24 (48,0)	5,0547 (0,005)
Negative	32 (41,0)	6 (21,4)	26 (52,0)	
Trastuzumab-containing regimen:				
Trastuzumab monotherapy	27 (34,6)	15 (53,6)	12 (24,0)	6,9348 (0,008)
Trastuzumab+chemotherapy	51 (65,4)	13 (46,4)	38 (76,0)	
Response:				
Complete response	3 (3,8)	1 (7,2)	1 (2,0)	1,4046 (0,704)
Partial response	45 (57,7)	16 (57,1)	29 (58,0)	
Stable disease	22 (28,2)	7 (25,0)	15 (30,0)	
Disease progression	8 (10,3)	3 (10,7)	5 (10,0)	

*Student's t-test was used for analysis

Survival of patients. At the end of the follow-up period, death was registered in 69/78 (88.5 %) patients, including 26/28 (92.9 %) patients with wild-type TP53 and 43/50 (86.0 %) patients with mutant TP53.

We observed significant differences in the overall survival of patients depending on the treatment regimen. In patients with wild-type TP53, median survival was 13.6 months and 21.0 months for trastuzumab monotherapy and the combination of trastuzumab with chemotherapy, respectively (Log-rank $p=0.9500$, Fig. 2).

In patients with mutant TP53, median survival was 22.4 months and 36.6 months for trastuzumab

monotherapy and the combination of trastuzumab with chemotherapy, respectively (Log-rank $p=0.0063$, Fig. 3).

In addition to the treatment regimen, the overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer was significantly dependent on hormonal status and type of TP53 mutation. In patients with wild-type TP53, median survival was 21.6 months and 13.0 months for hormone-positive and hormone-negative, respectively (Log-rank $p=0.0095$, Fig. 4).

In patients with mutant TP53, median survival was 34.2 months and 31.2 months for hormone-positive and hormone-negative, respectively (Log-rank $p=0.3509$, Fig. 5).

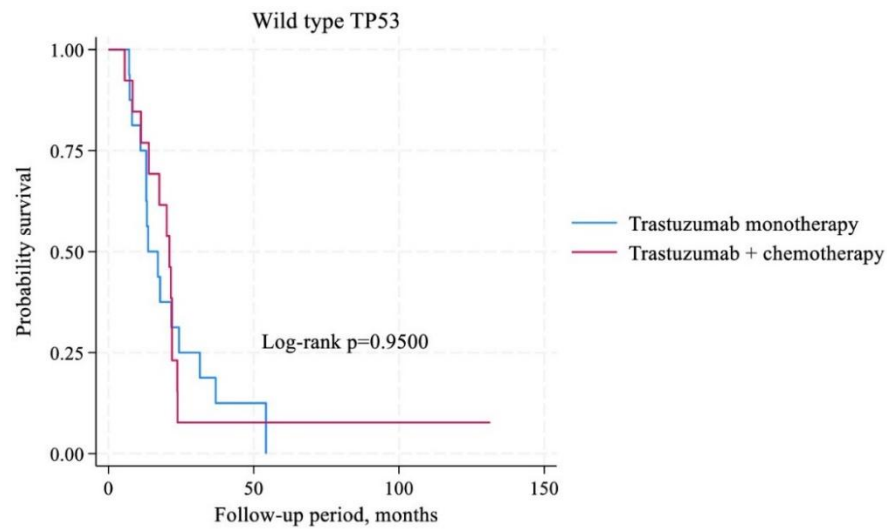


Figure 2. Kaplan-Meier curves show the overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer and wild-type TP53 depending on the treatment regimen.

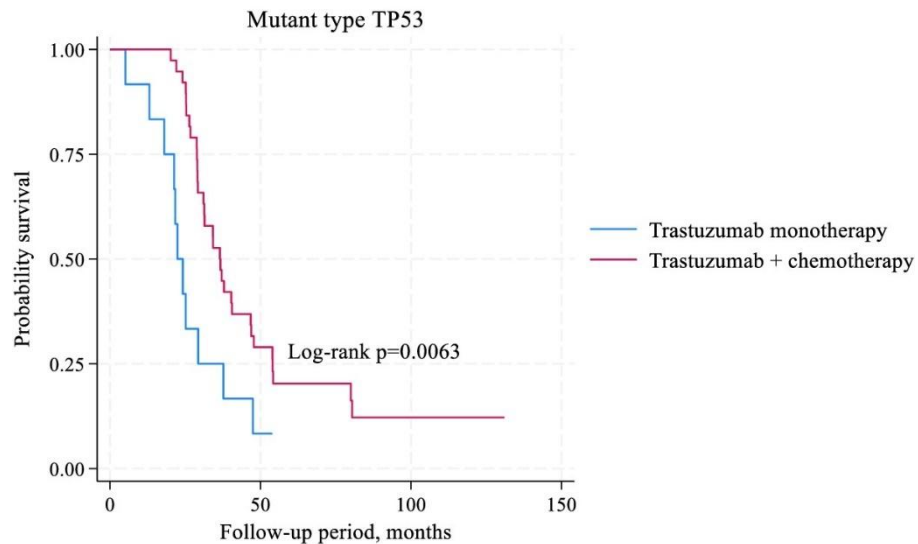


Figure 3. Kaplan-Meier curves show the overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer and mutant TP53 type depending on the treatment regimen.

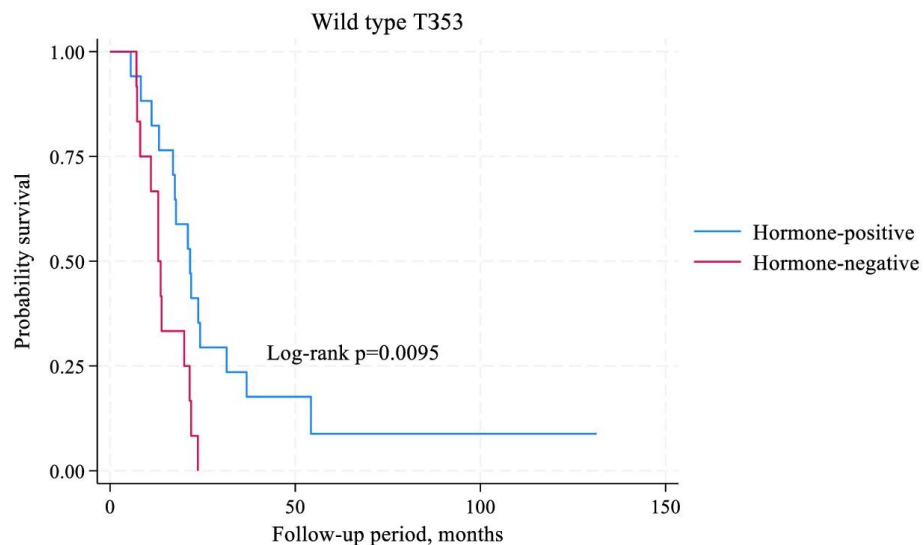


Figure 4. Kaplan-Meier curves show the overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer and wild-type TP53 depending on hormonal status.

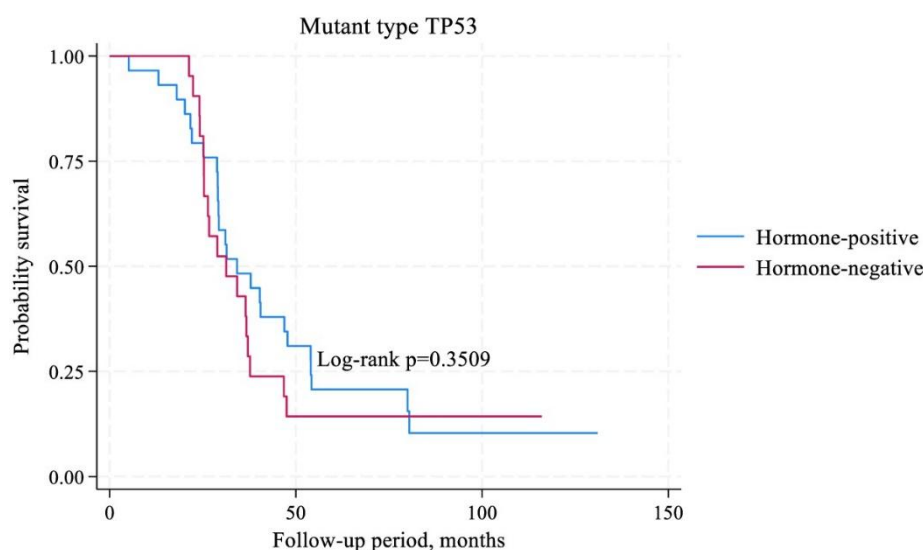


Figure 5. Kaplan-Meier curves show the overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer and TP53 mutant type depending on hormonal status.

Multivariate Cox regression analysis was used to assess the prognostic influence of menopausal and hormonal statuses, age, the applied treatment regimen, and the status of the TP53 gene. Hormonal status, the applied treatment regimen, and the status of the TP53 gene were determined as independent predictors of overall survival.

Patients with metastatic HER2-positive breast cancer who have hormone-positive tumors, a mutant type of the TP53 gene, and those who received the combination of trastuzumab with chemotherapy have better overall survival (Table 2).

Table 2
Cox proportional hazards model for estimating the prognostic impact of clinicopathological characteristics on overall survival in patients with metastatic HER2-positive breast cancer.

Clinicopathological characteristics	HR	95% CI	p-value
Age (<55 versus ≥55)	0,60	0,28-1,27	0,186
Menopausal status (premenopausal versus postmenopausal)	1,32	0,58-2,99	0,504
Hormonal status (positive versus negative)	1,96	0,15-3,33	0,013
Trastuzumab-containing regimen (Trastuzumab monotherapy versus Trastuzumab+chemotherapy)	0,73	0,41-1,30	0,005
TP53 gene (wild type versus mutant type)	0,34	0,19-0,63	0,001

Discussion. In the current study, we found that most patients with metastatic HER2-positive breast cancer have a TP53 gene mutation. The relationship between the hormonal status of the tumor, the applied treatment regimen, and the type of TP53 was revealed. Patients with wild-type TP53 who received trastuzumab monotherapy and those who received the combination of trastuzumab and chemotherapy had no significant difference in overall survival. However, in cases of TP53 gene mutation, patients receiving combined therapy had significantly better survival. A study of patient survival depending on the hormonal status of the tumor showed the opposite results. In patients with wild-type TP53, hormone-positive patients had significantly better overall survival, whereas, in those with mutant TP53, no difference in survival was observed between hormone-positive and hormone-negative patients.

Protein p53 is primarily involved in biological processes leading to carcinogenesis in the mammary gland. Its main effects are 1) stopping cell division in response to DNA damage [18], 2) stimulation of DNA repair by upregulating genes responsible for nucleotide repair [19], 3) stimulation of cell apoptosis if DNA damage is significant and repair is impossible [20], 4) regulation of genes involved in oxidative phosphorylation, glycolysis,

and antioxidant protection [21], 5) induction of cellular senescence [22], 6) modulation of the antitumor immune response [23] and inhibition of angiogenesis [24]. A mutation of the TP53 gene leads to a violation of the above functions, so the consequences for the organism should be catastrophic. However, drug therapy modifies natural biological processes and causes paradoxical results.

Numerous studies have demonstrated the negative impact of TP53 mutation on the survival of breast cancer patients [25, 26]. However, depending on the molecular subtype, the mutation frequency in the TP53 gene and the clinical consequences differ significantly. In general, about 50% of breast cancer cases are associated with a TP53 gene mutation. In patients with the HER2-positive subtype, the prevalence of the mutation largely depends on the pathological stage and reaches 60–73% in patients with metastatic disease [27].

The current study, TP53 gene mutation was confirmed in 64.1% of tumor tissue samples. It was found that patients with a TP53 mutation who received a combination of trastuzumab with chemotherapy had better survival. The standard regimen for the treatment of metastatic HER2-positive breast cancer is a combination of monoclonal antibodies against HER2 (trastuzumab, pertuzumab) and

taxanes (paclitaxel or docetaxel) [28]. Taxanes are the anti-microtubule agents. These therapeutic drugs stabilize existing microtubules, enhance the activity of tubulin dimers, and inhibit their degradation. Together, these factors lead to increased stability of microtubules, distortion of mitotic spindles, and cell cycle arrest at the G2/M phase. Once abnormal and damaged cells recognize their inability to resume mitosis, they undergo programmed cell death [29].

Therefore, the sensitivity to taxanes largely depends on the work of microtubules and the formation of the division spindle. In patients with the wild-type TP53 gene, the p53 protein initiates cell cycle arrest, making the cell insensitive to taxanes. A mutation in the TP53 gene results in the expression of p53 protein with lost functions. Mitosis in an atypical cell continues, so taxanes, affecting microtubules, lead to mitotic catastrophe and massive induction of apoptosis. Clinical symptoms of this effect are reduction of the primary tumor and metastases and improvement of the overall survival of patients.

Anthracyclines are widely used to treat locally advanced HER2-positive breast cancer. Interestingly, in patients with wild-type TP53, anthracyclines cause cell growth arrest and senescence. Unlike taxanes, which are characterized by the development of apoptosis, the clinical effect of this group of drugs develops more slowly [30].

Our study demonstrated that wild-type TP53 is most prevalent in hormone-positive tumors. In HER2-positive tumors the hormone estrogen can inhibit the p53-mediated apoptotic response. In tumors with wild-type TP53, this leads to cell senescence and resistance to further treatment. In hormone-negative tumors with mutant TP53, on the contrary, the accumulation of genetic alterations leads to mitotic catastrophe and better clinical results [31].

Bakhtiar et al. [32] demonstrated that hormone-positive and hormone-negative patients with a mutation in the TP53 gene who receive neoadjuvant chemotherapy for the treatment of early breast cancer have a 56 % higher rate of pathological complete responses. In the current study, only patients with metastatic HER2-positive breast cancer participated. Patients with a TP53 mutation had a more prolonged overall survival, regardless of hormone status. Thus, the overall survival of hormone-positive patients was 21.6 months for wild-type versus 34.2 months for mutant TP53. For hormone-negative, the difference in survival was even more significant, with 13.0 months for wild-type and 31.2 months for mutant TP53.

This study has significant limitations. IHC was used to determine the status of the TP53 gene, which does not allow assessing the subtype of the mutation and its localization. We did not consider the hormonal therapy and the duration of trastuzumab therapy.

Conclusions. 64.1 % of patients with metastatic HER2-positive breast cancer have a TP53 gene mutation. Among patients with wild-type TP53, hormone-positive breast cancer predominates, but patients with mutant TP53, especially those with negative hormone status, have better survival. Patients with mutant TP53 who receive a combination of trastuzumab with chemotherapy have better overall survival than those who receive trastuzumab monotherapy. Hormone-positive breast cancer, combination of trastuzumab with chemotherapy, and TP53 gene mutation are independent predictors of better overall

survival in patients with metastatic HER2-positive breast cancer.

Conflict of interest. Authors declare their absence conflict interests.

Prospects for further research. We plan to investigate the mutual influence of TP53 gene mutation and loss of signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6) on the survival of patients with HER2-positive breast cancer. This study will be conducted considering the hormonal status of the patients. In addition, the mechanisms of resistance to trastuzumab and hormonal therapy will be studied.

References.

1. Voskarides K, Giannopoulou N. The Role of TP53 in Adaptation and Evolution. *Cells*. 2023 Feb 3;12(3):512. doi: 10.3390/cells12030512.
2. Horie S, Saito Y, Kogure Y, Mizuno K, Ito Y, Tabata M, Kanai T, Murakami K, Koya J, Kataoka K. Pan-Cancer Comparative and Integrative Analyses of Driver Alterations Using Japanese and International Genomic Databases. *Cancer Discov*. 2024 May 1;14(5):786-803. doi: 10.1158/2159-8290.CD-23-0902.
3. Shahbandi A, Nguyen HD, Jackson JG. TP53 Mutations and Outcomes in Breast Cancer: Reading beyond the Headlines. *Trends Cancer*. 2020 Feb;6(2):98-110. doi: 10.1016/j.trecan.2020.01.007.
4. Kciuk M, Marciniak B, Mojzych M, Kontek R. Focus on UV-Induced DNA Damage and Repair-Disease Relevance and Protective Strategies. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 1;21(19):7264. doi: 10.3390/ijms21197264.
5. Fu X, Tan W, Song Q, Pei H, Li J. BRCA1 and Breast Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Mar 1;10:813457. doi: 10.3389/fcell.2022.813457.
6. Hosseini MS. Current insights and future directions of Li-Fraumeni syndrome. *Discov Oncol*. 2024 Oct 15;15(1):561. doi: 10.1007/s12672-024-01435-w.
7. Chandra R, Kumari S. Environment and gynaecologic cancers. *Oncol Rev*. 2024 Oct 8;18:1430532. doi: 10.3389/or.2024.1430532.
8. Miziak P, Baran M, Borkiewicz L, Trombik T, Stepulak A. Acetylation of Histone H3 in Cancer Progression and Prognosis. *Int J Mol Sci*. 2024 Oct 12;25(20):10982. doi: 10.3390/ijms252010982.
9. Starek-Świechowicz B, Budziszewska B, Starek A. Endogenous estrogens-breast cancer and chemoprevention. *Pharmacol Rep*. 2021 Dec;73(6):1497-1512. doi: 10.1007/s43440-021-00317-0.
10. Sharaf SS, Jaganath Krishna KM, Lekshmi A, Sujathan. Subcellular expression of MTA1, HIF1A and p53 in primary tumor predicts aggressive triple negative breast cancers: a meta-analysis based study. *J Mol Histol*. 2024 Jun;55(3):303-315. doi: 10.1007/s10735-024-10190-9.
11. Lin X, Lin X, Guo L, Wang Y, Zhang G. Distinct clinicopathological characteristics, genomic alteration and prognosis in breast cancer with concurrent TP53 mutation and MYC amplification. *Thorac Cancer*. 2022 Dec;13(24):3441-3450. doi: 10.1111/1759-7714.14703.

12. Zhang Z, Hao R, Guo Q, Zhang S, Wang X. TP53 Mutation Infers a Poor Prognosis and Is Correlated to Immunocytes Infiltration in Breast Cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Nov 30;9:759154. doi: 10.3389/fcell.2021.759154.
13. Fountzilias G, Giannoulitou E, Alexopoulou Z, Zagouri F, Timotheadou E, Papadopoulou K, Lakis S, Bobos M, Poullos C, Sotiropoulou M, Lyberopoulou A, Gogas H, Pentheroudakis G, Pectasides D, Koutras A, Christodoulou C, Papandreou C, Samantas E, Papakostas P, Kosmidis P, Bafaloukos D, Karanikiotis C, Dimopoulos MA, Kotoula V. TP53 mutations and protein immunopositivity may predict for poor outcome but also for trastuzumab benefit in patients with early breast cancer treated in the adjuvant setting. *Oncotarget.* 2016 May 31;7(22):32731-53. doi: 10.18632/oncotarget.9022.
14. Li K, Liao N, Chen B, Zhang G, Wang Y, Guo L, Wei G, Jia M, Wen L, Ren C, Cao L, Mok H, Li C, Lin J, Chen X, Zhang Z, Hou T, Li M, Liu J, Balch CM, Liao N. Genetic mutation profile of Chinese HER2-positive breast cancers and genetic predictors of responses to Neoadjuvant anti-HER2 therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Sep;183(2):321-332. doi: 10.1007/s10549-020-05778-0.
15. Bai H, Yu J, Jia S, Liu X, Liang X, Li H. Prognostic Value of the TP53 Mutation Location in Metastatic Breast Cancer as Detected by Next-Generation Sequencing. *Cancer Manag Res.* 2021 Apr 15;13:3303-3316. doi: 10.2147/CMAR.S298729
16. Armbruster H, Schotte T, Götting I, Overkamp M, Granai M, Volmer LL, Bahlinger V, Matovina S, Koch A, Dannehl D, Engler T, Hartkopf AD, Brucker SY, Bonzheim I, Fend F, Staebler A, Montes-Mojarro I. Aberrant p53 immunostaining patterns in breast carcinoma of no special type strongly correlate with presence and type of TP53 mutations. *Virchows Arch.* 2024 Oct;485(4):631-642. doi: 10.1007/s00428-024-03897-3.
17. Vynnychenko OI, Moskalenko YV. Prognostic impact of body mass index on metastatic HER2-positive breast cancer survival. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2024;32(3):363-376. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2024.363-376>
18. England K. Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling. *Cell Death Differ.* 2022 May;29(5):946-960. doi: 10.1038/s41418-022-00988-z.
19. Vadivel Gnanasundram S, Bonczek O, Wang L, Chen S, Fahraeus R. p53 mRNA Metabolism Links with the DNA Damage Response. *Genes (Basel).* 2021 Sep 20;12(9):1446. doi: 10.3390/genes12091446.
20. Liu Y, Su Z, Tavana O, Gu W. Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression. *Cancer Cell.* 2024 Jun 10;42(6):946-967. doi: 10.1016/j.ccell.2024.04.009.
21. Gomes AS, Ramos H, Soares J, Saraiva L. p53 and glucose metabolism: an orchestra to be directed in cancer therapy. *Pharmacol Res.* 2018 May;131:75-86. doi: 10.1016/j.phrs.2018.03.015.
22. Mijit M, Caracciolo V, Melillo A, Amicarelli F, Giordano A. Role of p53 in the Regulation of Cellular Senescence. *Biomolecules.* 2020 Mar 8;10(3):420. doi: 10.3390/biom10030420.
23. Carlsen L, Zhang S, Tian X, De La Cruz A, George A, Arnoff TE, El-Deiry WS. The role of p53 in anti-tumor immunity and response to immunotherapy. *Front Mol Biosci.* 2023 Aug 1;10:1148389. doi: 10.3389/fmolb.2023.1148389.
24. Chen Y, Dang J, Lin X, Wang M, Liu Y, Chen J, Chen Y, Luo X, Hu Z, Weng W, Shi X, Bi X, Lu Y, Pan Y. RA Fibroblast-Like Synoviocytes Derived Extracellular Vesicles Promote Angiogenesis by miRNA-1972 Targeting p53/mTOR Signaling in Vascular Endothelial Cell. *Front Immunol.* 2022 Mar 8;13:793855. doi: 10.3389/fimmu.2022.793855.
25. Dibra D, Moyer SM, El-Naggar AK, Qi Y, Su X, Lozano G. Triple-negative breast tumors are dependent on mutant p53 for growth and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023 Aug 22;120(34):e2308807120. doi: 10.1073/pnas.2308807120.
26. Wu J, Yang Q, Zhu Y, Xia T, Yi L, Wang J, Ren X. DNAJA1 promotes proliferation and metastasis of breast cancer by activating mutant P53/NF-κB pathway. *Pathol Res Pract.* 2023 Dec;252:154921. doi: 10.1016/j.prp.2023.154921.
27. Liu B, Yi Z, Guan Y, Ouyang Q, Li C, Guan X, Lv D, Li L, Zhai J, Qian H, Xu B, Ma F, Zeng Y. Molecular landscape of TP53 mutations in breast cancer and their utility for predicting the response to HER-targeted therapy in HER2 amplification-positive and HER2 mutation-positive amplification-negative patients. *Cancer Med.* 2022 Jul;11(14):2767-2778. doi: 10.1002/cam4.4652.
28. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast.* 2024 Aug;76:103756. doi: 10.1016/j.breast.2024.103756.
29. Abu Samaan TM, Samec M, Liskova A, Kubatka P, Büßelberg D. Paclitaxel's Mechanistic and Clinical Effects on Breast Cancer. *Biomolecules.* 2019 Nov 27;9(12):789. doi: 10.3390/biom9120789.
30. Bertheau P, Lehmann-Che J, Varna M, Dumay A, Poirot B, Porcher R, Turpin E, Plassa LF, de Roquancourt A, Bourstyn E, de Cremoux P, Janin A, Giacchetti S, Espié M, de Thé H. p53 in breast cancer subtypes and new insights into response to chemotherapy. *Breast.* 2013 Aug;22 Suppl 2:S27-9. doi: 10.1016/j.breast.2013.07.005.
31. Coutant C, Rouzier R, Qi Y, Lehmann-Che J, Bianchini G, Iwamoto T, Hortobagyi GN, Symmans WF, Uzan S, Andre F, de Thé H, Pusztai L. Distinct p53 gene signatures are needed to predict prognosis and response to chemotherapy in ER-positive and ER-negative breast cancers. *Clin Cancer Res.* 2011 Apr 15;17(8):2591-601. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1045.
32. Bakhtiar H, Sharifi MN, Helzer KT, Shi Y, Bootsma ML, Shang TA, Chrostek MR, Berg TJ, Carson Callahan S, Carreno V, Blitzer GC, West MT, O'Regan RM, Wisinski KB, Sjöström M, Zhao SG. A phenocopy signature of TP53 loss predicts response to chemotherapy. *NPJ Precis Oncol.* 2024 Oct 2;8(1):220. doi: 10.1038/s41698-024-00722-7.

УДК 618.19-006.6:575.224.2

**ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МУТАЦІЇ ГЕНА
TP53 У ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАТИЧНИМ
HER2-ПОЗИТИВНИМ РАКОМ МОЛОЧНОЇ
ЗАЛОЗИ**О.І. Винниченко¹, Ю.В. Москаленко²,
А.П. Денисенко³, Р.А. Москаленко³¹Сумський обласний клінічний онкологічний центр,
Суми, Україна;²Сумський державний університет, кафедра онкології
та радіології, Суми, Україна;³Сумський державний університет, кафедра пато-
логічної анатомії, Суми, Україна;

ORCID ID: 0000-0001-5651-0323,

e-mail: vynyuchenkool@ukr.net;

ORCID ID: 0000-0002-5398-0298,

e-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua.

ORCID ID: 0000-0001-9223-782X,

e-mail: a.denysenko@med.sumdu.edu.ua.

ORCID ID: 0000-0002-2342-0337,

e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

Резюме. Мутація у гені TP53 вважається фактором несприятливого прогнозу. Втрата функції супресора пухлини обумовлює стійкість до медикаментозної терапії та прогресію захворювання. Однак рак молочної залози є гетерогенним захворюванням з унікальними і на перший погляд парадоксальними біологічними механізмами, характерними для кожного окремого підтипу.

Метою нашої роботи було дослідження прогностичного значення мутації у гені TP53 у пацієнтів з HER2-позитивним раком молочної залози.

Матеріали та методи. Для проведення дослідження було залучено 78 пацієнтів Сумського обласного клінічного онкологічного центру. Для визначення статусу гена TP53 виконували імуногістохімічне дослідження з антитілами проти білка p53. Для статистичного аналізу використовували критерій Пірсона, метод Каплана-Майєра, логарифмічний тест та регресійний аналіз Кокса.

Результати. Мутацію гену TP53 діагностовано у 64,1% пацієнтів з метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози. Пацієнтки з мутантним типом TP53 частіше отримували комбінацію трастузумаба та хіміотерапії ($\chi^2=6,9348$, $p=0,008$). У пацієток з диким типом TP53 переважав гормон-позитивний HER2-позитивний рак молочної залози ($\chi^2=5,0547$, $p=0,005$). У пацієнтів з диким типом TP53 медіани виживаності становили 13,6 місяців та 21,0 місяців для монотерапії трастузумабом та комбінації трастузумабу з хіміотерапією, відповідно (Log-rank $p=0,9500$) та 21,6 місяців та 13,0 місяців для гормон-позитивних та гормон-негативних пухлин, відповідно (Log-rank $p=0,0095$). У пацієнтів з мутантним типом TP53 медіани виживаності становили 22,4 місяців та 36,6 місяців для монотерапії трастузумабом та комбінації трастузумабу з хіміотерапією, відповідно (Log-rank $p=0,0063$); 34,2 місяців та 31,2 місяців для гормон-позитивних та гормон-негативних пухлин відповідно (Log-rank $p=0,3509$).

Висновки. Кращу виживаність мають пацієнти з мутантним TP53, гормон-негативними пухлинами та ті, що отримували комбінацію трастузумаба з хіміотерапією.

Ключові слова: TP53, трастузумаб, таксани, виживаність, HER2, рак молочної залози, естроген, мутантний тип.

Стаття надійшла в редакцію 04.11.2024 р.

Стаття прийнята до друку 28.11.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.20
УДК 616.36-089.87-06.616-91]-092.9

МОРФОМЕТРИЧНА ПЕРЕБУДОВА ВЕНОЗНИХ СУДИН ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ БІЛИХ ЩУРІВ-САМЦІВ В УМОВАХ ІНТОКСИКАЦІЇ ХЛОРИДОМ КОБАЛЬТУ

М.С. Гнатюк, С.Ю. Чолач, Л.В. Татарчук, Н.Я. Стець, О.Б. Ясіновський

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії, м. Тернопіль, Україна

ORCID ID: 0000-0002-4110-5568, e-mail: hnatjuk@tdmu.edu.ua;

ORCID ID: 0000-0003-1573-4480, e-mail: cholach_s@tdmu.edu.ua;

ORCID ID: 0000-0002-4678-4205, e-mail: tatarchyklv@tdmu.edu.ua;

ORCID ID: 0000-0003-2799-0895, e-mail: monastyrsk@tdmu.edu.ua;

ORCID ID: 0000-0002-5121-3140, e-mail yasinovskyi@tdmu.edu.ua.

Резюме. Кобальт – важкий метал, що може пошкоджувати органи та системи. Він та його сполуки засто-
совують у різних галузях виробництва і нерідко він потрапляє у довкілля.

Мета. Морфометрично дослідити вікові особливості структурної перебудови венозних судин шлуночків
серця дослідних тварин при кобальтовому отруєнні.

Матеріали і методи. Морфометрично досліджено венозні судини лівого і правого шлуночків серця чо-
тирьох груп щурів. Перша група – 30 контрольних шестимісячних тварин, друга – 30 24-х місячних щурів, 3-я –
30 шестимісячних тварин, яким вводили хлорид кобальту, 4-а – 30 24-х місячних щурів з інтоксикацією хлоридом
кобальту. Даний хімічний середник вводили в шлунок щоденною дозою 0,004 г/кг на протязі місяця. Евтаназію
тварин виконували кровопусканням в умовах гіопентал-натрієвого наркозу. Із дівого та правого шлуночків виго-
товляли гістологічні мікропрепарати. Морфометрично на мікропрепаратах визначали параметри вен лівого і пра-
вого шлуночків. Проводилася статистична обробка кількісних показників.

Результати дослідження. Морфометрично виявлено, що інтоксикація експериментальних тварин хло-
ридом кобальту призводить до вираженого розширення венозних судин лівого і правого шлуночків, стоншення
їх стінки, зменшення площі ендотеліальних клітин та їх ядер, порушення ядерно-цитоплазматичних відношень у
ендотеліоцитах, зростання відносних об'ємів уражених ендотеліоцитів.

Висновки. При місячному внутрішньовенному введенні білим щурам-самцям хлориду кобальту виникає
виражена структурна перебудова венозних судин лівого і правого шлуночків серця, яка характеризується їх роз-
ширенням, стоншенням стінки, зростанням індекса вен, порушенням венозного дренажу від досліджуваних ка-
мер серця, венозним повнокров'ям, ураженням ендотеліальних клітин, їх дисфункцією, порушенням кровотоку
та трофічного забезпечення структур міокарда, їх дистрофічними, некробіотичними змінами, вогнищами інфіль-
тратів та склерозування. Встановлені морфологічні зміни переважали у досліджуваній лівій камері 24-місячних
експериментальних тварин.

Ключові слова: лівий, правий шлуночки серця, вени, вікові зміни, морфометрія, хлорид кобальту.

Вступ. Інтенсивне забруднення довкілля хімі-
чними речовинами негативно впливає на організми
тварин та людини. Відомо, що нерідко у навколишнє
середовище попадають солі важких металів, які нако-
пичуються у ґрунті, воді, атмосфері, можуть переви-
щувати санітарно-гігієнічні норми і попадати в орга-
нізм людини [1, 2]. Кобальт відносять до важких мета-
лів, його сполуки широко використовують у різних га-
лузях виробництва, що сприяє його попаданню у до-
вкілля. Кобальт та його сполуки широко використовую-
ються в промисловості і нерідко потрапляють в навко-
лишнє середовище. Варто зазначити, що вказаний хімі-
чний середник здатний уражати серцево-судинну, тра-
вну, ендокринну, сечовидільну, нервову, кровотворну
системи [3] і може викликати різноманітні патологічні
стани у дорослого населення та дітей.

Серцево-судинні захворювання є найбільш
поширеними, щорічно зростають, ускладнюються ін-
валідністю та смертністю молодих, працездатних хво-
рих та є важливою медико-соціальною проблемою [4,
5, 6]. У медичних публікаціях появляються різномані-
тні думки відносно структурної перебудови судинного
русла частин міокарда при кобальтовій інтоксикації.

Частина авторів вказує, що важливими показниками
об'єктивної оцінки змін структур та судинного русла
міокарда є визначення їх кількісних морфологічних
показників. Відомо, що у більшості випадків при ви-
вченні серцевого м'яза в різних фізіологічних та пато-
логічних умовах дослідники звертали увагу на артері-
альне русло [7], а венозні судини навіть в експеримен-
тальних дослідженнях залишаються менш вивченими.

Обґрунтування дослідження. Деякі автори
стверджують, що високоінформативні сучасні спо-
соби вивчення органів (УЗД, КТ, МРТ) не висвітлю-
ють адекватно та повністю кількісні морфологічні ха-
рактеристики судинного русла серцевих камер та їх-
ньої морфологічної перебудови з віком і при патологі-
чних станах [5]. Всебічне, адекватне спостереження за
морфометричною морфологічною перебудовою вено-
зного русла лівого, правого шлуночків і передсердь у
людини з віком та при різних патологічних станах при
допомозі сучасних функціональних методів немож-
ливе, тому ці явища варто досліджувати в експериме-
нті, що дасть можливість найбільш повноцінно з'ясу-
вати структурно-функціональні зміни досліджуваних
структур. Експеримент дозволяє змоделювати

необхідну патологію, усунути впливи коморбідних станів та інших негативних чинників, вияснити патоморфотанатогенез ушкодженого серця [7].

Мета роботи. Морфометрично дослідити вікові особливості структурної перебудови венозних судин шлуночків серця дослідних тварин при кобальтовому отруєнні.

Матеріали та методи. Кількісними морфологічними методами досліджено венозні судини лівого і правого шлуночків серця чотирьох груп щурів. Перша група – 30 контрольних шестимісячних тварин, друга – 30 24-х місячних щурів, 3-я – 30 шестимісячних тварин, яким вводили хлорид кобальту, 4-а – 30 24-х місячних щурів з інтоксикацією хлоридом кобальту. Даний хімічний середник вводили в шлунок щоденною дозою 0,004 г/кг на протязі місяця. Евтаназію щурів здійснювали в умовах наркозу кровопусканням. Виконували торакотомію і виймали серце. При цьому вирізали шматочки з лівого та правого шлуночків, фіксацію яких проводили у 10 % нейтральному розчині формаліну і обезводнювали у етилових спиртах зростаючої концентрації та заливали у парафінові блоки. Виготовляли мікроскопічні зрізи товщиною 5-6 мкм, виконували депарафінізацію та фарбували різними барвниками [8].

За допомогою кількісної морфології на гістологічних препаратах визначали зовнішній (ДЗВ), внутрішній (ДВВ) діаметри вен, товщину їх стінки (ТСВ), індекс вен ($IV = ДВВ / ДЗВ$), площу ендотеліоцитів (ПЕВ), їх ядер (ПЯВ), ядерно-цитоплазматичний індекс (ЯЦІ), відносний обсяг уражених ендотеліальних

клітин (ВОУК) лівого (ЛШ) і правого (ПШ) шлуночків. Проводили статистичну обробку морфометричних параметрів, яку здійснювали у відділі системних статистичних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України за допомогою програмного забезпечення STATISTIKA 8.0 («Statsoft», USA). Достовірність різниці між контрольними та експериментальними показниками оцінювали з допомогою критерію Стьюдента [9].

Експерименти здійснено з дотриманням норм «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.), рішення Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. [10, 11].

Результати дослідження та обговорення результатів. Отримані кількісні морфологічні показники венозних судин лівого і правого шлуночків серця дослідних тварин представлені в таблиці 1. Усесторонньою оцінкою отриманих даних з'ясовано, що з віком та при інтоксикації експериментальних тварин хлоридом кобальту вони виражено змінювалися. Так, з віком в неушкодженому лівому шлуночку зовнішній діаметр вен статистично вірогідно ($p < 0,01$) зріс на 5,7 %, внутрішній – на 33,5 %, індекс вен – на 26,4 % ($p < 0,001$), товщина стінки зменшилася – на 7,0 %, у правому шлуночку наведені кількісні морфологічні показники відповідно змінилися на 5,5 %, 11,1 %, 3,7 % та 5,3 % ($p < 0,01$).

Таблиця 1

Морфометричні параметри вен шлуночків серця білих щурів ($M \pm m$)

Морфометричний параметр	Група тварин			
	1-а	2-а	3-я	4-а
ДЗВЛШ, мкм	46,45±0,39	49,10±0,42**	53,65±0,33***	59,20±0,36***
ДВВЛШ, мкм	34,30±0,21	37,80±0,21***	43,45±0,24***	50,10±0,27***
ТСВЛШ, мкм	12,15±0,09	11,30±0,09***	10,20±0,07***	9,10±0,06***
ІВЛШ	0,738±0,003	0,770±0,004**	0,810±0,005**	0,846±0,005**
ПЕЛШ, мкм ²	18,85±0,12	16,60±0,12**	15,06±0,12***	12,80±0,09***
ПЯЛШ, мкм ²	9,50±0,06	8,60±0,05***	7,40±0,03***	6,90±0,04***
ЯЦВЛШ	0,520±0,003	0,518±0,003	0,492±0,003**	0,476±0,005**
ВОУКЛШ, %	2,15±0,03	4,50±0,05***	35,60±0,24***	52,30±0,36***
ДЗВПШ, мкм	46,35±0,36	48,80±0,39**	53,10±0,36***	57,90±0,42***
ДВВПШ, мкм	34,15±0,21	37,40±0,24**	42,70±0,27***	48,60±0,36***
ТСВПШ, мкм	12,20±0,09	11,40±0,09***	10,40±0,07***	9,30±0,06***
ІВПШ	0,735±0,003	0,766±0,004**	0,804±0,005**	0,839±0,006**
ПЕПШ, мкм ²	18,80±0,12	16,80±0,12***	15,30±0,14***	13,20±0,09***
ПЯПШ, мкм ²	9,60±0,06	8,65±0,06***	7,40±0,005***	6,30±0,04***
ЯЦВПШ	0,510±0,003	0,515±0,004	0,484±0,002**	0,477±0,002**
ВОУКПШ, %	2,16±0,03	4,20±0,05***	31,40±0,21***	46,10±0,24***

Примітка. **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$ кількісні морфологічні показники вен другої та третьої груп в порівнянні з контролем, а 4-ї групи порівняно з 2-ю групою.

Площа ендотеліоцитів венозних судин лівого шлуночка статистично достовірно зменшилася на 9,0%, площа їхніх ядер – на 9,47 % ($p < 0,001$), правого – на 7,9 % та 7,3 % ($p < 0,001$). Ядерно-цитоплазматичний індекс ендотеліоцитів вен, що відображав відношення між просторовими характеристиками ядра та цитоплазми досліджуваних клітин, виявився однаковою у 1-й та 2-й групах і вказував на вікову незмінність клітинного структурного гомеостазу [7]. Відносний

обсяг ушкоджених ендотеліальних клітин у венах лівого шлуночка у білих 24-х місячних щурів з статистично доведеною різницею збільшився у 2,1 рази, а у правому шлуночку – у 1,95 рази ($p < 0,001$).

В умовах інтоксикації 6-и місячних експериментальних тварин хлоридом кобальту (3-я група спостережень) зовнішній діаметр вен лівого шлуночка з високим ступенем статистично вірогідної різниці ($p < 0,001$) збільшився на 15,5 %, просвіт – на 26,6 %, а

індекс вен – на 9,7 %, товщина стінки вен зменшилася на 16 %, у досліджуваній правій камері представлені кількісні морфологічні показники зросли на 14,5 %, 25 %, 9,4 % та 14,7 % ($p < 0,001$) відносно шестимісячних білих щурів.

Площа ендотеліоцитів венозних судин лівого шлуночка у білих щурів-самців молодшої вікової групи під впливом хлориду кобальту з вираженою вірогідною різницею зменшилася на 20,1 %, площа їхніх ядер – на 22,1 %, ядерно-цитоплазматичний індекс у досліджуваних ендотеліоцитах знизився на 5,4 % ($p < 0,01$), у правому шлуночку змінювалися аналогічно і вказане зниження відповідно дорівнювало 18,6 %, 22,9 %, 5,1 %.

Статистично доведене зменшення ядерно-цитоплазматичного індекса у ендотеліальних клітинах венозних судин при змодельованій патології вказувало на порушення структурного клітинного гомеостазу та виснаження адаптаційних резервів ядерних структур [7].

Досліджувані морфометричні параметри вен шлуночків серця у 24-х місячних експериментальних судин змінювалися у більшому ступені порівняно з 6-и місячними білими щурами-самцями. Так, зовнішній діаметр вен лівого шлуночка під впливом хлориду кобальту із встановленою статистично вірогідною різницею збільшився на 20,5 %, просвіт – на 32,5 %, індекс вен – на 9,9 %, товщина стінки зменшилася на 19,4 %, у правому шлуночку ці зміни відповідно дорівнювали 18,6 %, 29,9 %, 9,5 % та 18,4 % ($p < 0,001$) порівняно з інтактними 24-х місячними тваринами.

Площа ендотеліоцитів венозних судин лівого шлуночка 4-ї групи з вираженою статистично вірогідною різницею зменшилася на 22,9 %, ядер – на 8,3 %, ядерно-цитоплазматичний індекс – на 8,3 % ($p < 0,001$), у правому шлуночку – відповідно на 21,4 %, 27,1 %, 7,4 % ($p < 0,001$).

Відносний обсяг ушкоджених ендотеліальних клітин у венозному руслі лівого шлуночка у білих щурів-самців старшої вікової групи з високим ступенем встановленої достовірної різниці збільшився у 11,6 рази, у правому шлуночку – у 10,6 рази ($p < 0,001$) відносно 24-х місячних контрольних білих щурів-самців.

Отримані та проаналізовані кількісні морфологічні показники венозних судин при інтоксикації експериментальних тварин хлоридом кобальту свідчать, що вираженіша структурна перебудова венозного русла виявлена у лівому шлуночку та щурів старшої вікової групи. Більша ступінь ремоделювання вен лівого шлуночка в умовах змодельованої патології можна пов'язати з більш інтенсивнішим навантаженням, яке виконує дана камера серця [5].

На сьогодні більшість дослідників ендотеліоцити вважають ендокринним органом [12]. Ендотеліальні клітини продукують чисельні різноманітні високоактивні біочинники, що регулюють гомеостаз: вазоконстриктори та вазодилататори, цитокіни, інгібітори і активатори фібринолізу. Вказані клітини здійснюють контроль імунних, запальних і репаративних процесів, контролюють тонус артерій, роботу серця, дифузію води, іонів, метаболічні продукти. Ендотеліальні клітини виконують захисну, синтетичну, гемостатичну, метаболічну, транспортну, регенеративну функції, продукують оксид азоту (NO) – потужний

вазодилататор. Пошкодження ендотеліальних клітин призводить до порушення їхньої функції, блокування синтази оксиду азоту, зменшення продукції оксиду азоту, посилення процесів його розпаду, збільшення продукції і виділення вазоконстрикторних та протромбогенних субстанцій (ендотелін ET-1, тромбоксан A2, простагландин H2, ангіотензинперетворюючий фермент), що призводить до спазму та звуження судин [13 - 16]. Посилення біосинтезу наведених вище вазоконстрикторних і тромбогенних чинників погіршує кровоток, ускладнюється гіпоксією, що супроводжується набряком, дистрофічними та некробіотичними змінами клітин, тканин, стромальних структур з подальшою інфільтрацією та склерозуванням.

Світлооптично у шлуночках серця спостерігали виражені порушення лімфо-та кровообігу, дилатацію, повнокров'я венозного русла, у закапілярних венулах і венулах стази, сладжі-феномени, осередки тромбозів, вогнища діapedезу формених елементів крові, дистрофічні, вакуолізацію, десквамацію, некрози ендотеліоцитів, м'язових клітин, структур строми, осередки інфільтрації та склерозу. Місцями спостерігалися виражені осередки десквамації ендотеліоцитів. Контури стінок венозних судин та межі між ендотеліоцитами нечіткі, відмічалася чергування набряклих, склеротичних, стоншених ділянок вен, а також гіпертрофічні потовщення з гіалінозом. Виявлене призводило до погіршення дренажу венозної крові, її застою у венах, плазморагії переважно венозних стінок та паравазальних просторів, що ускладнювалося зростанням опору відтоку венозної крові від шлуночків серця, вираженого венозного повнокров'я, що призводило до вираженої гіпоксії. Артеріоли і передкапілярні артеріоли та часткового гемокапіляри спазмовані з потовщеною стінкою і звуженим просвітом. Встановлена морфологічна перебудова судин свідчила про артеріо-венозну реакцію, направлену на збереження кровотоку досліджуваних камер серця. Спостерігався нерівномірний просвіт більшості венозних судин лівого і правого шлуночків з варикозноподібними розширеннями, мішкоподібними утвореннями, вираженою звистістю, місцями зустрічалися також їх звуження. Отже, змодельована патологія призводить до вираженої морфологічної перебудови всіх венозних судин з порушенням дренажу венозної крові та з домінуванням виявлених змін у лівому шлуночку.

Висновки. При місячному внутрішньошлуночковому введенні білим щурам-самцям хлориду кобальту виникає виражена структурна перебудова венозних судин лівого і правого шлуночків серця, яка характеризується їх розширенням, стоншенням стінки, зростанням індекса вен, порушенням венозного дренажу від досліджуваних камер серця, венозним повнокров'ям, ураженням ендотеліальних клітин, їх дисфункцією, порушенням кровотоку та трофічного забезпечення структур міокарда, їх дистрофічними, некробіотичними змінами, вогнищами інфільтратів та склерозування. Встановлені морфологічні зміни переважали у досліджуваній лівій камері 24-місячних експериментальних тварин.

Перспективи подальших досліджень. Всебічне вивчення особливостей вікових змін венозного русла камер серця в умовах інтоксикації хлоридом

кобальту сприятиме адекватній діагностиці, корекції та профілактиці різних уражень міокарда.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів у авторів даної роботи відсутній.

References.

- Haar RJ, Iacopino V, Ranadive N, Weiser SD, Dandu M. Health impacts of chemical irritants used for crowd control: a systematic review of the injuries and deaths caused by tear gas and pepper spray. *BMC Public Health*. 2017;17(1):831-835. DOI:10.1186/s12889-017-4814-6
- Mishra R, Geiling J. Chemical Agents in Disaster: Care and Management in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin*. 2019;35(4):633-645. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.05.002.
- Sataieyva TP, Zadnipyany IV, Zukov W. Toxic cardiac effect of cobalt chloride excessive chronic consumption in male Wistar rats. *Ecological question*. 2019;3:25-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/EQ.2019.016>
- Akin I, Nienaber C. Prediction of aortic dissection. *Heart*. 2020;106(12):870-871. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316617>
- Amzulescu M, Slavich M, Florian A, Goetschalckx K. Does two-dimensional image reconstruction from three-dimensional full volume echocardiography improve the assessment of left ventricular morphology and function? *Echocardiography*. 2013;30:55-63.
- Kuzyk YuI. Features of the pathomorphological structure of the atherosclerotic plaques of carotid atherosclerosis. *Pathologia*. 2019;3:355-361. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.3.188872>
- Hnatiuk MS, Gdanska NM, Tatarchuk LV. Osoblyvosti remodeliuvannia arterii peredserd v umovakh postrezektsiinoi portalnoi hipertenzii. *Art of Medicine*. 2021;2(18):38-43. DOI:10.21802/artm.2021.2.18.38
- Bahrii MM, Dibrova VA, Popadynets OH, Hryshchuk MI. *Metodyky morfolohichnykh doslidzhen*. Vynnytsia: Nova knyha; 2016. P. 328.
- Festing M, Nevalainen T. The design and statistical analysis of animal experiments introduction to this issue. *Ilar J*. 2014;55(3):379-372.
- Mishalov VD, Tverdokhlib IV, Yurchenko VT. Pravove ta zakonodavche obhruntuvannia poriadku vyluchennia biolohichnykh ob'ektiv vid trupa liudyny dlia naukovykh doslidzhen z anatomii, histolohii, tsytolohii. *Morphologia*. 2016;10(1):107-110.
- Zaporozhan VM, Ariaiev ML. *Bioetyka i biobezpeka*. Kyiv: Zdorov'ia; 2013. P. 456.
- Inagami T, Naruse M, Hoover R. Endothelium as an endocrine organ. *Annu Rev Physiol*. 1995;57:171-189.
- Monti L. Influence of circulating endothelin-1 and asymmetric dimethylarginine on whole brain circulation time in multiple sclerosis. *Electronic recourse*. Biomark. Insights. 2017;12:1177 271917712514.
- Khan AA, Thomas GN, Lip GH, Shantsila A. Endothelial function in patients with atrial fibrillation. *Annals of Medicine*. 2019;52(1-2):1-11. DOI: 10.1080/07853890.2019.1711158
- Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung WS. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J. Pharm. Sci*. 2015;129(2):83-94. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.09.002.
- Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020;9(7):1652. DOI: 10.3390/cells9071652.

UDC 616.36-089.87-06.616-91]-092.9

MORPHOMETRIC CHANGES IN THE VENOUS VESSELS OF THE HEART VENTRICLES OF EXPERIMENTAL ANIMALS AT THE CONDITIONS OF COBALT CHLORIDE INTOXICATION

M.S. Hnatjuk, S.Ju. Cholach, L.V. Tatarchuk, N.Ja. Stets, O.B. Yasinovskiy

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Department of operative surgery and clinical anatomy, Ternopil, Ukraine

ORCID ID: 0000-0002-4110-5568,

e-mail: hnatjuk@tdmu.edu.ua;

ORCID ID: 0000-0003-1573-4480,

e-mail: cholach_s@tdmu.edu.ua;

ORCID ID: 0000-0002-4678-4205,

e-mail: tatarchuklv@tdmu.edu.ua;

ORCID ID: 0000-0003-2799-0895,

e-mail: monastyrskia@tdmu.edu.ua;

ORCID ID: 0000-0002-5121-3140,

e-mail yasinovskiy@tdmu.edu.ua.

Abstract. Cobalt is a heavy metal that can damage organs and systems. It and its compounds are used in various branches of production and it often gets into the environment.

The aim. To morphometrically investigate the age-related features of the structural rearrangement of the venous vessels of the heart ventricles of experimental animals with cobalt poisoning.

Materials and methods. The venous vessels of the left and right ventricles of four groups of rats were morphometrically investigated. The first group – 30 six-month-old control animals, the 2 – 30 24-month-old rats, the – 30 six-month-old animals injected with cobalt chloride, the 4 – 30 24-month-old rats with cobalt chloride intoxication. This chemical agent was injected into the stomach at a daily dose of 0.004 g/kg for a month. Animals were euthanized by bloodletting under thiopental-sodium anesthesia. Histological micropreparations were made from the left and right ventricles. The parameters of the veins of the left and right ventricles were determined morphometrically on micropreparations. Statistical processing of quantitative indicators was carried out.

Results. Morphometrically, it was found that the intoxication of experimental animals with cobalt chloride leads to a marked expansion of the venous vessels of the left and right ventricles, thinning of their walls, a decrease in the area of endothelial cells and their nuclei, a violation of nuclear-cytoplasmic relations in endotheliocytes, and an increase in the relative volumes of affected endotheliocytes.

Conclusions. With a monthly intragastric administration of cobalt chloride to white male rats, a pronounced structural rearrangement of the venous vessels of the left and right ventricles of the heart occurs, which is characterized by their expansion, thinning of the wall, an increase in the venous index, a violation of venous drainage from the studied heart chambers, venous congestion,

damage to endothelial cells, their dysfunction, violation of blood flow and trophic supply of myocardial structures, their dystrophic, necrobiotic changes, foci of infiltrates and sclerosis. The established morphological changes

prevailed in the studied left ventricle of 24-month-old experimental animals.

Keywords: left and right ventricles of the heart, veins, age-related changes, morphometry, cobalt chloride.

Стаття надійшла в редакцію 02.09.2024 р.

Стаття прийнята до друку 28.11.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.25
УДК 616.724–009.7–06

ОЦІНКА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ, КІНЕЗІОФОБІЇ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ З БОЛЬОВОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА ПІД ВПЛИВОМ ПРОГРАМИ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Р.В. Гоголь, Ю.О. Полатайко, Б.В. Грицуляк

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника, кафедра терапії, реабілітації та морфології, м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID: 0009-0008-7828-7001, email: ifrehabplus@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6581-0499, email: ifrehabplus@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1010-2815, email: ifrehabplus@gmail.com

Резюме. Мета: оцінювання ефективності впливу розробленої програми фізичної терапії за динамікою показників психоемоційного стану, кінезіофобії та якості життя пацієнтів з больовою дисфункцією скронево-нижньощелепного суглоба.

Матеріал. Обстежено 100 осіб. Групу порівняння склали 35 осіб без обтяженого стоматологічного статусу. Групу 1 склали 33 особи з больовою дисфункцією скронево-нижньощелепного суглоба, корекція ознак якого відбувалось носінням індивідуальних сплінтів на нижню щелепу. Групу 2 склали 32 особи з больовою дисфункцією скронево-нижньощелепного суглоба, які носили індивідуальні сплінти, а також проходили програму фізичної терапії тривалістю три місяці. Вона включала терапевтичні вправи з OraStretch® Press System, вправи для обличчя, шиї, шийно-комірцевої зони, спини, дихальні вправи, вправи для розслаблення; курс масажу; електроміостимуляцію м'язів щелепно-лицевої ділянки; пропріоцептивну нервово-м'язову фасилітацію жувальних м'язів, м'язів шиї; кінезіологічне тейпування; прогресивну м'язову релаксацію за Джекобсоном. Результат оцінювали за динамікою показників Hospital Anxiety and Depression Scale, Tampa Scale for Kinesiophobia for Temporomandibular Disorders, Oral Health Impact Profile, SF-36.

Результати. У пацієнтів визначалась психоемоційне пригнічення на рівні субклінічних рівнів тривоги та депресії, кінезіофобія, асоційована з рухами нижньої щелепи, негативний вплив стоматологічної дисфункції на якість життя. Програма фізичної терапії продемонструвала статистично значуще покращення ($p < 0,05$) досліджуваних показників порівняно з вихідними даними та результатами групи, що корегувала дисфункцію скронево-нижньощелепного суглоба тільки індивідуальними капами.

Висновки. Засоби фізичної терапії покращують ефективність стоматологічних ортопедичних втручань, отже, їх доцільно застосовувати для покращення психоемоційного стану, кінезіофобії з метою покращення якості життя у пацієнтів з больовою дисфункцією скронево-нижньощелепного суглоба.

Ключові слова: щелепно-лицева ділянка, реабілітація, фізична терапія в стоматології, скронево-нижньощелепний суглоб, суглобова дисфункція.

Вступ. Больова дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС) залишається поширеним явищем стоматологічної практики, зумовлюючи пошук мультидисциплінарних шляхів її корекції.

Найчастіше хворі з больовою дисфункцією СНЩС скаржаться на болі в ділянці суглоба, вуха, скроні, головний біль, обмеження діапазону рухливості щелепи, клацання, хрускіт або «заклинювання», відчуття скутості в ділянці суглоба. Біль може виникати при спробах руху нижньою щелепою, але іноді буває мимовільним [1, 2]. Нерідко пацієнти відзначають, що не можуть знайти зручного положення для нижньої щелепи при розслабленні. Присутність перелічених симптомів призводить до того, що пацієнти стають тривожними, їх настрій - пригніченим, у них порушується сон [3, 4].

Однією з причин, на тлі якої може розвинути больова дисфункція СНЩС, є зниження висоти нижньої третини обличчя внаслідок бруксизму, патологічних видів прикусу тощо [2, 3]. Встановлено, що психологічні фактори відіграють важливу роль у виникненні та розвитку больової дисфункції СНЩС [4, 5].

Обґрунтування дослідження. Комплексну терапію таких пацієнтів доцільно розпочинати з усунення причини, яка запустила патологічний стан (по можливості). Це процес, спрямований на корекцію оклюзійних співвідношень, перебудову м'язово-суглобового комплексу щелепно-лицьової області, нормалізацію психологічного стану пацієнтів [6]. Часто перспектива носити в ротовій порожнині досить тривалий час тимчасові ортопедичні конструкції посилює пригнічений стан пацієнтів та знижує якість їх життя [5].

Мультидисциплінарний підхід до корекції дисфункції СНЩС повинен включати специфічні стоматологічні втручання, медикаментозну терапію, психотерапію, реабілітаційні методи локального впливу на орофасціальну ділянку [7, 8, 9]. Включення до терапії хворих із синдромом больової дисфункції СНЩС методів фізичної терапії є перспективним напрямком втручання [10, 11, 12]. Однак досі їх ефективність при даній патології є досліджена недостатньо.

Таким чином, больова дисфункція СНЩС залишається серйозною медичною проблемою, яка накладає важкий тягар на пацієнта та потребує пошуку

ефективних комплексних методів діагностики, лікування, реабілітації. Розробка програм фізичної терапії у комплексному лікуванні больової дисфункції СНЩС потребує подальших досліджень, що й визначило мету та завдання представленої роботи.

Мета дослідження - оцінювання ефективності впливу розробленої програми фізичної терапії за динамікою показників психоемоційного стану, кінезіофобії та якості життя пацієнтів з больовою дисфункцією скронево-нижньощелепного суглоба.

Матеріали і методи. У поздовжньому проспективному дослідженні прийняли участь 100 осіб.

Критерії включення: дисфункція СНЩС за критеріями McNeill C. (1997) (біль у жувальних м'язах, СНЩС або навколосуглобовій ділянці, яка зазвичай посилюється при маніпуляціях або роботі; асиметричний рух нижньої щелепи з або без клацання; обмеження рухів нижньої щелепи; болі присутні мінімум 3 місяці) [13], повні зубні ряди (без урахування третіх молярів); згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення: наявність гострої або загострення хронічної соматичної або психічної патології у момент обстеження; часткова або повна втрата зубів; наявність ортопедичних конструкцій у порожнині рота; артрит різної етіології, невралгія гілок трійчастого, язикоглоткового, барабанного нервів та невралгія крилопіднебінного вузла, мігрень, синдром шиловидного відростка; ін'єкції ботулотоксина в анамнезі.

Групу порівняння (ГП) склали 35 осіб (15 чоловіків, 20 жінок) віком $31,4 \pm 3,5$ роки без обтяженого стоматологічного статусу (дисфункції СНЩС, порушень оклюзії, запальних процесів тканин ротової порожнини, непролікованих стоматологічних захворювань тощо).

Групу обстежених осіб з дисфункцією СНЩС склали 65 осіб, які сліпим рандомізованим методом були поділені на дві підгрупи.

Групу обстежених осіб з больовою дисфункцією СНЩС 1 (ГД1) склали 33 особи (12 чоловіків, 21 жінка) віком $28,2 \pm 2,0$ роки, корекція ознак патології відбувалось за рахунок носіння силіконових індивідуально виготовлених кап (сплінтів) на нижню щелепу. Пацієнтам рекомендували їх застосування протягом 4 тижнів вдень та вночі, за винятком прийому їжі. Далі їх використовували лише у нічний час упродовж 2 місяців. Індивідуальна капа давала можливість правильно позиціонувати у просторі нижню щелепу та нормалізувати положення суглобових елементів СНЩС, що призводить до нормалізації м'язово-суглобового комплексу та усунення артикуляційно-оклюзійних порушень [5, 7].

Групу обстежених осіб з больовою дисфункцією СНЩС 2 (ГД2) склали 32 особи (13 чоловіків, 19 жінок) віком $25,6 \pm 1,1$ роки, які пройшли розроблену програму комплексної реабілітації, яка включала не тільки носіння індивідуальних релаксуючих оклюзійних шин за представленою вище методикою, але й застосування програми фізичної терапії (ФТ). Програма фізичної терапії була розрахована на три місяці; включала терапевтичні вправи з OraStretch® Press System, вправи для м'язів орофациальної ділянки, шиї та шийно-комірцевої зони, спини, дихальні вправи, вправи для розслаблення, вправи для покращення

функції СНЩС за М. Rocabado; курс масажу жувальних м'язів (зокрема, інтраорального), щелепно-лицевої ділянки, шиї, шийно-комірцевої зони; електроміостимуляцію м'язів щелепно-лицевої ділянки; пропріоцептивну нервово-м'язову фасилітацію (PNF) жувальних м'язів, м'язів шиї; кінезіологічне тейпування щелепно-лицевої ділянки, жувальних м'язів, обличчя, шиї; прогресивну м'язову релаксацію за Джекобсоном. Пацієнтів навчали принципам споживання їжі з униканням механічного навантаження на СНЩС – широке відкривання рота, відкушування чи жування твердої їжі тощо.

Метою розробленої програми фізичної терапії було: зменшення болю та дискомфорту; покращення амплітуди рухів нижньою щелепою; зменшення ступеня психоемоційного напруження; нормалізація тонусу м'язів обличчя (жувальних, мимічних) та шиї; покращення мікроциркуляції, зменшення ознак запальних та застійних явищ у СНЩС, навколосуглобових структурах та у внутрішньосуглобовому диску; покращення (по можливості) оклюзійних співвідношень; покращення загальної та стоматологічної якості життя пацієнтів.

Обстеження пацієнтів здійснювали до реабілітаційного втручання та через три місяці – тривалість впровадження програми фізичної терапії та застосування індивідуальних кап.

Психоемоційний статус визначали за Госпітальною шкалою тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS), оцінюючи окремо підшкали тривоги та депресії.

Шкала кінезіофобії Тампа для хворих з скронево-нижньощелепною дисфункцією – Tampa Scale for Kinesiophobia for Temporomandibular Disorders (TSK-TMD) є опитувальником з 12 пунктів (оцінюваних від 0 балів до 4 балів), який оцінює кінезіофобію пацієнтів з скронево-нижньощелепною дисфункцією за параметрами уникання активності, пов'язаної із функцією СНЩС (7 пунктів) та соматичного фокусу (5 пунктів) [14]. Більші значення характеризували більшу вираженість кінезіофобії.

Опитувальник профілю впливу на здоров'я порожнини рота з 14 пунктів – Oral Health Impact Profile (OHIP-14) складається з 7 шкал (функціональні обмеження, фізичний біль, психологічний дискомфорт, фізичні вади, психологічні вади, соціальні вади та недоліки) [15]. У кожній шкалі є два запитання, відповіді на які оцінюються в балах як 0 – ніколи; 1 – майже ніколи; 2 – час від часу; 3 – досить часто; 4 – дуже часто/кожен день.

Якість життя, пов'язану із здоров'ям, визначали за неспецифічним опитувальником SF-36 (Short Form-36), який за характеризує фізичне функціонування (physical function - PF), рольове функціонування (role physical - RP), біль або дискомфорт (bodily pain - BP), загальний стан здоров'я (general health - GH), життєздатність (vitality - VT), соціальне функціонування (social function - SF), рольове емоційне функціонування (role emotional - RE), психічне здоров'я (mental health - MH).

У дослідженні застосовували критерій Шапіро–Уїлка (W) з метою перевірки відповідності виду розподілу кількісних показників закону нормального розподілу. При наявності нормального розподілу

результатів досліджень для оцінки значущості різниці застосовували t-критерій Стюдента (для залежних чи незалежних груп). Для показників, що характеризувались розподілом, відмінним від нормального, використовували критерій Вілкоксона (для залежних груп) та U-критерій Манна-Уїтні (для незалежних груп). Для показників, котрі мали розподіл відмінний від нормального, розраховували медіану (Me), верхній та нижній квартилі (25 %; 75 %), середнє значення ($\bar{x}$) та середньоквадратичне відхилення (S). Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Дослідження проводилося з урахуванням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження». У

всіх осіб групи порівняння та з дисфункцією СНЩС, залучених до представленого дослідження, було отримано інформовану згоду на участь у ньому. Протокол дослідження було обговорено та схвалено на засіданні комісії з біоетики Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника.

Результати дослідження. При первинному обстеженні стан пацієнтів з больовою дисфункцією СНЩС характеризувався психоемоційним пригніченням: за шкалою тривоги HADS представники ГД1 вирізнялись від осіб ГП на 166,6 %, шкалою депресії – на 130,8 %, представники ГД2 – відповідно на 162,5 % та 129,1 %, перебуваючи на субклінічних рівнях ($p < 0,05$) (рис. 1). Такі зміни можна пов'язати з больовими відчуттями та функціональними обмеженнями орорфациальної зони.

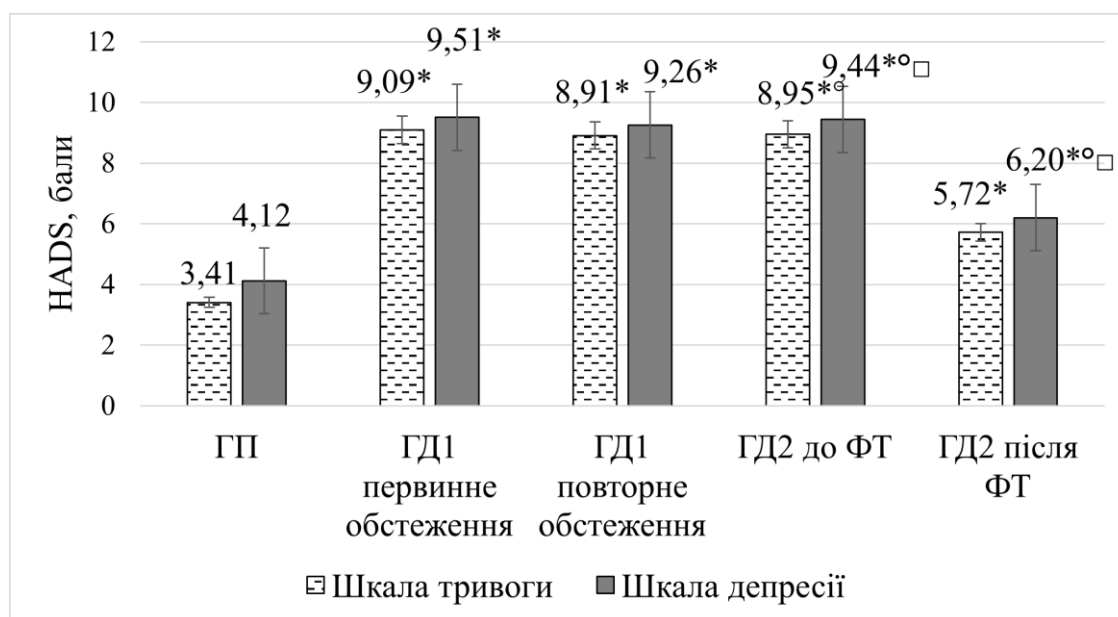


Рис. 1. Динаміка психоемоційного стану за HADS пацієнтів з больовою дисфункцією СНЩС під впливом фізичної терапії (* – статистично значна різниця між відповідними параметрами ГП та ГД1, ГД2 ($p < 0,05$); ° – статистично значна різниця між відповідними параметрами первинного та повторного обстеження до та після втручання ($p < 0,05$); □ – статистично значна різниця між відповідними параметрами ГД1 та ГД2 ($p < 0,05$)).

Асоціація виникнення або посилення болю під час рухів щелепою, зокрема – під час жування, призвела до появи кінезіофобії: за шкалою TSK-TMD уникання активності, пов'язаної з рухами щелепи, було в ГД1 на 161,4 % більшим порівняно з ГП, в ГД2 – на 153,7 % (табл. 1). Соматичний фокус кінезіофобії був вираженішим – втричі сильнішим в ГД1 та ГД2 порівняно з ГП ($p < 0,05$). Загальний бал TSK-TMD в групах осіб з больовою дисфункцією СНЩС був на 175% більшим порівняно з ГП ($p < 0,05$). Стан кінезіофобії може негативно впливати на ефективність виконання терапевтичних вправ та знижувати ефективність реабілітації, отже, потребував корекції.

Наявність стоматологічної дисфункції мала негативний вплив на якість життя: за результатами всіх шкал ОНІР-14 пацієнти з больовою дисфункцією зазначили її багатократне погіршення за психічним, фізичним, соціальним компонентами (табл. 2).

Якість життя за SF-36 також була статистично значущою ($p < 0,05$) погіршеною відносно результатів обстеження ГП за фізичними та психічними доменами (крім підшкали RP) (табл. 3).

Наявність психоемоційного пригнічення, кінезіофобії, погіршення якості життя обґрунтовували включення до комплексної програми фізичної терапії засобів не тільки локального впливу на ділянку СНЩС та локальних тканин, але й загального – прогресивної м'язової релаксації за Джекобсоном, навчання пацієнтів.

Застосування комплексного підходу (поєднання стоматологічного втручання з фізичною терапією) продемонструвало переваги порівняно з монотерапією тільки із застосуванням індивідуальних релаксуючих кап.

Таблиця 1

Динаміка кінезіофобії за TSK-TMD у пацієнтів з больовою дисфункцією СНЩС під впливом програми фізичної терапії

Групи питань TSK-TMD, бали		ГП (n=35)	ГД1 (n=33)		ГД2 (n=32)	
			Перше обстеження	Повторне обстеження	До ФТ	Після ФТ
Уникання активності	$\bar{x} \pm S$	7,00±0,00	18,30±0,84*	13,66±0,50*°	17,76±0,51*	9,09±0,18*°□
	Me (25; 75)	7 [7; 7]	17 [16; 20]*	13 [9; 16]*°	17 [16; 21]*	9 [6; 13]*°□
Соматичний фокус	$\bar{x} \pm S$	5,00±0,00	14,71±0,27*	10,45±0,19*°	15,16±0,61*	7,71±0,13*°□
	Me (25; 75)	5 [5; 5]	15 [12; 17]*	10 [7; 13]*°	15 [13; 17]*	7 [7; 9]*°□
Загальний бал	$\bar{x} \pm S$	12,00±0,00	33,01±1,23*	24,07±1,12*°	32,92±1,34*	17,80±0,75*°□
	Me (25; 75)	12 [12; 12]	31 [27; 37]*	24 [20; 27]*°	32 [28; 37]*	17 [14; 21]*°□

Примітки: * – статистично значна різниця між відповідними параметрами ГП та ГД1, ГД2 (p<0,05);

° – статистично значна різниця між відповідними параметрами первинного та повторного обстеження до та після втручання (p<0,05);

□ – статистично значна різниця між відповідними параметрами ГД1 та ГД2 (p<0,05).

Таблиця 2

Динаміка впливу стоматологічної дисфункції на якість життя за ОНІР-14 у пацієнтів з больовою дисфункцією СНЩС під впливом програми фізичної терапії

Домени анкети, бали		ГП (n=35)	ГД1 (n=33)		ГД2 (n=32)	
			Перше обстеження	Повторне обстеження	До ФТ	Після ФТ
Функціональне обмеження	$\bar{x} \pm S$	0,33±0,03	4,26±0,16*	3,80±0,08*°	4,10±0,09*	2,68±0,16*°□
	Me (25; 75)	0 [0; 1]	4 [4; 5]*	4 [4; 4]*	4 [4; 5]*	3 [2; 3] *°□
Фізичний біль	$\bar{x} \pm S$	0,48±0,06	6,59±0,28*	4,11±0,09*°	6,22±0,15*	2,83±0,10*°□
	Me (25; 75)	0 [0; 1]	7 [6; 8]*	4 [3; 45] *°	6 [6; 8]*	2 [2; 4] *°□
Психологічний дискомфорт	$\bar{x} \pm S$	0,20±0,03	6,74±0,12*	5,77±0,20*°	6,85±0,16*	2,55±0,03*°□
	Me (25; 75)	0 [0; 0]	7 [6; 7]*	6 [6; 7] *°	7 [6; 8]*	2 [2; 3] *°□
Фізична неспроможність	$\bar{x} \pm S$	0,16±0,04	6,67±0,23*	5,63±0,12*°	6,51±0,15*	2,73±0,12*°□
	Me (25; 75)	0 [0; 0]	7 [6; 7]*	5 [4; 6]*°	6 [6; 7]*	2 [2; 3] *°□
Психологічна неспроможність	$\bar{x} \pm S$	0,12±0,01	5,23±0,17*	4,63±0,12*°	5,53±0,18*	2,31±0,08*°□
	Me (25; 75)	0 [0; 0]	5 [5; 6]*	4 [4; 5] *°	5 [5; 6]*	2 [1; 3] *°□
Соціальна неспроможність	$\bar{x} \pm S$	0,12±0,03	4,09±0,08*	2,68±0,08*°	4,17±0,08*	1,83±0,07*°□
	Me (25; 75)	0 [0; 0]	4 [4; 4]*	2 [2; 3] *°	4 [4; 5]*	1 [1; 2] *°□
Фізичний недолік	$\bar{x} \pm S$	0,35±0,03	4,27±0,15*	3,05±0,16*°	4,40±0,18*	2,74±0,08*°□
	Me (25; 75)	0 [0; 1]	4 [4; 5]*	3 [3; 3] *°	4 [4; 5]*	2 [2; 3] *°□
Загальний бал	$\bar{x} \pm S$	1,76±0,08	37,85±1,04*	29,67±1,12*°	37,78±1,14*	17,67±0,83
	Me (25; 75)	1 [1; 2]	36 [33; 42]*	29 [25; 34]*°	38 [35; 41]*	18 [15; 21] *°□

Примітки: * – статистично значна різниця між відповідними параметрами ГП та ГД1, ГД2 (p<0,05);

° – статистично значна різниця між відповідними параметрами первинного та повторного обстеження до та після втручання (p<0,05);

□ – статистично значна різниця між відповідними параметрами ГД1 та ГД2 (p<0,05).

Таблиця 3

Динаміка якості життя за SF-36 у пацієнтів з больовою дисфункцією СНЩС під впливом програми фізичної терапії

Домени анкети, бали		ГП (n=35)	ГД1 (n=33)		ГД2 (n=32)	
			Перше обстеження	Повторне обстеження	До ФТ	Після ФТ
PF	$\bar{x} \pm S$	83,26±4,22	65,13±3,20*	74,11±4,12*°	61,45±4,08*	80,21±3,62*°□
	Me (25; 75)	82 [78; 87]	64 [60; 72]*	73 [69; 80]*°	62 [59; 70]*	80 [74; 86]*°□
RP	$\bar{x} \pm S$	83,40±5,81	80,34±4,20	82,62±4,61	84,25±5,01	82,49±4,12
	Me (25; 75)	81 [78; 90]	81 [75; 87]	82 [76; 89]	83 [76; 89]	82 [77; 90]
BP	$\bar{x} \pm S$	85,15±2,49	63,70±3,18*	71,02±3,00*°	65,12±4,04*	78,12±2,11*°□
	Me (25; 75)	83 [79; 90]	61 [57; 70]*	73 [67; 79] *°	64 [59; 70]*	79 [72; 84]*°□

GH	$\bar{x} \pm S$	77,26 $\pm$ 3,48	60,15 $\pm$ 2,22*	69,15 $\pm$ 3,70*°	63,10 $\pm$ 4,07*	75,11 $\pm$ 4,20°"
	Me (25; 75)	77 [70; 83]	61 [56; 68]*	68 [59; 75]*	62 [57; 70]*	75 [68; 81] °"
VT	$\bar{x} \pm S$	79,09 $\pm$ 4,11	59,45 $\pm$ 3,16*	64,12 $\pm$ 3,09*	56,50 $\pm$ 3,67*	72,61 $\pm$ 3,48°"
	Me (25; 75)	78 [71; 87]	60 [53; 66]*	62 [58; 70]*	58 [52; 68]*	74 [69; 84] °"
SF	$\bar{x} \pm S$	91,03 $\pm$ 2,17	73,06 $\pm$ 3,15*	82,11 $\pm$ 4,15*°	70,55 $\pm$ 4,01*	89,20 $\pm$ 2,18°"
	Me (25; 75)	89 [85; 94]	72 [67; 80]*	83 [78; 89] *°	71 [66; 78]*	90 [86; 95] °"
RE	$\bar{x} \pm S$	80,18 $\pm$ 3,15	63,12 $\pm$ 2,19*	70,65 $\pm$ 3,18*°	60,30 $\pm$ 3,15*	75,93 $\pm$ 3,15°"
	Me (25; 75)	78 [72; 86]	62 [58; 70]*	69 [66; 74] *°	60 [56; 69]*	74 [69; 81] °"
MH	$\bar{x} \pm S$	82,05 $\pm$ 3,16	60,15 $\pm$ 3,41*	71,11 $\pm$ 3,50*°	62,74 $\pm$ 2,85*	79,46 $\pm$ 2,42°"
	Me (25; 75)	83 [75; 88]	60 [55; 64]*	71 [67; 76]*°	61 [56; 67]*	80 [74; 86] °"

Примітки: * – статистично значна різниця між відповідними параметрами ГП та ГД1, ГД2 ($p < 0,05$);

° – статистично значна різниця між відповідними параметрами первинного та повторного обстеження до та після втручання ($p < 0,05$);

□ – статистично значна різниця між відповідними параметрами ГД1 та ГД2 ($p < 0,05$).

Психоемоційний статус осіб ГД1 при повторному обстеженні не змінився ($p > 0,05$ порівняно з первинними результатами шкал HADS) (рис. 1). У представників ГД2 покращення за шкалою тривоги становило 37,8 %, депресії – 34,3 % ($p < 0,05$), перейшовши на рівень безпечних показників.

Статистично значуще зменшення рівня кінезіофобії, що, очевидно було пов'язано з клінічним покращенням – зменшенням болю – відбулось в обох групах (табл. 1). За групою запитань щодо уникання активностей, пов'язаних з рухом щелеп, покращення ГД1 становило 25,4 %, ГД2 – 48,8 %, за соматичним фокусом – відповідно 29,0 % та 49,1 %, за загальним балом TSK-TMD – 27,1 % та 45,9 % ($p < 0,05$).

При повторному обстеженні визначено зменшення негативного впливу на якість життя за всіма шкалами ОНП-14 (табл. 2). Загальний бал у пацієнтів ГД1 покращився на 21,6 %, ГД2 – 53,2 % ($p < 0,05$).

Покращення якості життя за шкалою SF-36 відбулось в обох досліджуваних групах, підтверджуючи переваги застосування програми фізичної терапії (табл. 3): за шкалою PF в осіб ГД1 – на 13,8 %, ГД2 – на 30,5 %, шкалою BP – відповідно на 11,5 % та 20,0 %, шкалою GH – на 15,0 % та 19,0 %, шкалою VT – на 7,9 % та 28,5 %, шкалою SF – на 12,4 % та 26,4 %, шкалою RE – на 11,9 % та 25,9 %, шкалою MH – на 18,2 % та 26,6 %.

Обговорення результатів. Актуальність дослідження лікування та реабілітації пацієнтів з дисфункцією СНЩС надзвичайно велика з точки зору результативності втручання стоматологічної практики та медико-соціальної значущості, особливо щодо працездатної категорії населення. Особливості психоемоційного статусу пацієнтів, що впливає на процес адаптації до результатів ортопедичного лікування, описані рядом авторів [4, 5, 11]. Важливим завданням стоматолога слід вважати вміння усунути тривожність, напруженість, запобігати невротичних реакціям самостійно або у складі мультидисциплінарної команди. Стоматолог повинен стати координатором діагностики, виявлення ризику дисфункції СНЩС за допомогою доступних, відтворюваних, інформативних, економічно ефективних методів лікування та реабілітації дисфункції СНЩС як поширеного стоматологічного захворювання [6, 8, 10]. Проте до цього моменту не існує такої загально визнаної концепції.

Відповідно, надання допомоги пацієнтам з дисфункцією СНЩС є складною проблемою. Її успішне

вирішення можливе за умови комплексного втручання за участю низки фахівців. Така колегіальність забезпечує умови для якнайшвидшого досягнення оптимальних функціональних та естетичних результатів. Аналіз літературних даних підтверджує, що основними патогенетичними механізмами розвитку дисфункції СНЩС є зміни у жувальних м'язах, суглобовому диску, капсулярно-зв'язковому компоненті біомеханічної системи [1, 2]. Також оклюзійно-артикуляційні порушення, нераціональні конструкції, дефекти та деформації зубних рядів, ускладнені порушенням біомеханіки нижньої щелепи, стрес та бруксизм є причинами центрального генезу [5]. Виходячи з цього принципу, лікування та реабілітація пацієнтів з дисфункцією СНЩС мають бути засновані на етіопатогенезі патологічного процесу.

Висновки.

У пацієнтів з больовою дисфункцією скронево-нижньощелепного суглоба визначалась психоемоційне пригнічення на рівні субклінічних рівнів тривоги та депресії (за Hospital Anxiety and Depression Scale), кінезіофобія, асоційована з рухами нижньої щелепи (за Tampa Scale for Kinesiophobia for Temporomandibular Disorders), негативний вплив стоматологічної дисфункції на якість життя (за Oral Health Impact Profile), погіршену якість життя (за SF-36).

Програма фізичної терапії із застосуванням терапевтичних вправ, масажу, електроміостимуляції, пропріоцептивної нервово-м'язової фасилітації, кінезіологічного тейпування жувальних м'язів, щелепно-лицевої ділянки, шиї, прогресивної м'язової релаксації за Джекобсоном, навчання пацієнтів тривалістю 3 місяці у комбінації із застосуванням індивідуальних розвантажуючих кап продемонструвала статистично значуще покращення ($p < 0,05$) досліджуваних показників психоемоційного стану, кінезіофобії, якості життя порівняно з вихідними даними та результатами групи, що корегувала дисфункцію скронево-нижньощелепного суглоба тільки індивідуальними капами.

Засоби фізичної терапії покращують ефективність стоматологічних ортопедичних втручань, отже, їх доцільно застосовувати для покращення психоемоційного стану, кінезіофобії з метою покращення якості життя у пацієнтів з больовою дисфункцією скронево-нижньощелепного суглоба.

Перспективи подальших досліджень полягають у практичному визначенні впливу розробленої

програми фізичної терапії на показники результатів променевого обстеження скронево-нижньощелепного суглоба у пацієнтів з больовою дисфункцією скронево-нижньощелепного суглоба.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References.

1. Beaumont S, Garg K, Gokhale A, Heaphy N. Temporomandibular Disorder: a practical guide for dental practitioners in diagnosis and management. *Aust Dent J.* 2020;65(3):172-180. doi:10.1111/adj.12785
2. Bouloux GF, Chou J, DiFabio V, et al. The Contemporary Management of Temporomandibular Joint Intra-Articular Pain and Dysfunction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2024;82(6):623-631. doi:10.1016/j.joms.2024.01.003
3. Wadhokar OC, Patil DS. Current Trends in the Management of Temporomandibular Joint Dysfunction: A Review. *Cureus.* 2022;14(9):e29314. doi:10.7759/cureus.29314
4. Jung W, Lee KE, Suh BJ. Influence of psychological factors on the prognosis of temporomandibular disorders pain. *J Dent Sci.* 2021;16(1):349-355. doi:10.1016/j.jds.2020.02.007
5. Tran C, Ghahreman K, Huppa C, Gallagher JE. Management of temporomandibular disorders: a rapid review of systematic reviews and guidelines. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2022;51(9):1211-1225. doi:10.1016/j.ijom.2021.11.009
6. Fernández-de-Las-Peñas C, Von Piekartz H. Clinical Reasoning for the Examination and Physical Therapy Treatment of Temporomandibular Disorders (TMD): A Narrative Literature Review. *J Clin Med.* 2020;9(11):3686. doi:10.3390/jcm9113686
7. Alowaimier HA, Al Shutwi SS, Alsaegh MK, et al. Comparative Efficacy of Non-Invasive Therapies in Temporomandibular Joint Dysfunction: A Systematic Review. *Cureus.* 2024;16(3):e56713. doi:10.7759/cureus.56713
8. Mota MML, Aguiar IHAE, de Lima AS, et al. Effectiveness of Laser Acupuncture for Reducing Pain and Increasing Mouth Opening Range in Individuals with Temporomandibular Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Curr Pain Headache Rep.* 2024;28(7):723-742. doi:10.1007/s11916-024-01251-5
9. Salloum K, Karkoutly M, Haddad I, Nassar JA. Effectiveness of Ultrasound Therapy, TheraBite Device, Masticatory Muscle Exercises, and Stabilization Splint for the Treatment of Masticatory Myofascial Pain: A Randomized Controlled Trial. *Clin Exp Dent Res.* 2024;10(4):e921. doi:10.1002/cre2.921
10. Aravitska MH, Sheremeta LM, Danylchenko SI, Dovhan OV. Efektyvnist zasobiv fizychnoyi terapiyi u korektsiyi funktsionalnogo statusu skronevo-nyzhnoshchelepnogo sugloba pry artrozi [The effectiveness of physical therapy in correcting the functional status of the temporomandibular joint in arthrosis]. *Ukrayinskyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu.* 2021;6(34):188-193. DOI: 10.26693/jmbs06.06.188
11. Sayenko OV, Aravitska MH. 2024. Indicators of the functional capacity of the tissues of the maxillo-facial region, the psychoemotional state and the quality of life of patients with the consequences of the mandibular fracture under the influence of physical therapy. *Rehabilitation and Recreation.* 2024;18 (3):51-60. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-1795.2024.18.3.5>.
12. Sayenko OV, Aravitska MH. Otsynuyannya efektyvnosti prohramy reabilitatsiyi khvorykh iz dysfunktsiyeyu skronevo-nyzhnoshchelepnogo sugloba u postimmobilizatsiyonomu periodi pislya perelomiv nyzhnoyi shchelepy za pokaznykamy kineziophobia i ta yakosti zhyttya [Evaluation of the effectiveness of the rehabilitation program for patients with temporomandibular joint dysfunction in the post-immobilization period after fractures of the lower jaw by indicators of kinesiophobia and quality of life]. *Health & Education.* 2023;4:220-225. DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.31>
13. McNeill C. Craniofacial pain--the TMJ management dilemma. *CDA J.* 1985;13(3):34-39.
14. Visscher C. M., Ohrbach R., van Wijk A. J., Wilkosz M., Naeije M. The Tampa Scale for Kinesiophobia for Temporomandibular Disorders (TSK-TMD). *Pain.* 2010;150(3):492-500. doi:10.1016/j.pain.2010.06.002
15. Slade G. D., Spencer A. J. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Health.* 1994;11(1):3-11.

UDC 616.724-009.7-06

ASSESSMENT OF PSYCHO-EMOTIONAL STATE, KINESIOPHOBIA AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH TEMPO-MANDULAR JOINT DYSFUNCTION UNDER THE INFLUENCE OF A PHYSICAL THERAPY PROGRAM

R.V. Hohol, Yu.A. Polataiko, B.V. Grytsulyak

Vasyl Stefanyk Precarpathian National University,
Department of Therapy, Rehabilitation And Morphology,
Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID: 0009-0008-7828-7001,
email: ifrehabplus@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6581-0499,
email: ifrehabplus@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1010-2815,
email: ifrehabplus@gmail.com

Abstract. Purpose: to evaluate the effectiveness of the developed physical therapy program based on the dynamics of indicators of psycho-emotional state, kinesiophobia and quality of life of patients with pain dysfunction of the temporomandibular joint.

Material. 100 people were examined. The comparison group consisted of 35 people without burdened dental status. Group 1 consisted of 33 people with painful dysfunction of the temporomandibular joint, whose symptoms were corrected by wearing individual splints on the lower jaw. Group 2 consisted of 32 individuals with temporomandibular joint pain dysfunction who wore individual splints and underwent a three-month physical therapy program. It included therapeutic exercises with the OraStretch® Press System, exercises for the face, neck, cervical region, back, breathing exercises, relaxation exercises; massage course; electromyostimulation of the

muscles of the maxillofacial region; proprioceptive neuromuscular facilitation of masticatory muscles, neck muscles; kinesiological taping; progressive muscle relaxation according to Jacobson. The result was evaluated according to the dynamics of indicators of Hospital Anxiety and Depression Scale, Tampa Scale for Kinesiophobia for Temporomandibular Disorders, Oral Health Impact Profile, SF-36.

Results. In patients with pain dysfunction of the temporomandibular joint, psychoemotional suppression was determined at the level of subclinical levels of anxiety and depression (according to the Hospital Anxiety and Depression Scale), kinesiophobia associated with jaw movements (according to the Tampa Scale for Kinesiophobia for Temporomandibular Disorders), the negative impact of dental dysfunction on quality of life (according to Oral Health Impact Profile), impaired quality of life (according to SF-36). The physical therapy program demonstrated a statistically significant improvement ($p < 0.05$) of the studied indicators compared to the initial data and the results of the group that corrected the temporomandibular joint dysfunction only with individual splints. The psychoemotional status of group 1 individuals did not change during the re-examination (according to the HADS). Among the representatives of group 2, the improvement on the scale of anxiety was 37.8 %, depression - 34.3 % ($p < 0.05$),

moving to the level of safe indicators. A statistically significant decrease in the level of kinesiophobia according to the Tampa Scale for Kinesiophobia for Temporomandibular Disorders in group 1 was 27.1 %, in group 2 - 45.9 % ($p < 0.05$). The overall score of Oral Health Impact Profile in patients of group 1 improved by 21.6 %, group 2 – by 53.2 % ($p < 0.05$).

Quality of life improved according to the SF-36 scale in both studied groups, confirming the benefits of using the physical therapy program: according to the physical function scale in people of group 1 - by 13.8 %, in group 2 - by 30.5 %, according to the bodily pain scale - respectively by 11.5 % and 20.0 %, by the general health scale – by 15.0 % and 19.0 %, by the vitality scale – by 7.9 % and 28.5 %, by the social function scale – by 12.4 % and 26.4 %, by the role emotional scale – by 11.9 % and 25.9 %, by the mental health scale – by 18.2 % and 26.6 %.

Conclusions. Means of physical therapy improve the effectiveness of dental orthopedic interventions, therefore, it is advisable to use them to improve the psychoemotional state, kinesiophobia in order to improve the quality of life in patients with pain dysfunction of the temporomandibular joint.

Keywords: maxillofacial region, rehabilitation, physical therapy in dentistry, temporomandibular joint, joint dysfunction.

Стаття надійшла в редакцію 11.11.2024 р.

Стаття прийнята до друку 28.11.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.32

УДК 611.664/612.621.31:618.177+616-092.12+159.9:61

ВИЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ ЕСТРОГЕНОВИХ ТА ПРОГЕСТОРОНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ЕНДОМЕТРІУ У ЖІНОК З НЕПЛІДДАМ ТА ПЕРЕНЕСЕНИМ ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ

І.С. Головчак¹, О.Г. Бойчук¹, В.М. Мацькевич², І.М. Купчак¹¹Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології післядипломної освіти, м. Івано-Франківськ, Україна²Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра радіології та радіаційної медицини, м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0000-0002-8076-0506, email: holovchak18@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-4439-3099, email: l.bojchuk@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4833-7134, email: irkupchak@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-2663-9702, email: vmatskevych@ifnmu.edu.ua

Резюме. Мета. Підвищення ефективності дослідження експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів ендометрію в залежності від фази менструального циклу у пацієнток з непліддям та перенесеним постковідним синдромом.

Матеріали та методи. Упродовж 2021-2024 років проведено наукове дослідження, в яке ввійшло сукупно 120 пацієнток. З них дослідну групу склало 80 жінок, а контрольну групу – 40 жінок. Основним критерієм включення у дослідну групу була наявність документально підтвердженого ПКС. Критерієм включення в контрольну групу була відсутність в анамнезі перенесеної COVID-19. Для вивчення експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів після проведеної офісної гістероскопії з забором біопсії візуально найбільш змінених ділянок ендометрію у середній фазі проліферативної стадії та у середній фазі секреторної стадії (різних менструальних циклів) виконано імуногістохімічне дослідження з антитілами даних рецепторів.

Результати. Було встановлено достовірну різницю між групами у середній стадії секреторної фази, а саме: реактивність ERα у клітинах стромы у дослідній групі була знижена у 26 випадках (32,5 %) та у 4 випадках (10,0 %) контрольної групи при ідентифікації змін, яким було присвоєно 3 бали ($p=0,007$). Також достовірна різниця встановлена між когортами у середній стадії секреторної фази щодо реактивності PR в епітеліальних клітинах залоз: у дослідній групі була знижена у 20 випадках (25,0 %) та у контрольній групі у 2 випадках (5,0 %) і становила 3 бали, що відповідало слабкій реакції згідно з використаною шкалою розрахунку експресії ($p=0,006$).

Висновки. У жінок з непліддям та перенесеним постковідним синдромом відзначено у середній стадії секреторної фази зниження експресії естрогенового рецептору-α в стромальному компоненті та прогестеронового рецептора в епітелії залоз шляхом імуногістохімічного дослідження зразків ендометрію.

Ключові слова: непліддя, постковідний синдром, ендометрій, гістероскопія, імуногістохімічне дослідження.

Вступ. Згідно з визначенням ВООЗ непліддя – це захворювання репродуктивної системи, що визначається як неспроможність завагітніти після 12 чи більше місяців регулярного незахищеного статевого життя [1]. Як вказує Р. Njagi et al. у систематичному огляді – від 48,5 до 72,4 мільйонів пар страждають безпліддям, а поширеність цього захворювання становить 12,6-17,5 % серед пар у репродуктивному віці [2]. Окрім власне коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19), яка, як відомо, негативно впливає на ендокринну систему, а саме наднирникові залози, спричинюючи малоокрів'я судин [3], тривалий затяжний перебіг інфекції коронавірусу 2 гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), викликає не менше занепокоєння у репродуктологів, ендокринологів, гістологів та інших науковців, які працюють у напрямку досліджень впливу COVID-19 та постковідного синдрому (ПКС) на ендокринну функцію організму [4-5]. Вивчення експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів дозволяє оцінити сприйнятливості слизової оболонки матки до імплантації та виявити причини дисфункції

менструального циклу [6]. Таким чином, дослідження змін тканини ендометрію на мікроскопічному рівні дозволить доповнити наукові дані щодо існуючих досліджень порушення репродуктивної функції у жінок з перенесеним ПКС.

Обґрунтування дослідження. Сприйнятливості слизової оболонки матки до імплантації бластоцисти на рецепторному рівні залишається наріжним каменем на перетині досліджень репродуктології, ендокринології та гістології. Імуногістохімічна діагностика естрогеново-прогестеронового балансу доповнює розуміння у ланці, що відповідає за визначення експресії білків рецепторів в епітелії та стромі та дозволяє виявити дефекти сприйнятливості, які можуть відігравати вирішальну роль у неплідді.

Мета дослідження. Підвищити ефективність дослідження експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів ендометрію в залежності від фази менструального циклу у пацієнток з непліддям та перенесеним постковідним синдромом.

Матеріали та методи. На базі Державного закладу «Прикарпатський Центр репродукції людини» МОЗ України впродовж 2021-2024 років проведено наукове дослідження, в яке ввійшло сукупно 120 пацієнток 3 них дослідну групу склало 80 жінок, а контрольну групу – 40 жінок. Основним критерієм включення у дослідну групу була наявність документально підтвердженого ПКС. Критерієм включення в контрольну групу була відсутність в анамнезі перенесеної COVID-19. Також критеріями включення в обидві когорти були: діагностоване непліддя, причиною якого є жіночий фактор, репродуктивний вік, підписана пацієнткою інформована згода на участь в дослідженні. До критеріїв виключення з обох вибірок належали: виявлення вірусу імунодефіциту людини, вірусних гепатитів та інших інфекцій, що передаються статевим шляхом, а також – туберкульозу сечостатевої системи, злоякісних новоутворень, розладів психічної сфери, що спричинюють неможливість встановлення комунікації і дієздатності особи.

Для вивчення експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів проведено перелічені підготовчі етапи: згідно календарного розрахунку дня менструального циклу проведено офісну гістероскопію з заборою біопсії візуально найбільш змінених ділянок ендометрію у середній фазі проліферативної стадії та у середній фазі секреторної стадії (інвазивна діагностична процедура гістероскопії у проліферативній та секреторній стадіях проводилась у різні менструальні цикли). Перед проведенням гістероскопії було проведено ультразвукове сканування органів малого тазу з трансвагінальним доступом. Відібрані зразки упаковані в тришарову систему та охолоджені до 4°C направлено до патогістологічної лабораторії, де виконували вирізку біоматеріалу та поміщали його у нейтральний забуферений формалін для фіксації, промивали, зневоднювали та заливали у парафін, для формування блоків, з яких виготовляли тонкі зрізи для світлової мікроскопії. Після зафарбування гематоксилином-еозином зрізів на скельцях, здійснювали датування ендометрію за Нойесом [7]. Після проведення рутинної гістологічної діагностики та аналізу її результатів, виконано імуногістохімічне дослідження з антитілами для визначення експресії естрогенових (ERα) (SP1, Master diagnostica) та прогестеронових (PR) (Clone 16, Master diagnostica) рецепторів. Напівкількісну оцінку для визначення експресії даних рецепторів виконували за допомогою гістошкали Оллреда (англ.: Allred), показники якої вираховуються за формулою: інтенсивність забарвлення (0 – відсутнє, 1+ – слабе, 2+ – помірне, 3+ – виражене) додана до відсотка позитивно забарвлених клітин, яким присвоєно рангові значення: 0 – відсутність забарвлення; 1 – < 1 %; 2 – 1-10 %; 3 – 11-33 %; 4 – 34-66 %; 5 – 67-100 % забарвлених клітин). Таким чином, сума може набувати значень від 0 до 8 (за винятком значення 1) [8-9].

Дизайн наукової роботи сплановано та виконано відповідно до положення Гельсінської

Декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Поточне дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ім. І.Д. Ланового «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ державної реєстрації 0121U109269), затверджено Комісією з питань біоетики Івано-Франківського національного медичного університету (Протокол № 131/22 від 24.11.2022 року). При обробці результатів дотримано принципу анонімності даних обстежених жінок.

Для проведення статистичної обробки інформації було використано програми Excel ліцензійного пакету Microsoft 365 з доступними статистичними калькуляторами. Абсолютні значення подані також у відсотковому співвідношенні частки виявленого показника до загальної кількості осіб у групі. Статистично достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$, при розрахунку вірогідності для чотирипольних таблиць за допомогою точного тесту Фішера.

Результати дослідження та обговорення результатів. Не було достовірної різниці між групами при співставленні когорт між собою за кожним показником шкали Оллреда при ІГХ-дослідженні ендометрію в середній стадії проліферативної фази з маркуванням його антитілами до ERα. У п'ятій частині контрольної групи та дослідної групи рівень експресії ERα свідчив про гіпоекспресію. Показники експресії у залозах на рівні 0, 2 та 8 балів не відзначалось у жодній з когорт. Також не було випадків, які б відповідали 0, 2, 7 чи 8 балів при оцінці клітин строми. Відзначено інтенсивність реакції у більше, ніж 35% клітин епітелію залоз, що становило 7 балів в одній пацієнтки дослідної групи (рис. 1).

Не було достовірної різниці між групами при ІГХ-експресії PR у залозах. При аналізі реактивності строми, було виявлено слабшу PR-експресію порівняно з залозистим компонентом: більше 30% зразків у контрольній групі проявляли слабку реакцію з антитілом - на рівні 4 балів, а у дослідній – на рівні 3 балів (рис. 2).

Експресія ERα в клітинах строми була дисоційована, в більшій мірі була помірна, в епітелії залоз – нерівномірна в обох групах. Експресія PR в епітелії залоз – нерівномірна, дисоційовано слабка, а в стромальному компоненті – дисоційована, в більшій мірі помірна в обох вибірках (рис.3).

Було встановлено достовірну різницю між групами у середній стадії секреторної фази, а саме: реактивність ERα у клітинах строми у дослідній групі була знижена у 26 випадках (32,5 %) та у 4 випадках (10,0 %) контрольної групи при ідентифікації змін, яким було присвоєно 3 бали ($p=0,007$). Не було достовірно виявленої різниці між групами при оцінці експресії ERα у залозистому компоненті (рис. 4).

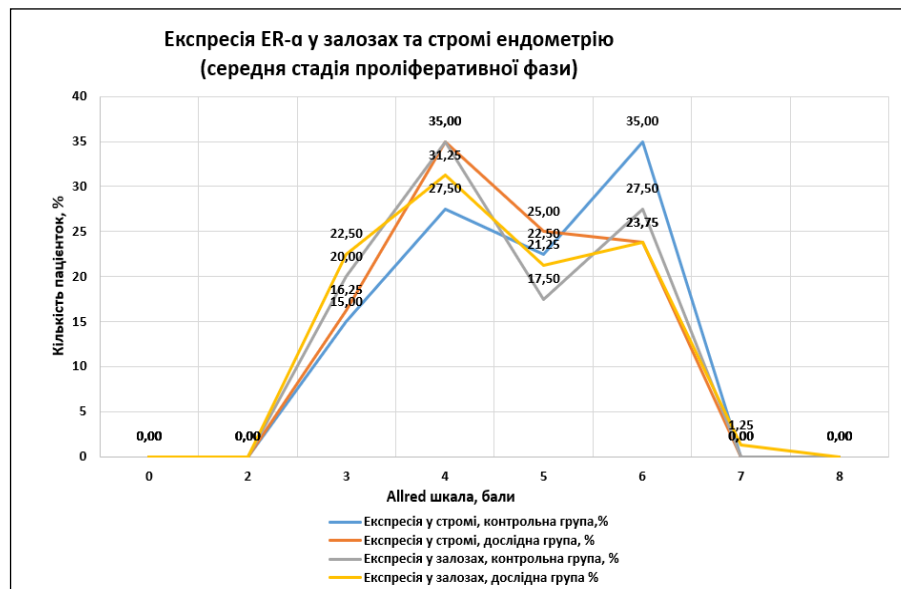


Рис. 1. Лінійчата діаграма, що відображає рівень експресії естрогенового рецептора-α згідно з шкалою Оллреда у пацієнок контрольної та дослідної групи (%) у залозистому та стромальному компонентах в проліферативній фазі.

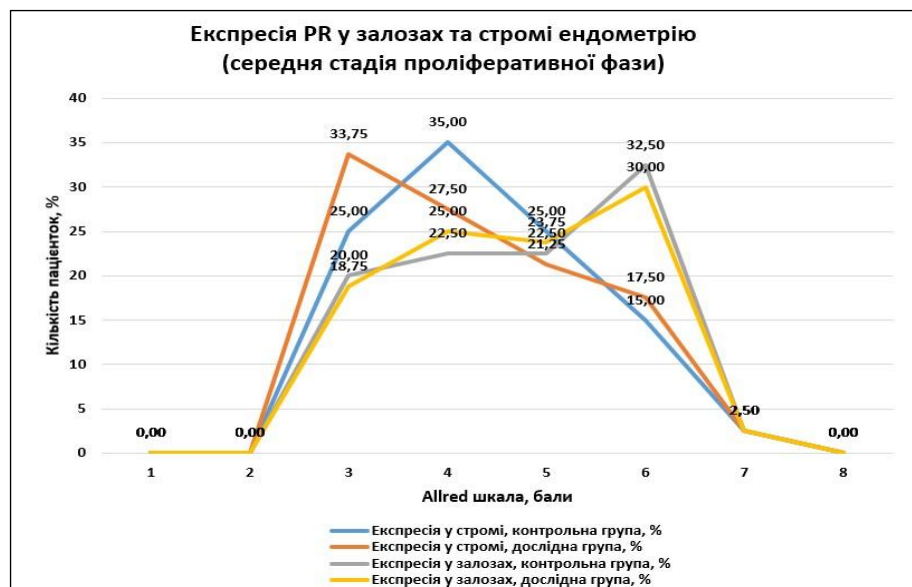


Рис. 2. Лінійчата діаграма, що відображає рівень експресії прогестеронового рецептора згідно з шкалою Оллреда у пацієнок контрольної та дослідної групи (%) у залозистому та стромальному компонентах в проліферативній фазі.

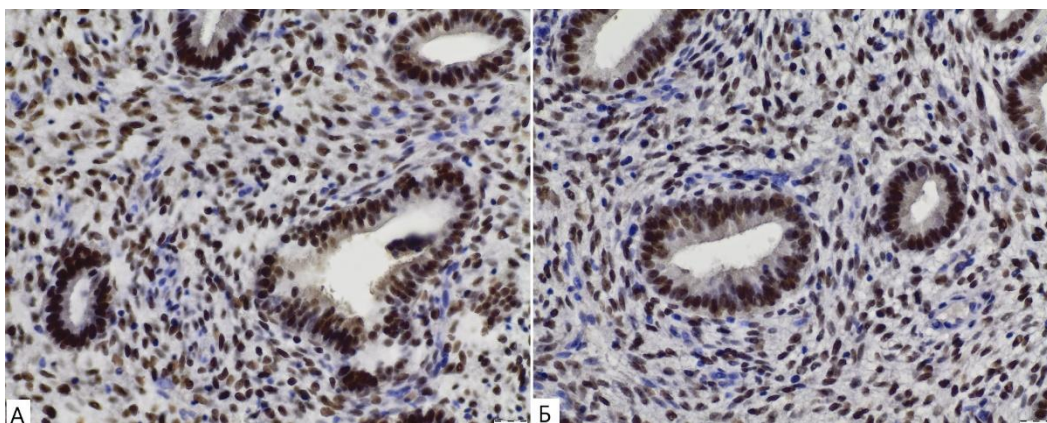


Рис. 3. Імуногістохімічне забарвлення зразків ендометрію у середній стадії проліферативної фази пацієнок дослідної групи (збільшення: 400): А. Експресія естрогенового рецептора-α; Б. Експресія прогестеронового рецептора.

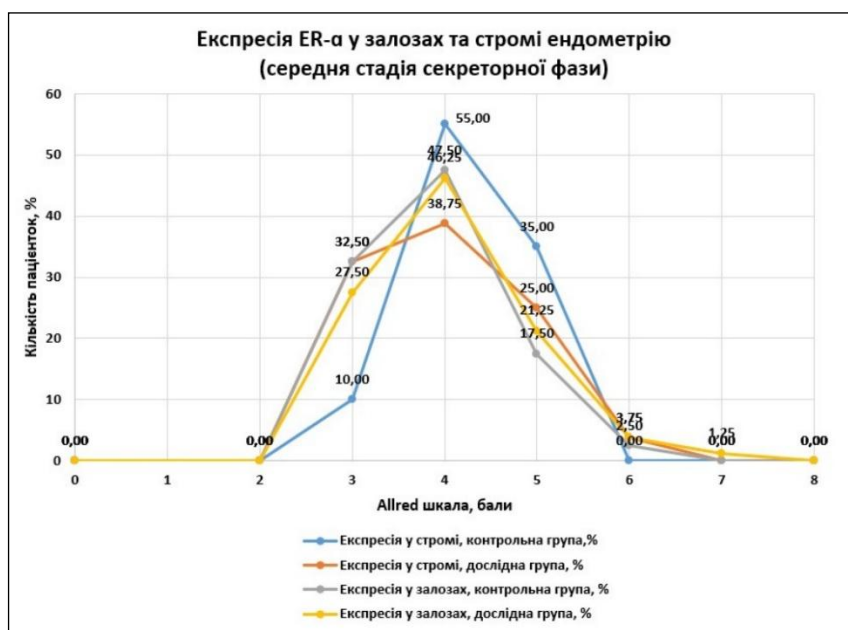


Рис. 4. Лінійчатая діаграма, що відображає рівень експресії естрогенового рецептора-α згідно з шкалою Оллреда у пацієнок контрольної та дослідної групи (%) у залозистому та стромальному компонентах в секреторній фазі.

Також достовірна різниця встановлена між групами у середній стадії секреторної фази щодо реактивності PR в епітеліальних клітинах залоз: у дослідній групі була знижена у 20 випадках (25,0 %) та у контрольній групі у 2 випадках (5,0 %) і становила 3

бали, що відповідало слабкій реакції згідно з використаною шкалою розрахунку експресії ($p=0,006$). Не було достовірно виявленої різниці між групами при оцінці експресії PR у стромальному компоненті (рис. 5).

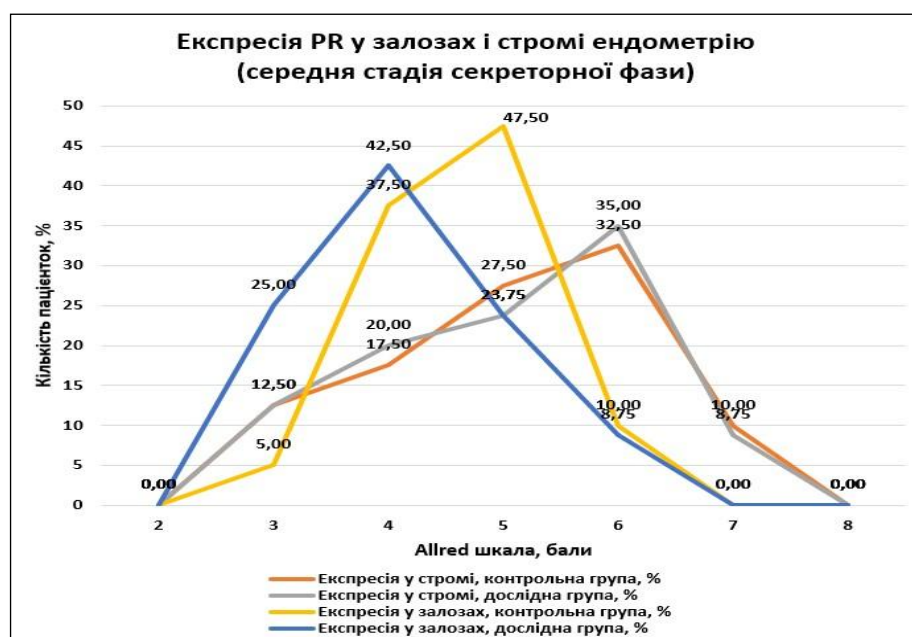


Рис. 5. Лінійчатая діаграма, що відображає рівень експресії прогестеронового рецептора згідно з шкалою Оллреда у пацієнок контрольної та дослідної групи (%) у залозистому та стромальному компонентах в секреторній фазі.

Експресія ERα в клітинах епітелію залоз була дисоційовано слабка, рівномірна, в клітинах стромі – дисоційована, переважно слабка в дослідній групі. Експресія PR в епітелії залоз в більшості дисоційована

слабка, рівномірна, збережена, а в стромальному компоненті – рівномірно висока, збережена в дослідній групі (рис.6).

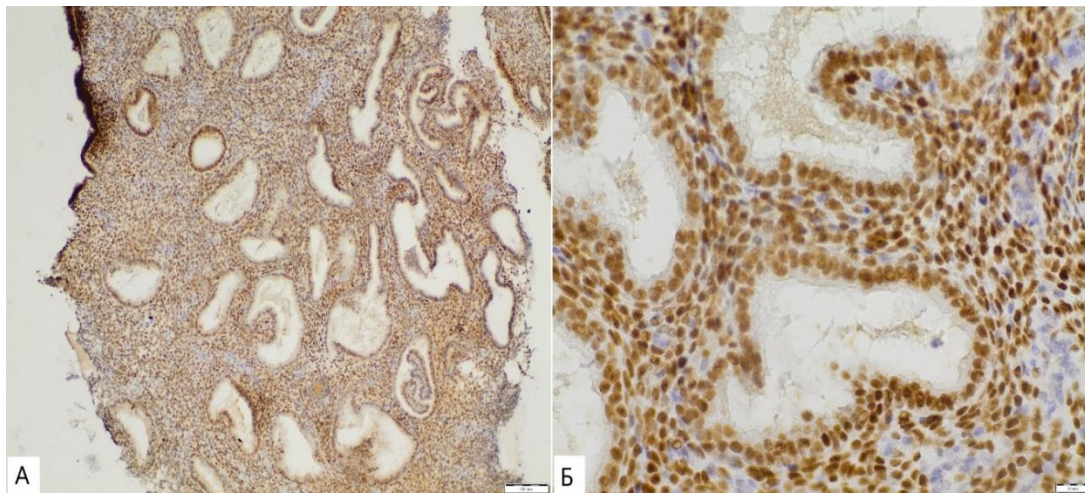


Рис. 6. Імуногістохімічне забарвлення зразків ендометрія у середній стадії секреторної фази пацієнток дослідної групи: А. Експресія естрогенового рецептора-α (збільшення: 100); Б. Експресія прогестеронового рецептора (збільшення: 400).

Як можна проаналізувати з отриманих результатів, більш чутливою до тривалого прозапального фону, спричиненого затяжним COVID-19, є лютеїнова фаза. Однією з версій, за якою змінюються гормональний баланс у другій половині менструального циклу є системна запальна відповідь організму поєднана з гіперкоагуляційним станом згортальної функції крові та залученням тканинних базофілів до формування імунної реактивності [10]. За даними огляду Ю. Мищика, вагітність з абортивним наслідком зустрічалась у жінок з інфікуванням SARS-CoV-2 на ранніх термінах вагітності [11]. Щодо сумуючого негативного впливу власне тривалого ПКС у жінок з непліддям треба враховувати, що у таких випадках слід розглянути гіпотезу багатоцільового ураження не лише безпосередньо вірусом, а й з залученням ланок прозапального статусу, які негативно відображаються на менструальній функції, розвитку депресії, загострень супутніх захворювань [12-13]. Порушення естрогеново-прогестеронового балансу спричинює зміни секреторної активності залоз, що в морфологічній діагностиці може потребувати також гістохімічних методик забарвлення зрізів [14-15]. Таким чином, ПКС володіє багатовекторним негативним впливом, особливо, у жінок із спровокованою репродуктивною функцією іншими патологічними станами та потребує додаткових досліджень клінічних показників та морфологічних змін в тканинах ендометрію.

Висновки. У жінок з непліддям та перенесеним постковідним синдромом відзначено у середній стадії секреторної фази зниження експресії естрогенового рецептора-α в стромальному компоненті та прогестеронового рецептора в епітелії залоз шляхом імуногістохімічного дослідження зразків ендометрію.

Перспективи подальших досліджень. Проведення електронномікроскопічного дослідження біопатів ендометрію з деталізованою характеристикою стромального, залозистого та судинного компонентів у жінок з постковідним синдромом в анамнезі.

Подяка. Колектив авторів висловлює подяку відділенню патологічної анатомії КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» та ТОВ «Гістологія» за надання допомоги в інтерпретації та фотофіксації морфологічних зображень.

References.

1. WHO. Infertility Fact Sheet. Geneva: World Health Organization, 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
2. Njagi P, Groot W, Arsenijevic J, Dyer S, Mburu G, Kiarie J. Financial costs of assisted reproductive technology for patients in low- and middle-income countries: a systematic review. *Human Reproduction Open*. 2023;2:hoad007. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoad007>
3. Gychka SG, Horoshchak AY, Nikolaienko SI, Dibrova VA, Dibrova YV, Kuzyk PV, et al. Influenza A (H1N1) and COVID-19: features of adrenal lesions. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2020;0:79–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.30978/CEES-2020-2-79>
4. Kindrativ EO, Vasylyk VM, Matskevych VM, Kostyuk VM, Semchenko VA, et al. Retrospective analysis of coronavirus disease lethal cases. *Fiziologichnyi zhurnal*. 2021;67:76–85. <http://dx.doi.org/10.15407/fz67.04.076>
5. Ostafiichuk S, Prudnikov P, Motsyuk Y. Impact of COVID19 on clinical symptoms in women with genital endometriosis. *Perinatology and reproductology: from research to practice*. 2022;2:50–7. <http://dx.doi.org/10.52705/2788-6190-2022-01-5>
6. Dixit SG, Ghatak S, Singh P, Bhattacharya S. Estrogen receptor, progesterone receptor and CD8+ expression in endometrium of women of unexplained infertility. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2018;47:533–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.05.006>
7. Kliman HJ. Noyes, Hertig, and Rock revisited. *F&S Reports*. 2020;1:2–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.xfre.2020.04.004>
8. Brouckaert O, Paridaens R, Floris G, Rakha E, Osborne K, Neven P. A critical review why assessment of steroid hormone receptors in breast cancer should be quantitative. *Annals of Oncology*. 2013;24:47–53. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds238>
9. Phillips T, Murray G, Wakamiya K, Askaa J, Huang D, Welcher R, et al. Development of standard estrogen and progesterone receptor immunohistochemical assays for selection of patients for antihormonal

- therapy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2007;15:325–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.pai.0000213135.16783.bc>
10. Szukiewicz D, Wojdasiewicz P, Watroba M, Szewczyk G. Mast Cell Activation Syndrome in COVID-19 and Female Reproductive Function: Theoretical Background vs. Accumulating Clinical Evidence. *Journal of Immunology Research*. 2022;2022:ID 9534163. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2022/9534163>
 11. Mytsyk Y. 2019-nCoV pandemic: impact on reproductive health. *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society*. 2020;59:82–4. <http://dx.doi.org/10.25040/ntsh.2020.01.13>
 12. Bechmann N, Maccio U, Kotb R, Dweik RA, Cherfane M, Moch H, et al. COVID-19 Infections in Gonads: Consequences on Fertility? *Hormone and Metabolic Research*. 2022;54:549–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/a-1891-6621>
 13. Błażejowski G, Witkoś J. The Impact of COVID-19 on Menstrual Cycle in Women. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12:4991. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12154991>
 14. Mishyna KM, Gychka SG, Kuzyk PV. Morphological manifestation of glycogen synthesis in the uterus as one of the target markers of reproductive success. *Ukrainian Medical Journal*. 2020;136. Available from: <http://dx.doi.org/10.32471/umj.1680-3051.136.176080>
 15. Safarova AF. The features of endometrial receptivity in women underwent in vitro fertilization procedure. *Reproductive health of woman*. 2024;3:104–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.30841/2708-8731.3.2024.305505>

UDC 611.664/612.621.31:618.177+616-092.12+159.9:61
DETERMINATION OF THE EXPRESSION OF ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTORS IN THE ENDOMETRIUM IN WOMEN WITH INFERTILITY AND POST-COVID SYNDROME

I.S. Golovchak¹, O. H. Boychuk¹, V.M. Matskevych²,
 I.M. Kupchak¹

¹*Ivano-Frankivsk National Medical University,
 Department*

*of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate
 Education, Ivano-Frankivsk, Ukraine,*

²*Ivano-Frankivsk National Medical University,
 Department of Radiology and Radiation Medicine,
 Ivano-Frankivsk, Ukraine*

ORCID ID: 0000-0002-8076-0506,

email: holovchak18@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-4439-3099,

email: l.boychuk@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4833-7134,

email: irkupchak@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-2663-9702,
 email: vmatskevych@ifnmu.edu.ua

Abstract. Studying the expression of estrogen and progesterone receptors makes it possible to assess the susceptibility of the uterine mucosa to implantation and to identify the causes of menstrual cycle dysfunction.

The aim. Increasing the effectiveness of the study of the expression of estrogen and progesterone receptors of the endometrium depending on the phase of the menstrual cycle in patients with infertility and post-COVID syndrome.

Materials and methods. During 2021-2024, a scientific study was conducted, which included a total of 120 patients. Of them, the experimental group consisted of 80 women, and the control group - 40 women. The main criterion for inclusion in the research group was the presence of a documented post-COVID syndrome. The criterion for inclusion in the control group was the absence of a history of COVID-19. Also, the requirements for inclusion in both cohorts were: diagnosed infertility, the cause of which is a female factor, reproductive age, and informed consent signed by the patient to participate in the study. Exclusion criteria from both samples included the detection of the human immunodeficiency virus, viral hepatitis, and other sexually transmitted infections, as well as - tuberculosis of the genitourinary system, malignant neoplasms, mental disorders that cause the impossibility of establishing communication and functional capacity of the person. To study the expression of estrogen and progesterone receptors, after an office hysteroscopy with a biopsy of the visually most changed areas of the endometrium in the middle phase of the proliferative stage and in the middle phase of the secretory stage (of different menstrual cycles), an immunohistochemical study with antibodies to these receptors was performed.

The results. A significant difference between the groups was found in the middle stage of the secretory phase; namely, the reactivity of ERα in the stromal cells in the experimental group was reduced in 26 cases (32.5%), and 4 cases (10.0%) in the control group and the predominant amount was 3 points (p=0.007). Also, a significant difference was established between the cohorts in the middle stage of the secretory phase regarding PR reactivity in the epithelial cells of the glands: in the experimental group, it was reduced in 20 cases (25.0%), and in the control group in 2 cases (5.0%) and was 3 points, which corresponded to a weak reaction according to the expression calculation scale used (p=0.006).

Conclusions. In women with infertility and post-COVID syndrome, a decrease in the expression of estrogen receptor-α in the stromal component and progesterone receptor in the epithelium of the glands was noted in the middle stage of the secretory phase by immunohistochemical examination of endometrial samples.

Keywords: infertility, post-COVID syndrome, endometrium, hysteroscopy, immunohistochemical study.

Стаття надійшла в редакцію 24.11.2024 р.

Стаття прийнята до друку 28.11.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.38

УДК 616.36-003.826:616.34-008.87-038: 616.153.915

SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH IN THE INTESTINE AND MICROBIOME ALTERATIONS AS A RISK FACTOR FOR LIPID METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Kh. B. Kvit, N.V. Kharchenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Therapy No. 1, Medical Diagnostics, Hematology, and Transfusiology of FPDO, Lviv, Ukraine
Shupyk National University of Health of Ukraine, Department of Gastroenterology, Dietetics, and Endoscopy, Kyiv, Ukraine
ORCID: 0000-0003-1394-9429, email: akskris88@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-7443-2314, email: gastro_endo@ukr.net,

Abstract. Dysbiosis, or microbial imbalance, can lead to diseases like obesity, insulin resistance, lipid metabolism disorders, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). NAFLD, a leading chronic liver disease globally associated with metabolic syndrome, highlights the significance of gut health. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is an example of microbiota imbalance, characterized by excessive bacterial growth in the upper intestine, causing nutrient absorption disruption and bile acid imbalance.

Recent studies show a strong association between SIBO and lipid metabolic disorders in NAFLD patients, where gut-liver interactions enable bacterial toxins and products to impact liver function through a weakened gut barrier. Current studies show gut microbiota alterations significantly influence NAFLD and related metabolic disorders. Key bacterial groups like Firmicutes, Bacteroidetes, and Actinobacteria, and the Firmicutes/Bacteroidetes index are of particular interest. Patients with NAFLD show elevated Firmicutes and lower Bacteroidetes. An increased Firmicutes/Bacteroidetes index is a marker of NAFLD, correlating with obesity and hypercholesterolemia progression.

This study aims to assess gut microbiome composition and SIBO prevalence in NAFLD patients, determining their role as risk factors in disease progression.

A total of 342 patients with dyslipidemia from St. Panteleimon Hospital, Truskavetskurort LLC, and Intersono Medical Center were included, aged 21-69 (mean 45.03 ± 0.67). The inclusion criteria were confirmed hyperlipidemia by clinical lab tests and family history. 150 control patients without dyslipidemia (mean age 45.98 ± 0.43) were also included, matched in age, gender, and comorbidities. NAFLD diagnosis was based on ultrasound or liver steatometry, with stages (S1-S3) established by parenchymal echogenicity and hepato-renal index. Diagnostic criteria included ultrasound, steatometry, and cardiometabolic risk factors (waist circumference, blood pressure, triglyceride, HDL levels, fasting glucose, HOMA-IR, and C-reactive protein). Exclusion criteria included significant alcohol consumption, hepatitis B/C, autoimmune liver diseases, cirrhosis, and prior antibiotic use. All patients underwent biochemical tests, stool sample DNA extraction, and qPCR for Firmicutes, Actinobacteria, and Bacteroidetes. SIBO was assessed using hydrogen breath tests, with a positive result being hydrogen levels above 20 ppm.

Gut microbiome analysis showed significant differences between dyslipidemia patients and controls, with lower Bacteroidetes and higher Other bacteria. SIBO was found in 53.4 % of dyslipidemia and 52.2 % of NAFLD patients, but only 34 % of controls. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio increased in NAFLD patients and correlated with higher triglycerides and TNF- α levels. Actinobacteria levels correlated with C-reactive protein and TNF- α , indicating that Firmicutes growth influences lipid metabolism disruption.

This study confirms gut microbiome's critical role in dyslipidemia and NAFLD, with SIBO prevalent in NAFLD, particularly in steatosis and type IIb dyslipidemia. Key findings show the increased Firmicutes/Bacteroidetes ratio and Firmicutes' role in lipid metabolism disorders, highlighting SIBO's impact on NAFLD progression. Further research is needed to determine microbiome changes as predictive markers for NAFLD and dyslipidemia and explore SIBO treatment as a potential treatment strategy.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, gut microbiome, SIBO, dyslipidemia, hyperlipidemia, small intestinal bacterial overgrowth.

Introduction. The gut microbiome plays a significant role in maintaining human health and regulating metabolic processes. Dysbiosis, or an imbalance in the gut microbiota, can lead to various metabolic diseases, such as obesity, insulin resistance, lipid metabolism disorders, and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [1]. NAFLD is one of the most common chronic liver diseases, closely associated with metabolic syndrome, and presents a global public health challenge [2, 3].

Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is one manifestation of microbiota imbalance, characterized by excessive bacterial growth in the upper intestine. SIBO

can disrupt nutrient and bile acid absorption, promoting lipid metabolism disorders and NAFLD progression [4, 5]. Studies confirm that NAFLD patients more frequently have SIBO, potentially exacerbating metabolic disorders by altering fat metabolism [6].

Gut-liver axis, through which microbiota influences liver function, plays a crucial role in NAFLD pathogenesis. Bacterial products and toxins may pass through a weakened intestinal barrier, reach the liver, and cause inflammation and lipid metabolism disruption [7,8]. Microbiota dysbiosis also affects bile acid metabolism, an important factor in NAFLD development [9].

Thus, the gut microbiome and SIBO may play a key role in NAFLD pathogenesis and associated lipid metabolism disorders. However, whether these microbiome changes precede lipid metabolism disorders or result from prolonged metabolic imbalances accompanying NAFLD remains an open question requiring further investigation.

Base of the Study. Current research suggests that alterations in gut microbiota composition may significantly impact the development of NAFLD and metabolic disorders, particularly lipid metabolism. Special attention is given to the imbalance between major bacterial groups, such as Firmicutes, Bacteroidetes, and Actinobacteria, and the Firmicutes/Bacteroidetes index [10, 11].

Patients with NAFLD exhibit increased Firmicutes and decreased Bacteroidetes. Specifically, an increased Firmicutes/Bacteroidetes index is a characteristic marker for these patients and is associated with the progression of metabolic disorders, including obesity and hypercholesterolemia [12, 13] Actinobacteria levels are also elevated, potentially contributing to increased plasma lipid levels, including total cholesterol and triglycerides [14].

In patients with hypercholesterolemia, a significantly higher Firmicutes/Bacteroidetes index may be linked to increased fat absorption and bile acid metabolism disruption [15]. A high Firmicutes level is associated with enhanced lipid absorption, while Bacteroidetes promote lipid breakdown and excretion [16, 17]. This explains the increased cholesterol and triglyceride concentrations in NAFLD patients with associated lipid metabolism disorders [18].

Thus, the imbalance in gut microbiota composition, particularly changes in Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, and Firmicutes/Bacteroidetes index, are key factors in NAFLD pathogenesis and cholesterol metabolism disorders, requiring further research to develop new therapeutic approaches.

Aim of the Study. The study aimed to determine the gut microbiome composition and SIBO prevalence in NAFLD patients and assess the role of these changes as potential risk factors in the progression of these diseases.

Materials and Methods. A total of 342 patients with dyslipidemia were examined, who were either hospitalized in the therapeutic department of St. Panteleimon Hospital of the First Territorial Medical Association of Lviv or visited outpatient facilities in the therapeutic department of Truskavetskurort LLC or Intersono Medical Center, consulting units No. 1 and No. 2.

Among the patients examined, there were 139 men and 203 women, aged 21 to 69 years, with an average age of 45.03 ± 0.67 years.

The inclusion criteria for patients in the study were as follows:

- Presence of hyperlipidemia, confirmed by clinical laboratory tests and family history.
- Patient consent to participate in the study.

Additionally, 150 patients without dyslipidemia were included as the control group, with an average age of 45.98 ± 0.43 years. This group consisted of 53 women and 32 men. Both groups were comparable in terms of age, gender, and comorbidities.

NAFLD was diagnosed in 152 (44.4%) patients with lipid metabolism disorders based on ultrasound examination and/or liver steatometry.

NAFLD diagnostic criteria included diffuse echogenicity increase in liver parenchyma and the brightness ratio between the liver and kidney. The stages of hepatic steatosis by ultrasound criteria were as follows: S1: Increased parenchymal echogenicity. S2: Mild hepatomegaly, increased parenchymal echogenicity, fragmentation, and smoothing of vascular patterns. S3: Hepatomegaly, increased parenchymal echogenicity, loss of vascular pattern, echo signal attenuation to the diaphragm contour, and loss of diaphragm clarity.

Additional NAFLD diagnostic criteria included the cardiometabolic risk factors, in addition to ultrasound or steatometry findings:

- Waist circumference >102 cm for men and >88 cm for women.
- Blood pressure $>130/85$ mm Hg or taking medication for arterial hypertension (AH).
- Plasma triglyceride level above 1.70 mmol/L or specific lipid-lowering therapy.
- High-density lipoprotein (HDL) levels in blood plasma <1.0 mmol/L for men and <1.3 mmol/L for women or specific lipid-lowering therapy.
- Fasting blood glucose from 5.6 to 6.9 mmol/L or HbA1c from 5.7 to 6.4%.
- Insulin resistance index (HOMA-IR) >2.5 .
- Plasma high-sensitivity C-reactive protein level >2 mg/L.

The exclusion criteria for patients in this study were history of significant alcohol consumption (> 20 g/day), evidence of hepatitis B or C infection, autoimmune hepatitis, histological evidence of other concomitant chronic liver diseases, pregnant women, cirrhosis with and without complications (ascites, variceal bleeding, systemic infection, or hepatocellular carcinoma), history of chronic inflammatory bowel disease or bariatric surgery, or treatment with antibiotics within 1 month before inclusion

Biochemical tests. Both groups of patients underwent biochemical evaluation of serum that included blood cell count, lipid profile (total cholesterol (TC), high-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL), very low-density lipoproteins (VLDL), triglycerides (TG)), high sensitive C-reactive protein (hsCRP), alaninaminotransferase (ALT), aspartataminotransferase (AST), gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP), bilirubin (total, direct, indirect), urea, uric acid, albumin, total protein, tumor necrotizing factor- α (TNF- α), apolipoprotein B (apo B), apolipoprotein A1 (apo A1), HOMA index, tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Biochemical tests were carried out using commercially available test kits.

Sample collection and DNA extraction for microbiome detection. PCR reaction was performed in real-time thermal cycler Rotor-Gene 6000 (QIAGEN, Germany).

All patients underwent a hydrogen breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) using the Gastrolzyer® device (manufactured by Bedfont Scientific Ltd.). A positive result was considered if the hydrogen level in the initial breath exceeded 20 ppm, or if an increase of more than 20 ppm from the baseline level was recorded every 20 minutes over a 90-minute period.

Statistical analysis. The reliability of changes in indicators in the normal distribution in the sample was determined by the paired Student's t test, in case of difference from the normal - by the criterion of F. Wilcoxon. Differences were considered statistically significant for $p < 0.05$.

The data distribution was investigated by the graphical method and by the Shapiro-Wilk normality test. Correlational relationship was examined by calculating Pearson's product moment correlation coefficients (r) on raw data. All calculations charting were carried out in the programming language R in the development environment of RStudio.

Study Results. The gut microbiome composition was examined in patients with dyslipidemia in comparison with the control group.

According to the data in Table 1, patients in the group with dyslipidemia had significantly increased level of Bacteroidetes ($p \leq 0.05$), while levels of Other bacteria were higher compared to the control group.

Table 1

The composition of the gut microbiome in patients with dyslipidemia (n=342) and in the control group (n=150)

	Main group (n=342)	Control group (n=150)	p
Bacteroides	33.17±2.36	47.66±1.18	$\leq 0,05$
Firmicutes	35.26±2.34	29.93±1.63	$\geq 0,05$
Actinobacteria	18.37±2.39	14.4±2.5	$\geq 0,05$
Other	13.22±1.34	7.99±1.98	$\leq 0,05$
Firmicutes/Bacteroides индекс (0.9-5)	3.52±0.4	2.57±1.48	$\geq 0,05$

Table 2

The composition of the gut microbiome in patients with dyslipidemia depending on the type of dyslipidemia (n=168)

	Dyslipidemia type			p
	Ia (n=56)	Ib (n=49)	IV (n=63)	
Bacteroides	30.29±2.11	21.65±2.41	9.62±2.1	$p^1 p^2 \leq 0.05$, $p^2 p^3 \geq 0.05$, $p^1 p^3 \leq 0.05$
Firmicutes	31.3±2.46	40.17±2.41	39.7±3.8	$p^1 p^2 \leq 0.05$, $p^2 p^3 \geq 0.05$, $p^1 p^3 \geq 0.05$
Actinobacteria	15.34±2.87	18.9±2.87	12.4±2.7	$p^1 p^2 \geq 0.05$, $p^2 p^3 \leq 0.05$, $p^1 p^3 \leq 0.05$
Other	11.67±1.34	8.56±1.08	8.22±1.12	$p^1 p^2 \leq 0.05$, $p^2 p^3 \geq 0.05$, $p^1 p^3 \geq 0.05$
Firmicutes/Bacteroides index (0.9-5)	3.76±1.25	2.77±1.63	1.89±1.7	$p^1 p^2 \leq 0.05$, $p^2 p^3 \geq 0.05$, $p^1 p^3 \geq 0.05$

According to Table 2, the Bacteroidetes level was higher among patients with type Ia dyslipidemia (30.29 ± 2.11 , $p \leq 0.05$). The level of Firmicutes was lowest in the group with type Ia dyslipidemia ($p \leq 0.05$). In the Ia group, the Other bacteria exceeded the upper limit of normal (11.67 ± 1.34 , $p \leq 0.05$). In all three patient groups,

the Firmicutes/Bacteroides ratio did not exceed the value of 5, which is considered normal.

The gut microbiome composition was examined by comparing the group of patients with dyslipidemia and NAFLD to those without pathological liver changes.

Table 3

Gut Microbiome in Patients with Dyslipidemia and NAFLD and in the Control Group

Bacteria phyla	NAFLD (152)	Control group (47)	p
Bacteroides	31.29±1.11	25.65±1.48	$\geq 0,05$
Firmicutes	50.3±2.46	25.17±1.51	$\leq 0,05$
Actinobacteria	15.34±2.87	10.9±1.867	$\leq 0,05$
Other	12.88±0.84	9.68±0.25	$\geq 0,05$
Firmicutes/Bacteroides index (0,9-5)	5,02±2,61	2,1±1,74	$\leq 0,05$

He results shown in Table 3 demonstrate a significantly higher proportion of Firmicutes among patients with NAFLD compared to the control group ($p \leq 0.05$). The percentage of Actinobacteria was also significantly higher in the NAFLD group. A significant difference was fixed in the Firmicutes/Bacteroides index in the NAFLD patients, it was 5.02 ± 2.61 , which was

significantly higher than the upper limit of normal and the index in the group of patients without NAFLD ($p \leq 0.05$).

Based on the obtained data, the gut microbiome composition was studied in the group of patients with NAFLD, taking into account different types of the disease — steatosis and steatohepatitis, and was compared with the control group.

Table 4

Gut Microbiome in Patients with Dyslipidemia and NAFLD

Bacteria phyla	Steatosis (n=65)	Steatohepatitis (n=46)	Without pathological changes in liver (n=47)
Bacteroides	28,61±0,73	32,37±0,7*	25,65±1,48
Firmicutes	47,6±0,28	51,9±0,10*	25,17±1,51
Actinobacteria	12,99±5,62	16,98±4,12*	10,9±1,867
Firmicutes/Bacteroides index (0,9-5)	5,84±1,61	5,12±0,83	1,68±0,25*

*- $p \leq 0,05$, p-value, statistical significance

According to Table 4, a significant difference was observed in the Bacteroides level, which was highest in the group of patients with steatohepatitis due to the control group ($p \leq 0.05$). Firmicutes and Actinobacteria levels were highest in the steatohepatitis group ($p \leq 0.05$). The Firmicutes/Bacteroides index differed significantly in patients without hepatic steatotic changes (1.68 ± 0.25) compared to the groups with steatosis and steatohepatitis, where this index exceeded the upper normal limit ($p \leq 0.05$).

In the steatohepatitis group, Actinobacteria levels were the highest among the groups, at 16.98 ± 4.12 ($p \leq 0.05$).

The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) was determined using a hydrogen breath test in the group of patients with dyslipidemia and NAFLD, compared to the group without lipid metabolism disorders.

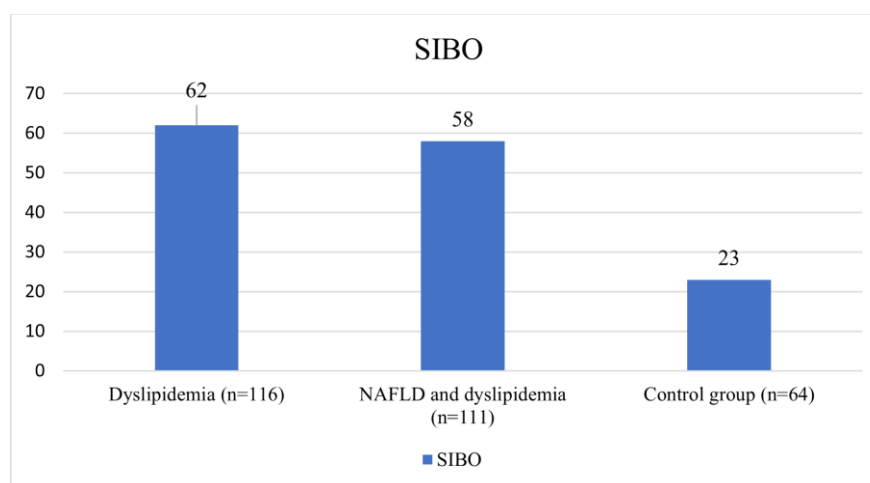


Fig. 1. Prevalence of SIBO in Patients with Dyslipidemia, NAFLD, and without Lipid Metabolism Disorders.

According to Figure 1, the frequency of SIBO diagnosis did not differ significantly between patients with dyslipidemia and those with combined lipid metabolism changes and NAFLD (53.4 % and 52.2 %, respectively). Meanwhile, in the control group without lipid metabolism disorders or pathological liver changes, SIBO was present in only 34% of cases.

It was of interest to investigate the prevalence of SIBO in different types of NAFLD and various types of dyslipidemia.

According to Figure 2, SIBO was most frequently observed in NAFLD patients with liver steatosis (50.7 %). Among patients with dyslipidemia, SIBO was most common in those with type IIb dyslipidemia (76 %).

Based on the data on the interdependence of lipid metabolism, the presence of steatotic changes in the liver, and alterations in the gut microbiota, a correlation study was conducted among all these indicators, as well as biochemical markers reflecting changes in NAFLD and dyslipidemia.

Figure 3 shows a significant positive correlation of moderate strength between components of the gut

microbiota, specifically Firmicutes, and Apolipoprotein B ($r=0.78$, $p \leq 0.05$).

A correlation analysis was conducted between microbiome indicators and biochemical and lipid metabolism markers in patients with NAFLD.

A strong positive correlation was noted between Actinobacteria and high-sensitivity C-reactive protein ($r=0.66$, $p \leq 0.05$) as well as $\text{TNF-}\alpha$ ($r=0.81$, $p \leq 0.05$). Other bacteria positively correlated with total cholesterol (TC) ($r=0.45$, $p \leq 0.05$). Additionally, a strong positive correlation was observed between the Firmicutes/Bacteroides index and $\text{TNF-}\alpha$ ($r=0.77$, $p \leq 0.05$) and triglycerides ($r=0.78$, $p \leq 0.05$) (Fig. 4).

A strong positive correlation was also noted between Actinobacteria levels and high-sensitivity C-reactive protein (CRP) ($r=0.66$, $p \leq 0.05$) as well as $\text{TNF-}\alpha$ ($r=0.81$, $p \leq 0.05$). This suggests a high likelihood of increased CRP and $\text{TNF-}\alpha$ levels as Firmicutes levels rise in patients with dyslipidemia (Fig. 5).

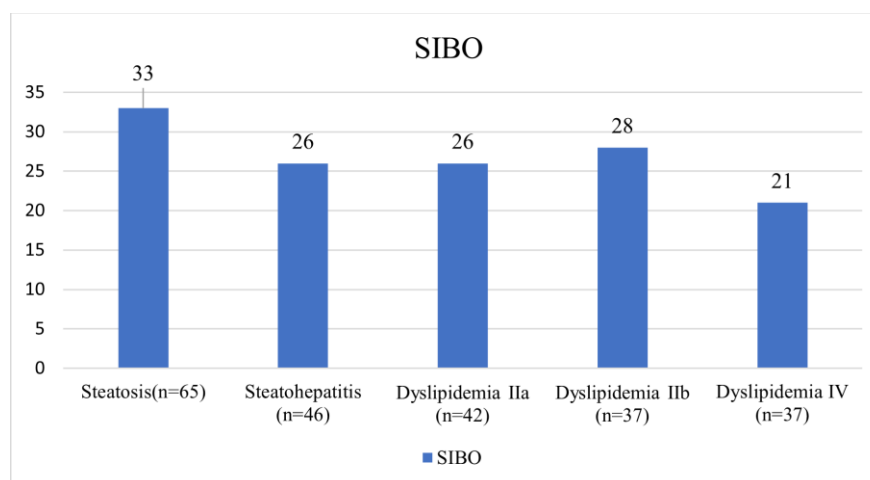


Fig. 2. Prevalence of SIBO in Patients with Dyslipidemia, NAFLD, and without Lipid Metabolism Disorders.

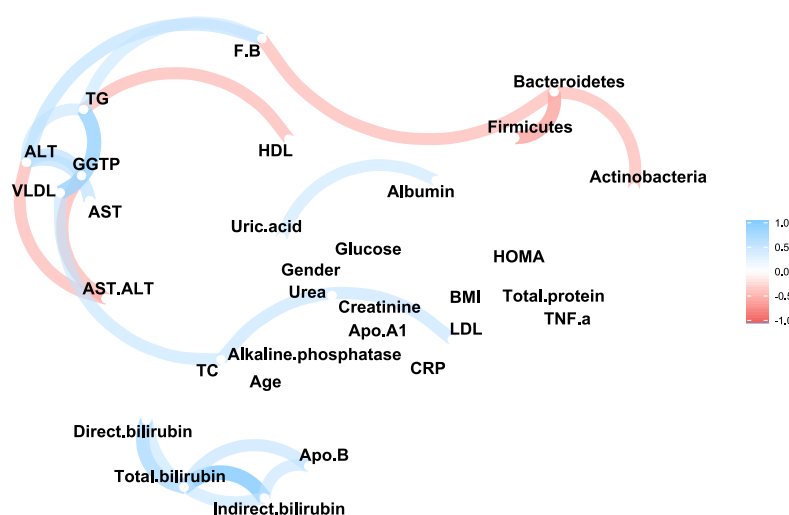


Fig. 3. Correlation relationships between biochemical markers and gut microbiota composition in patients with dyslipidemia.

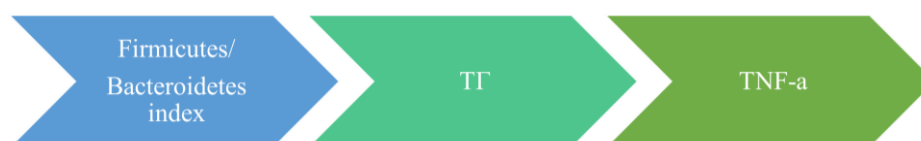


Fig. 4. Positive correlations between Firmicutes/Bacteroidetes index, triglycerides, and TNF- α in patients with NAFLD and dyslipidemia.



Fig. 5. Positive correlations between Actinobacteria, hsCRP, and TNF- α in patients with NAFLD and dyslipidemia.

Discussion. The study identified significant changes in the gut microbiota composition in patients with dyslipidemia and NAFLD. The primary finding is that the gut microbiota composition in patients with NAFLD and dyslipidemia differs from that of patients without lipid

metabolism disorders, particularly through an increased Firmicutes/Bacteroides index. Additionally, a positive correlation was found between the Firmicutes/Bacteroidetes index and biochemical markers such as triglycerides and TNF- α , suggesting a potential

role of the gut microbiota in the initiation of inflammatory processes in the liver and the development of steatosis and steatohepatitis. These markers are closely linked to oxidative stress, which leads to inflammatory changes in hepatocytes in NAFLD.

These results align with other studies that also observed increased Firmicutes levels and decreased Bacteroides in patients with NAFLD and dyslipidemia. For instance, a study by X et al. (2020) reported similar microbiota changes, accompanied by elevated TNF- α . Our data support these findings, adding new insights into the connection between microbial imbalance and inflammatory markers.

An intriguing finding in our study was the elevated Actinobacteria levels in patients with dyslipidemia and NAFLD, correlating with high levels of high-sensitivity C-reactive protein and TNF- α . These bacteria have not traditionally been considered key players in NAFLD pathogenesis; however, our data suggest their potential contribution to the development of inflammatory changes that exacerbate lipid metabolism disorders and liver inflammation in NAFLD.

For future research directions, a more detailed study of the roles of the Firmicutes/Bacteroidetes index and Actinobacteria as early indicators of NAFLD and dyslipidemia is recommended, along with exploring their potential as clinical markers for monitoring these conditions. Additionally, it would be valuable to investigate the impact of gut microbiota alterations during and after treatment of these diseases, particularly further correlations between gut microbiome composition and lipid profiles and inflammatory markers. An interesting and promising area for exploration could be the treatment of NAFLD and dyslipidemia through managing SIBO, which was found in more than 50% of the patients we examined.

Conclusions.

The results of this study confirm the important role of the gut microbiome in patients with dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

1. Patients with dyslipidemia and NAFLD had an altered gut microbiota compared to the control group, with a significant higher level of Bacteroidetes ($47.66 \pm 1.18\%$ compared to $33.17 \pm 2.36\%$). The microbiome composition varied depending on the type of dyslipidemia, with Bacteroidetes levels being higher in patients with type IIa dyslipidemia (30.29 ± 2.11 , $p \leq 0.05$), while Firmicutes levels were lowest in this group ($p \leq 0.05$).

2. The composition of gut microbiota in patients with NAFLD differed from that of individuals without liver pathology, showing an increased abundance of Firmicutes (50.3 ± 2.46 , $p \leq 0.05$), Actinobacteria (15.34 ± 2.87 , $p \leq 0.05$), and an increased Firmicutes/Bacteroides index (5.02 ± 2.61 , $p \leq 0.05$).

3. In patients with steatosis and steatohepatitis, the Firmicutes/Bacteroides ratio was significantly elevated compared to the control group ($p \leq 0.05$), exceeding the upper normal limit (5.84 ± 1.61 and 5.12 ± 0.83 , respectively).

4. Patients with dyslipidemia and NAFLD had a significantly higher prevalence of SIBO (53.4 % and 52.2 %, respectively) compared to the control group (34 %). SIBO was most frequently observed in liver steatosis and type IIb dyslipidemia group.

5. A strong positive correlation was observed between Firmicutes levels and Apolipoprotein B ($r=0.78$) in patients with dyslipidemia, suggesting that the increase in these bacteria may impact the development of lipid metabolism disorders.

6. An increase in the Firmicutes/Bacteroidetes index may lead to triglyceride and TNF- α levels increasing in NAFLD patients. Additionally, higher Actinobacteria levels were associated with increased high-sensitivity C-reactive protein and TNF- α levels in patients with NAFLD.

References.

1. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489(7415):242–249. doi:10.1038/nature11552.
2. Ni Y, Qian L, Siliceo SL, Long X, Nychas E, Liu Y, Ismaiah MJ, Leung H, Zhang L, Gao Q, Wu Q, Zhang Y, Jia X, Liu S, Yuan R, Zhou L, Wang X, Li Q, Zhao Y, El-Nezami H, Xu A, Xu G, Li H, Panagiotou G, Jia W. Resistant starch decreases intrahepatic triglycerides in patients with NAFLD via gut microbiome alterations. *Cell Metab*. 2023 Sep 5;35(9):1530–1547.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2023.08.002
3. Jayachandran M, Qu S. Non-alcoholic fatty liver disease and gut microbial dysbiosis- underlying mechanisms and gut microbiota mediated treatment strategies. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023 Dec;24(6):1189–1204. doi: 10.1007/s11154-023-09843-z
4. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1877–1887. doi:10.1002/hep.22848.
5. Zhu L, Baker RD, Baker SS. Gut microbiome and nonalcoholic fatty liver diseases. *Pediatr Res*. 2015 Jan;77(1-2):245–51. doi: 10.1038/pr.2014.157
6. Capparelli R, Cuomo P, Gentile A, Iannelli D. Microbiota-Liver Diseases Interactions. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 15;24(4):3883. doi: 10.3390/ijms24043883
7. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2020;72(3):558–577. doi:10.1016/j.jhep.2019.10.003.
8. Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhouiri R, Baker RD, et al. Characterization of the gut microbiome in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection to the gut-liver axis. *Hepatology*. 2013;57(2):647–654. doi:10.1002/hep.26093.
9. Rafiei R, Bemanian M, Rafiei F, Bahrami M, Fooladi L, Ebrahimi G, Hemmat A, Torabi Z. Liver disease symptoms in non-alcoholic fatty liver disease and small intestinal bacterial overgrowth. *Rom J Intern Med*. 2018 Jun 1;56(2):85–89. doi: 10.1515/rjim-2017-0042.
10. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63(3):764–775. doi:10.1002/hep.28356.

11. Zhai Q, Wu H, Zheng S, Zhong T, Du C, Yuan J, Peng J, Cai C, Li J. Association between gut microbiota and NAFLD/NASH: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Dec 1;13:1294826. doi: 10.3389/fcimb.2023.1294826
12. Sun C, Xiong X, Liu M, Liang Q, Zhao Q, Wei G, Shi J, Li X. Bacteroides ovatus alleviates high-fat and high-cholesterol -induced nonalcoholic fatty liver disease via gut-liver axis. *Biomed Pharmacother.* 2024 Sep;178:117156. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117156.
13. Jasirwan COM, Muradi A, Hasan I, Simadibrata M, Rinaldi I. Correlation of gut Firmicutes/Bacteroidetes ratio with fibrosis and steatosis stratified by body mass index in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Biosci Microbiota Food Health.* 2021;40(1):50-58. doi: 10.12938/bmfh.2020-046.
14. Mohamad Nor MH, Ayob N, Mokhtar NM, Raja Ali RA, Tan GC, Wong Z, Shafiee NH, Wong YP, Mustangin M, Nawawi KNM. The Effect of Probiotics (MCP® BCMC® Strains) on Hepatic Steatosis, Small Intestinal Mucosal Immune Function, and Intestinal Barrier in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2021 Sep 14;13(9):3192. doi: 10.3390/nu13093192.
15. Li Z, Gong R, Chu H, Zeng J, Chen C, Xu S, Hu L, Gao W, Zhang L, Yuan H, Cheng Z, Wang C, Du M, Zhu Q, Zhang L, Rong L, Hu X, Yang L. A universal plasma metabolites-derived signature predicts cardiovascular disease risk in MAFLD. *Atherosclerosis.* 2024 May;392:117526. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.
16. Jennison E, Byrne CD. The role of the gut microbiome and diet in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2021 Jan;27(1):22-43. doi: 10.3350/cmh.2020.0129
17. Jayakumar S, Loomba R. Review article: emerging role of the gut microbiome in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Jul;50(2):144-158. doi: 10.1111/apt.15314
18. Cai J, Rimal B, Jiang C, Chiang JYL, Patterson AD. Bile acid metabolism and signaling, the microbiota, and metabolic disease. *Pharmacol Ther.* 2022 Sep;237:108238. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108238.

УДК 616.36-003.826:616.34-008.87-038:616.153.915

**НАДМІРНИЙ БАКТЕРІЙНИЙ РІСТ У
ТОНКОМУ КИШКІВНИКУ ТА МІКРОБІОМНІ
ЗМІНИ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ПОРУШЕНЬ
ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА
НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ
ПЕЧІНКИ**

Х.Б. Квіг, Н.В. Харченко

*Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького, кафедра терапії №1, медичної
діагностики, гематології та трансфузіології ФПДО,
Львів, Україна*

*Національний університет охорони здоров'я України
імені Шупика, кафедра гастроентерології, дієтології
та ендоскопії, Київ, Україна
ORCID: 0000-0003-1394-9429,
email: akskris88@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-7443-2314,
email: gastro_endo@ukr.net,*

Анотація. Мікробіом кишківника має важливе значення для підтримки здоров'я та регуляції метаболічних процесів в організмі людини. Порухення балансу мікробіоти або дисбіоз може призводити до розвитку метаболічних захворювань, таких як ожиріння, інсулінорезистентність, порушення ліпідного обміну та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП).

НАЖХП є одним із найпоширеніших хронічних захворювань печінки, що тісно пов'язане з метаболічним синдромом і становить значну проблему для системи охорони здоров'я. Одним із проявів дисбіозу є синдром надмірного бактеріального росту (СНБР), який характеризується надмірним розмноженням бактерій у верхніх відділах кишківника. СНБР може порушувати всмоктування поживних речовин і жовчних кислот, сприяючи порушенням ліпідного обміну та прогресуванню НАЖХП.

У даному дослідженні було поставлено за мету визначити склад мікробіому кишківника та поширеність СНБР у пацієнтів з НАЖХП, а також оцінити роль цих змін як факторів ризику в прогресуванні захворювання. Було обстежено 342 пацієнти з дисліпідемією та 150 пацієнтів контрольної групи без дисліпідемії. Поширеність СНБР визначалася за допомогою водневого дихального тесту, а склад мікробіому оцінювався методом ПЛР у реальному часі.

Результати показали, що пацієнти з НАЖХП мали підвищений індекс Firmicutes/Bacteroides і високий рівень Actinobacteria, що корелювало з показниками запалення та порушеннями ліпідного обміну. Виявлено зв'язок між наявністю СНБР та типом дисліпідемії, зокрема СНБР частіше зустрічався у пацієнтів з типом дисліпідемії Ів. Отримані дані підтверджують, що дисбаланс у складі мікробіому кишківника може бути важливим фактором у патогенезі НАЖХП і порушень ліпідного обміну, що потребує подальшого вивчення з метою розробки нових терапевтичних підходів.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, мікробіом кишечника, SIBO, дисліпідемія, гіперліпідемія, надмірний ріст бактерій у тонкій кишці.

Стаття надійшла в редакцію 05.11.2024 р.

Стаття прийнята до друку 28.11.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.45
УДК 616.314-07+616.314.26+616.314-007

КЛІНІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ВДОСКОНАЛЕНИХ СПОСОБІВ ВИЗНАЧЕННЯ ТА ФІКСАЦІЇ ОКЛЮЗІЙНИХ СПІВВІДНОШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЧАСТКОВИМИ ДЕФЕКТАМИ ЗУБНИХ РЯДІВ

А.Ю. Ковалишин, Т.М. Дмитришин

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра стоматології ПО,

м. Івано-Франківськ. Україна

ORCHIDID: 0000-0003-0945-9312, e-mail: akovalyshyn@ifnmu.edu.ua

ORCHIDID: 0000-0002-0698-3656, e-mail: tdmytryshyn@ifnmu.edu.ua

Резюме. Визначення оптимального оклюзійного співвідношення є актуальним завданням при ортопедичному лікуванні дефектів зубних рядів великої протяжності.

Мета: встановити ефективність запропонованих способів визначення та фіксації оклюзійних співвідношень на основі клінічних показників ЗЩС пацієнтів, яким одночасно виготовлено незнімні та знімні ортопедичні конструкції.

Матеріали і методи обстеження. Було проведено ортопедичне лікування незнімними конструкціями та частковими знімними протезами, використовуючи вдосконалений метод (1 група) та загальноприйнятну методику (2 група). Групи були розділені на підгрупи: а – без порушення оклюзії та б – із порушеннями. Обстеження включало збір анамнезу, визначення пародонтального індексу Рассела (РІ), оцінку оклюзійних співвідношень та стану скроневопідщелепного суглобу (СНЩС) за скороченим «Гамбурзьким протоколом».

Результати та висновки. Ефективність запропонованих способів формування оклюзійних співвідношень встановлено на основі скарг пацієнтів, даних обстеження ЗЩС, оцінки РІ. Зокрема, напруженість і втому м'язів обличчя через тиждень відчувало на 23,3 % більше осіб в 2а підгрупі, ніж в 1а, та на 36,7 % – в 2б, ніж в 1б після року користування зубними протезами ($p < 0,05$). Через рік достовірно більше було осіб із ознаками ексцентричної супраоклюзії в 2а підгрупі, порівняно із 1а, ($30 \pm 0,09$ % (9) і $3,3 \pm 0,03$ % (1)), а із ознаками центральної супраоклюзії в 2б підгрупі $36,7 \pm 0,09$ % (11), проти $10 \pm 0,06$ % (6) в 1б ($p < 0,05$).

Позитивний вплив запропонованого методу лікування спостерігали і на СНЩС через рік спостереження в 1а та 1б підгрупах на 16,7 % та на 13,3 % було менше осіб із однією ознакою Гамбурзького протоколу; на 6,7 % та на 40 % – з двома, порівняно з первинними даними. Проте в 2а підгрупі на 13,3 % виявили більше осіб із однією ознакою та на 10 % – із двома ознаками, а у 2б – зменшення пацієнтів із двома ознаками на 10 %.

Покращення стану тканин пародонту відмічали через рік за динамікою РІ - середні значення в 1б підгрупі було достовірно нижче на 57,6 %, ніж в 2б підгрупі, а в 1а підгрупі - на 39,3 %, ніж в 2а, ($p < 0,05$).

Ключові слова: часткові дефекти зубних рядів, часткові знімні протези, незнімні конструкції, оклюзія/оклюзійні співвідношення, клінічні характеристики, індексна оцінка тканин пародонту.

Вступ. Незважаючи на впровадження численних лікувально-профілактичних заходів та досягнень сучасної науки, спрямованих на зниження рівня стоматологічної захворюваності, їхня поширеність та інтенсивність залишаються на високому рівні, що часто спричинює втрату зубів. Відомо, що майже 70 % населення України страждають від часткової адентії [1, 2, 3].

Соціально-демографічні показники (старіння нації), соціально-економічні фактори (зниження доступності ортопедичної допомоги), соціально-політичне явище (війна та її наслідки), загострюють не своєчасне лікування захворювань тканин пародонту та ускладнень каріозного процесу, роблять менш доступним імплантологічне лікування. Це в комплексі впливає на неухильний ріст числа пацієнтів із малою кількістю збережених зубів на обох щелепах, що у цілому призводить до патологічних структурно-функціональних змін ЗЩС [4, 5, 6]. За таких клінічних умов – дефекти зубних рядів великої протяжності, кінцеві дефекти, доступним та ефективним варіантом як тимчасового так і постійного ортопедичного лікування є виготовлення незнімних та часткових знімних пластинкових протезів (ЧЗПП).

Прагнення лікаря-ортопеда відновити цілісність зубних рядів, а відповідно і такі важливі функції ЗЩС, як мовлення, вживання їжі, естетика, часто пов'язане із складністю клінічної картини: мала кількість зубів, порушення оклюзійних співвідношень, зубощелепні деформації, зниження висоти нижнього відділу обличчя, зміщення положення нижньої щелепи, дисфункції жувальних м'язів та СНЩС. За таких умов актуальним завданням є визначення оптимального оклюзійного співвідношення та його подальша фіксація в ортопедичних конструкціях, що потребує використання методів сучасної комплексної діагностики та вдосконалення етапу визначення та фіксації центрального співвідношення щелеп, із врахуванням анатомо-фізіологічних особливостей ЗЩС, та подальшій адаптації до відновлених фізіологічних функцій [5, 7, 8].

Тому нами було запропоновано комплекс заходів щодо вибору опорних зубів, об'єктивізації методу визначення центральної оклюзії/центрального співвідношення щелеп, перепрограмування м'язів за нових оклюзійних співвідношень у пацієнтів, яким показано виготовлення незнімних та ЧЗПП.

Мета: встановити ефективність запропонованих способів визначення та фіксації оклюзійних співвідношень на основі вивчення клінічних показників ЗЩС пацієнтів, яким одночасно було виготовлено незнімні та знімні ортопедичні конструкції.

Матеріали і методи обстеження. На базі кафедри стоматології ПО та Центру стоматології університетської клініки ІФНМУ було обстежено та проведено ортопедичне лікування незнімними та ЧЗПП 120 пацієнтам віком 55-70 років із частковою втратою зубів. Першу групу складало 60 осіб, яким незнімні та ЧЗПП виготовлено із використанням запропонованих нами способів формування оклюзійних співвідношень (Патент України на корисну модель №117168 МПК А61С 19/05 (2006.01) від 26.06.2017 «Спосіб формування, корекції та оцінки оклюзійної площини» та Патент України на корисну модель №137097 МПК А61В 1/00, А61В 1/24, А61С 8/00 «Спосіб релаксації та депрограмування м'язів при реєстрації центрального співвідношення щелеп у пацієнтів із 2, 3, 4 групами дефектів зубних за Бетельманом») - основна група. До групи 2 (група порівняння) входило 60 пацієнтів, яким було виготовлено незнімні конструкції та ЧЗПП із використанням загальноприйнятих методик. Кожна група була розділена на 2 підгрупи чисельністю по 30 чоловік - підгрупа а включала пацієнтів без порушення оклюзії, а підгрупа б - з оклюзійними порушеннями та зниженням міжкоміркової висоти.

Дизайн клінічного дослідження включав розподіл за: віком, статтю, черговістю ортопедичного лікування, дефектами зубних рядів за класифікацією Кеннеді, групами дефектів у разі визначення центральної оклюзії за Бетельманом видами запланованих ортопедичних конструкцій зубних протезів та за станом оклюзії/оклюзійних співвідношень (див. табл. 1) [9].

Стоматологічне обстеження включало збір анамнезу та скарг пацієнтів щодо порушення функцій жування, естетики, вимови, наявності дискомфорту та болочості в ділянці жувальних м'язів та СНЩС. При об'єктивному стоматологічному обстеженні звертали увагу на симетричність та пропорційність обличчя. Ступінь зниження міжкоміркової висоти встановлювали за анатомо-фізіологічним методом. Із метою вивчення стану СНЩС пацієнтам проведено обстеження відповідно до скороченого «Гамбурзького протоколу»: асиметрія та непропорційність обличчя, зниження/міжкоміркової висоти, біль/дискомфорт під час пальпації СНЩС, хрускіт та/або шум в суглобі, ступінь та траєкторія відкривання ротової порожнини, виявлення оклюзійних інтерференцій (передчасних контактів). Якщо в результаті проведення Гамбурзького тесту виявлено не більше однієї позитивної ознаки, то хворий визнавався як функціонально здоровий. Наявність двох позитивних ознак вказувало на ймовірність скроневиножньощелепних розладів (з достовірністю менше 40,0 %) і це означало, що хворий підлягав більш детальному обстеженню. За наявності 3-х і більше позитивних ознак, ймовірність виявлення скроневиножньощелепних розладів при подальшому обстеженні зростає (майже до 100,0 %) [10, 11].

Проведено визначення стану тканин пародонту на основі пародонтального індексу Рассела (PI за Russel) [9].

Комплекс діагностичних заходів проводили перед ортопедичним лікуванням, через тиждень, місяць та рік після фіксації незнімних конструкцій та ЧЗПП. Отримані результати піддавали статистичній обробці, яку проводили за допомогою програмного забезпечення Excel Office 365 (Microsoft, США). Достовірність різниці середніх значень визначали за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу для повторних вимірювань за допомогою post-hoc Tukey HSD Test на рівні $p < 0,05$.

Результати та обговорення дослідження. Результати анамнестичного опитування та об'єктивного стоматологічного обстеження, індексної оцінки у пацієнтів груп спостереження дозволило встановити особливості анатомо-функціональних змін ЗЩС осіб, яким показано та проведено класичне, вдосконалене ортопедичне лікування незнімними та ЧЗПП, а також підтвердити ефективність останнього.

За зменшенням відсотка скарг на труднощі під час вживання їжі прослідковуємо позитивну динаміку у кожній підгрупі (див. табл. 2).

Проте, у підгрупі 2б такі скарги були найбільше виражені як через тиждень – $66,7 \pm 0,09$ % (20), так і через місяць – $50 \pm 0,09$ % (15) та рік – $33,3 \pm 0,09$ % (10 осіб) після проведеного ортопедичного лікування, порівняно з даними у 1б підгрупі, відповідно: $40 \pm 0,09$ % (12), $20 \pm 0,07$ % (6), $10 \pm 0,06$ % (3), ($p < 0,05$). Серед пацієнтів 1а та 2а підгруп скарги щодо труднощів під час вживання їжі, протягом спостереження також мали тенденцію до зменшення, але в 2а підгрупі осіб із скаргами було значно більше, ніж в 1а підгрупі, відповідно через тиждень – $33,3 \pm 0,09$ % (10), проти $20 \pm 0,07$ % (6), достовірно більше через місяць – $20 \pm 0,07$ % (6), проти $3,3 \pm 0,03$ % (1), та через рік – $10 \pm 0,06$ % (3), проти $3,3 \pm 0,03$ % (1), ($p < 0,05$).

Щодо естетичних проблем, найбільше незадоволених осіб спостерігали у 2б підгрупі, після проведеного ортопедичного лікування – $16,7 \pm 0,07$ % (5 осіб) через тиждень, по $13,3 \pm 0,06$ % (4) через місяць та рік, порівняно із 1б підгрупою: $10 \pm 0,06$ % (3), $6,7 \pm 0,05$ % (2), $0 \pm 0,0$ %, однак достовірною була відмінність тільки після року спостереження ($p < 0,05$). В 2а підгрупі скарги щодо естетичних проблем у ці ж терміни мали $10 \pm 0,06$ % (3), $6,7 \pm 0,05$ % (2), $0 \pm 0,0$ %, порівняно із 1а підгрупою: через тиждень – $3,3 \pm 0,03$ % (1), та по $0 \pm 0,0$ % через місяць та рік.

Важливою була динаміка скарг пацієнтів на напруженість та втому жувальних м'язів. За цією ознакою серед осіб 1б підгрупи відмічали зменшення скарг із зростанням часу користування ЧЗПП. Достовірно зменшення відсотка пацієнтів 1б підгрупи відмічали через рік після лікування, порівняно із даними до початку, відповідно $16,7 \pm 0,07$ % (5), проти $53,3 \pm 0,09$ % (16), ($p < 0,05$). Натомість, серед обстежених 2б підгрупи не прослідковували достовірної динаміки. Так, через тиждень після ортопедичного лікування $66,7 \pm 0,09$ % (20) осіб скаржилися на напруженість та втому жувальних м'язів, що більше, ніж до початку лікування $60 \pm 0,09$ % (18). Через місяць після лікування спостерігали динаміку до зменшення числа осіб із такими скаргами – $50 \pm 0,09$ % (15) пацієнтів та через рік – $53,3 \pm 0,09$ % (16) пацієнтів ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Характеристика груп дослідження до ортопедичного лікування

група	1а (30)	1б (30)	2а (30)	2б (30)
<i>Розподіл за віком</i>				
	63,87 ± 5,39	63,23 ± 4,78	63,8 ± 5,06	64,93 ± 5,3
<i>Розподіл за статтю</i>				
чоловіки	13 (43,3 %)	13 (43,3 %)	11 (36,7 %)	15 (50 %)
жінки	17 (56,7 %)	17 (56,7 %)	19 (63,3 %)	15 (50 %)
<i>Первинне чи повторне виготовлення ЧЗПП</i>				
первинне	17 (56,7 %)	15 (50 %)	18 (60 %)	14 (46,7 %)
вторинне	13 (43,3 %)	15 (50 %)	12 (40 %)	16 (53,3 %)
<i>Клас дефекту за Кенеді на в/щ</i>				
I	16 (53,3 %)	13 (43,3 %)	18 (60 %)	14 (46,7 %)
II	11 (36,7 %)	16 (53,3 %)	8 (26,7 %)	15 (50 %)
III	3 (10 %)	1 (3,3 %)	4 (13,3 %)	1 (3,3 %)
<i>Клас дефекту за Кенеді на н/щ</i>				
I	17 (56,7 %)	15 (50 %)	21 (70 %)	12 (40 %)
II	9 (30 %)	13 (43,3 %)	6 (20 %)	16 (53,3 %)
III	4 (13,3 %)	2 (6,7 %)	3 (10 %)	2 (6,7 %)
<i>Розподіл за групами дефектів зубних рядів за Бетельманом</i>				
I	4 (13,3 %)	2 (6,7 %)	3 (10 %)	1 (3,3 %)
II	19 (63,3 %)	8 (26,7 %)	21 (70 %)	10 (33,3 %)
III	7 (23,3 %)	20 (66,7 %)	6 (20 %)	19 (63,3 %)
<i>Ортопедичні конструкції:</i>				
ЧЗПП на одній щелепі + мостоподібний протез	4 (13,3 %)	3 (10 %)	6 (20 %)	2 (6,7 %)
ЧЗПП на одній щелепі + незнімні шинуючі конструкції	4 (13,3 %)	3 (10 %)	3 (10 %)	3 (10 %)
ЧЗПП на обох щелепах +/- мостоподібний протез	21 (70 %)	24 (80 %)	21 (70 %)	25 (83,3 %)
<i>Стан оклюзійних співвідношень</i>				
без порушень	30 (100 %)	-	30 (100 %)	-
сагітальні порушення	-	8 (26,7 %)	-	9 (30 %)
трансверзальні порушення	-	9 (30 %)	-	7 (23,3 %)
зниження висоти прикусу	-	13 (43,3 %)	-	16 (53,3 %)
поєднані форми	-	10 (33,3 %)	-	7 (23,3 %)

Таблиця 2

Характер розподілу пацієнтів груп спостереження із скаргами на стан зубощелепної системи, %

Групи Скарги пацієнтів	1а				1б				2а				2б			
	до	1т	1м	1р	до	1т	1м	1р	до	1т	1м	1р	до	1т	1м	1р
Термін спостереження	до	1т	1м	1р	до	1т	1м	1р	до	1т	1м	1р	до	1т	1м	1р
Труднощі під час вживання їжі	86,7 ± 0,06 (26)	20 ± 0,09 (6)	3,3 ± 0,03 (1)*	3,3 ± 0,03 (1)	96,7 ± 0,03 (29)	40 ± 0,09 (12)	20 ± 0,07 (6)*	10 ± 0,06 (3)*	80 ± 0,07 (24)	33,3 ± 0,09 (10)	20 ± 0,07 (6)*	10 ± 0,06 (3)	93,3 ± 0,05 (28)	66,7 ± 0,09 (20)	50 ± 0,09 (15)*	33,3 ± 0,09 (10)*
Скарги на естетичний дискомфорт	63,3 ± 0,09 (19)	3,3 ± 0,03 (1)	0	0	66,7 ± 0,09 (20)	10 ± 0,06 (3)	6,7 ± 0,05 (2)	0*	56,7 ± 0,09 (17)	10 ± 0,06 (3)	6,7 ± 0,05 (2)	0	70 ± 0,09 (21)	16,7 ± 0,07 (5)	13,3 ± 0,06 (4)	13,3 ± 0,06 (4)*
Напруженість і втома жувальних м'язів	20 ± 0,07 (6)	16,7 ± 0,07 (5)*	6,7 ± 0,05 (2)	6,7 ± 0,05 (2)	53,3 ± 0,09 (16)	50 ± 0,09 (15)	33,3 ± 0,09 (10)	16,7 ± 0,07 (5)*	23,3 ± 0,08 (7)	40 ± 0,09 (12)*	33,3 ± 0,09 (10)	20 ± 0,07 (6)	60 ± 0,09 (18)	66,7 ± 0,09 (20)	50 ± 0,09 (15)	53,3 ± 0,09 (16)*

Примітка: *- достовірні відмінності між особами із скаргами в 1а і 2а, 1б і 2б підгрупах.

Також достовірно менше обстежених 16 підгруп відмічали втому жувальних м'язів через рік спостережень, порівняно з 26 підгрупою, $16,7 \pm 0,07$ % (5) та $53,3 \pm 0,09$ % (16) відповідно ($p < 0,05$). У 1а та 2а підгрупах достовірна відмінність відмічалась тільки через тиждень спостереження: $16,7 \pm 0,07$ % (5) у 1а, проти $40 \pm 0,09$ % (12) – 2а підгрупі ($p < 0,05$).

З'ясування клінічного стану СНЩС у пацієнтів груп спостереження проводилося відповідно до скороченого Гамбурзького протоколу обстеження. Оклюзійні чинники було нами проаналізовано ще й з огляду вивчення динаміки зміни оклюзійних співвідношень залежно від способів ортопедичного лікування (див. табл. 3).

Найбільше пацієнтів із асиметрією обличчя до початку ортопедичного лікування виявили серед осіб 26 підгрупи - $13,3 \pm 0,06$ % (4), дещо менше – у 16 підгрупі - $10 \pm 0,06$ % (3) осіб. У підгрупі 16 після проведеного ортопедичного лікування цей показник залишився без змін, у підгрупі 26 спостерігали недостовірне збільшення таких пацієнтів через місяць та рік після проведеного лікування до $16,7 \pm 0,07$ % (5).

При обстеженні пацієнтів звертали увагу на пропорційність/непропорційність нижньої третини обличчя. Так у $76,7 \pm 0,08$ % (23) 16 підгрупи та у $73,3 \pm 0,09$ % (22) 26 підгрупи ці зміни були присутні до початку ортопедичного лікування. У $56,7 \pm 0,09$ % (17) та $46,7 \pm 0,09$ % (14) випадків для 16 і 26 підгруп це було пов'язане із зниженням міжкоміркової висоти в межах до 2мм та у $20 \pm 0,07$ % (6) та $26,7 \pm 0,08$ % (8) пацієнтів – понад 2 мм. Через тиждень та місяць після завершення ортопедичного лікування ми не виявили пацієнтів зі зниженням міжкоміркової висоти в усіх підгрупах. Проте, після року користування ортопедичними конструкціями у достовірно більшої кількості пацієнтів 26 підгрупи - $26,7 \pm 0,08$ % (8), на противагу $3,3 \pm 0,03$ % (1) осіб 16 виявлено непропорційність обличчя за рахунок зменшення нижньої третини ($p < 0,05$).

Відсоток пацієнтів зі скаргами на больові відчуття чи дискомфорт під час пальпації СНЩС та жувальних м'язів достовірно не змінювався протягом термінів спостереження в межах підгруп. Проте через рік користування ортопедичними конструкціями в 26 підгрупі цей показник був достовірно вищий, ніж в 16 підгрупі, відповідно $23,3 \pm 0,08$ % (7) та $3,3 \pm 0,03$ % (1), ($p < 0,05$).

Під час аналізу результатів аускультації СНЩС, явищ хрускоту та шуму у пацієнтів підгруп спостереження ($3,3 \pm 0,03$ % (1) - 1а та 1б, $10 \pm 0,06$ % (3) - 1б та $13,3 \pm 0,06$ % (4) - 2б) не встановлено достовірної динаміки зміни показників, хоча після року користування ортопедичними конструкціями - у 16 підгрупі спостерігали тенденцію до зменшення осіб - до $3,3 \pm 0,03$ % (1), а у 2б – до збільшення - $16,7 \pm 0,07$ % (5).

Труднощі під час відкривання ротової порожнини в 1а підгрупі відмітило по $3,3 \pm 0,03$ % (1) як до ортопедичного лікування, так і через тиждень та місяць, а через рік після завершення такі пацієнти були відсутні. У 2а підгрупі під час всього періоду спостереження скарги мало $3,3 \pm 0,03$ % (1). У підгрупі 1б спостерігали тенденцію до зменшення пацієнтів із

проблемами відкривання ротової порожнини, а в підгрупі 2б, навпаки - до зростання.

Нами виявлено зміни в траєкторії руху нижньої щелепи при відкриванні ротової порожнини у $3,3 \pm 0,03$ % (1) пацієнтів 1а підгрупи, $30 \pm 0,09$ % (9) – 1б, $10 \pm 0,06$ % (3) і $33,3 \pm 0,09$ % (10) – 2а та 2б відповідно. Це проявлялось, здебільшого, у зміщенні щелепи в певний бік та рідше «s-подібною» траєкторією. За результатами ортопедичного лікування через рік спостереження в усіх підгрупах відмічали позитивну динаміку: в 1а підгрупі - відсутні особи, 1б - $10 \pm 0,06$ % (3), 2а - $6,7 \pm 0,05$ % (2), 2б - $16,7 \pm 0,07$ % (5).

До початку ортопедичного лікування майже в усіх обстежених були виявленні передчасні контакти в бокових ділянках у центричній оклюзії ($10 \pm 0,06$ % (3) – 1а, $36,7 \pm 0,09$ % (11) – 1б, $26,7 \pm 0,08$ % (8) – 2а та 2б підгрупи) та ексцентричній – $6,7 \pm 0,04$ % (2) – 1а, $20 \pm 0,07$ % (6) – 1б, $3,3 \pm 0,03$ % (1) – 2а та $23,3 \pm 0,08$ % (7) – 2б підгрупи (див. рис. 1). Через рік після проведення ортопедичного лікування досягли нормалізації оклюзійних співвідношень серед пацієнтів 1 групи, про що свідчить зменшення кількості осіб із передчасними контактами у центричній ($3,3 \pm 0,03$ % (1) – а підгрупа, $10 \pm 0,06$ % (6) – б підгрупа) та ексцентричній позиції ($3,3 \pm 0,03$ % (1) – а підгрупа, $16,7 \pm 0,07$ % (5) – б підгрупа), порівняно з 2 групою, де у центричній позиції супраконтакти залишились у $13,3 \pm 0,06$ % (4) пацієнтів а підгрупи і $36,7 \pm 0,09$ % (11) 2б підгруп та в ексцентричній – у ($33 \pm 0,09$ % (9) – 2а підгрупа, $36,7 \pm 0,09$ % (11) – 2б підгрупа). Через рік спостереження достовірно більше було осіб із ознаками ексцентричної супраоклюзії в 2а підгрупі, порівняно із 1а підгрупою, відповідно $30 \pm 0,09$ % (9) та $3,3 \pm 0,03$ % (1) та ознаками центричної супраоклюзії в 2б підгрупі $36,7 \pm 0,09$ % (11) на противагу $10 \pm 0,06$ % (6) в 1б, ($p < 0,05$).

Відповідно до критеріїв оцінювання Гамбурзького тесту через рік користування ортопедичними конструкціями у пацієнтів 1а підгрупи кількість обстежених із однією ознакою зменшилась до $3,3 \pm 0,03$ % (1) осіб. У 1б підгрупі – $40 \pm 0,09$ % (12) пацієнтів мали одну та $60 \pm 0,09$ % (18) – дві позитивні ознаки Гамбурзького тесту. Через рік після ортопедичного лікування відмічали позитивну динаміку – $16,7 \pm 0,07$ % (5) пацієнтів залишалось з двома та стільки ж – з однією ознакою. В 2а підгрупі $16,7 \pm 0,06$ % (5) обстежених мали одну та $3,3 \pm 0,03$ % (1) – дві ознаки Гамбурзького тесту на початку спостереження, через рік з однією ознакою було $20 \pm 0,06$ % (6) пацієнтів і $13,3 \pm 0,06$ % (4) особи з двома. У 2б підгрупі вихідні дані були наступні: у $26,7 \pm 0,08$ % (8) обстежених діагностовано одну ознаку, а у $70 \pm 0,08$ % (21) осіб – дві. Після проведення протезування ортопедичними конструкціями через один рік спостерігали $60 \pm 0,09$ % (18) осіб з двома та $26,7 \pm 0,08$ % (8) осіб з однією ознакою.

За даними індексної оцінки (PI) було проведено визначення стану тканин пародонту. Розподіл осіб за значеннями PI наведено на рис. 2 а, б.

Таблиця 3

Розподіл ознак Гамбурзького протоколу у пацієнтів груп спостереження, %

Група пацієнтів Дані об'єктивного обстеження	1a				1б				2a				2б			
	до	1т	1м	1р	до	1т	1м	1р	до	1т	1м	1р	до	1т	1м	1р
Термін спостереження																
Асиметрія обличчя	0	0	0	0	10 ± 0,06 (3)	10 ± 0,06 (3)	10 ± 0,06 (3)	10 ± 0,06 (3)	0	0	0	0	13,3 ± 0,06 (4)	13,3 ± 0,06 (4)	16,7 ± 0,07 (5)	16,7 ± 0,07 (5)
Непропорційність обличчя	0	0	0	0	76,7 ± 0,08 (23)	0	0	3,3 ± 0,03 (1)*	0	0	0	3,3 ± 0,03 (1)	70 ± 0,09 (21)	0	0	26,7 ± 0,08 (8)* x
Зниження міжкоміркової висоти до 2мм	0	0	0	0	56,7 ± 0,09 (17)	0	0	3,3 ± 0,03 (1)*	0	0	0	3,3 ± 0,03 (1)	50 ± 0,09 (15)	0	0	26,7 ± 0,08 (8)* x
Зниження міжкоміркової висоти більше 2 мм	0	0	0	0	20 ± 0,07 (6)	0	0	0	0	0	0	0	26,7 ± 0,08 (8)	0	0	0
Збережена міжкоміркова висота	100 (30)	100 (30)	100 (30)	100 (30)	23,3 ± 0,08 (7)	100 (30)	100 (30)	96,7 ± 0,03 (29)*	100 (30)	100 (30)	100 (30)	96,7 ± 0,03 (29)	23,3 ± 0,08 (7)	100 (30)	100 (30)	73,3 ± 0,08 (22)*
Біль/ дискомфорт під час пальпації СНЩС	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	0	6,7 ± 0,05 (2)	6,7 ± 0,05 (2)	6,7 ± 0,05 (2)	3,3 ± 0,03 (1)*	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	10 ± 0,06 (3)	10 ± 0,06 (3)	10 ± 0,06 (3)	23,3 ± 0,08 (7)*
Хрускіт та/або шум в СНЩС	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	0	10 ± 0,06 (3)	6,7 ± 0,05 (2)	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	13,3 ± 0,06 (4)	13,3 ± 0,06 (4)	16,7 ± 0,07 (5)	16,7 ± 0,07 (5)
Ускладнене відкривання ротової порожнини	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	0	0	6,7 ± 0,05 (2)	6,7 ± 0,05 (2)	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	6,7 ± 0,05 (2)	6,7 ± 0,05 (2)	10 ± 0,06 (3)	10 ± 0,06 (3)
Порушення траєкторії відкривання рота	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	3,3 ± 0,03 (1)	0	30 ± 0,09 (9)	13,3 ± 0,06 (4)	13,3 ± 0,06 (4)	10 ± 0,06 (3)	10 ± 0,06 (3)	6,7 ± 0,05 (2)	6,7 ± 0,05 (2)	6,7 ± 0,05 (2)	30 ± 0,09 (9)	16,7 ± 0,07 (5)	16,7 ± 0,07 (5)	16,7 ± 0,07 (5)
Супраконтакти в ексцентричній оклюзії	6,7 ± 0,07 (2)	3,3 ± 0,03 (1)	0	3,3 ± 0,03 (1)*	20 ± 0,07 (6)	13,3 ± 0,06 (4)	13,3 ± 0,06 (4)	16,7 ± 0,07 (5)	13,3 ± 0,06 (4)	13,3 ± 0,06 (4)	13,3 ± 0,06 (4)	30 ± 0,09 (9)*	23,3 ± 0,08 (7)	30 ± 0,09 (9)	30 ± 0,09 (9)	36,7 ± 0,09 (11)

Примітка: *- достовірні відмінності між ознаками в 1a і 2a підгрупах, 1б і 2б підгрупах, × -достовірні відмінності між ознаками через місяць і через рік у межах підгрупи.

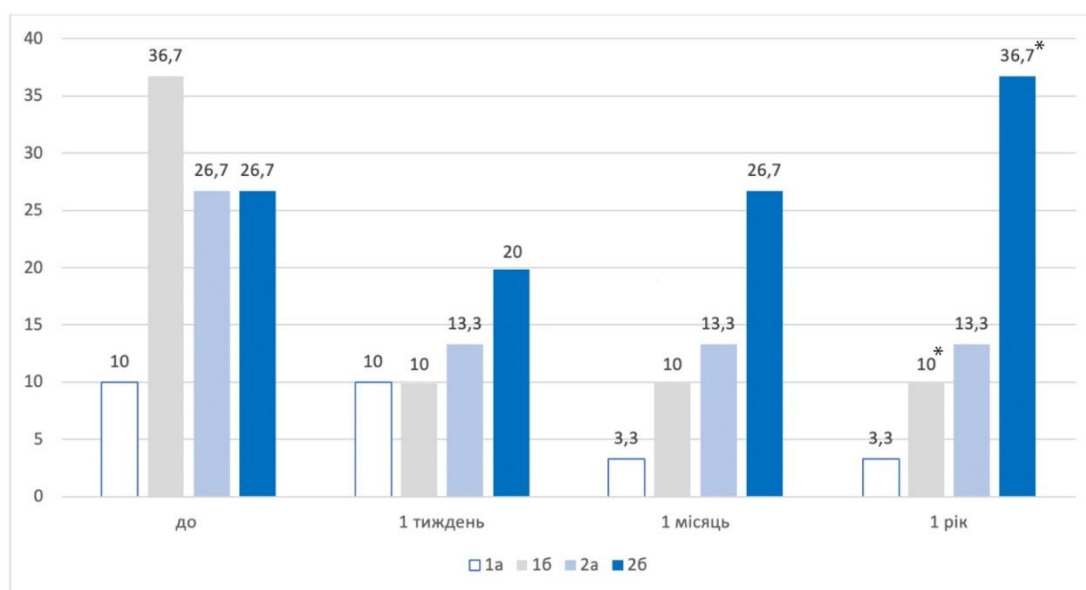


Рис. 1. Розподіл пацієнтів із супраконтактами в центричній оклюзії у групах спостереження, %.

Примітка: *- достовірні відмінності між ознаками в 1a і 2a підгрупах, 1б і 2б підгрупах.

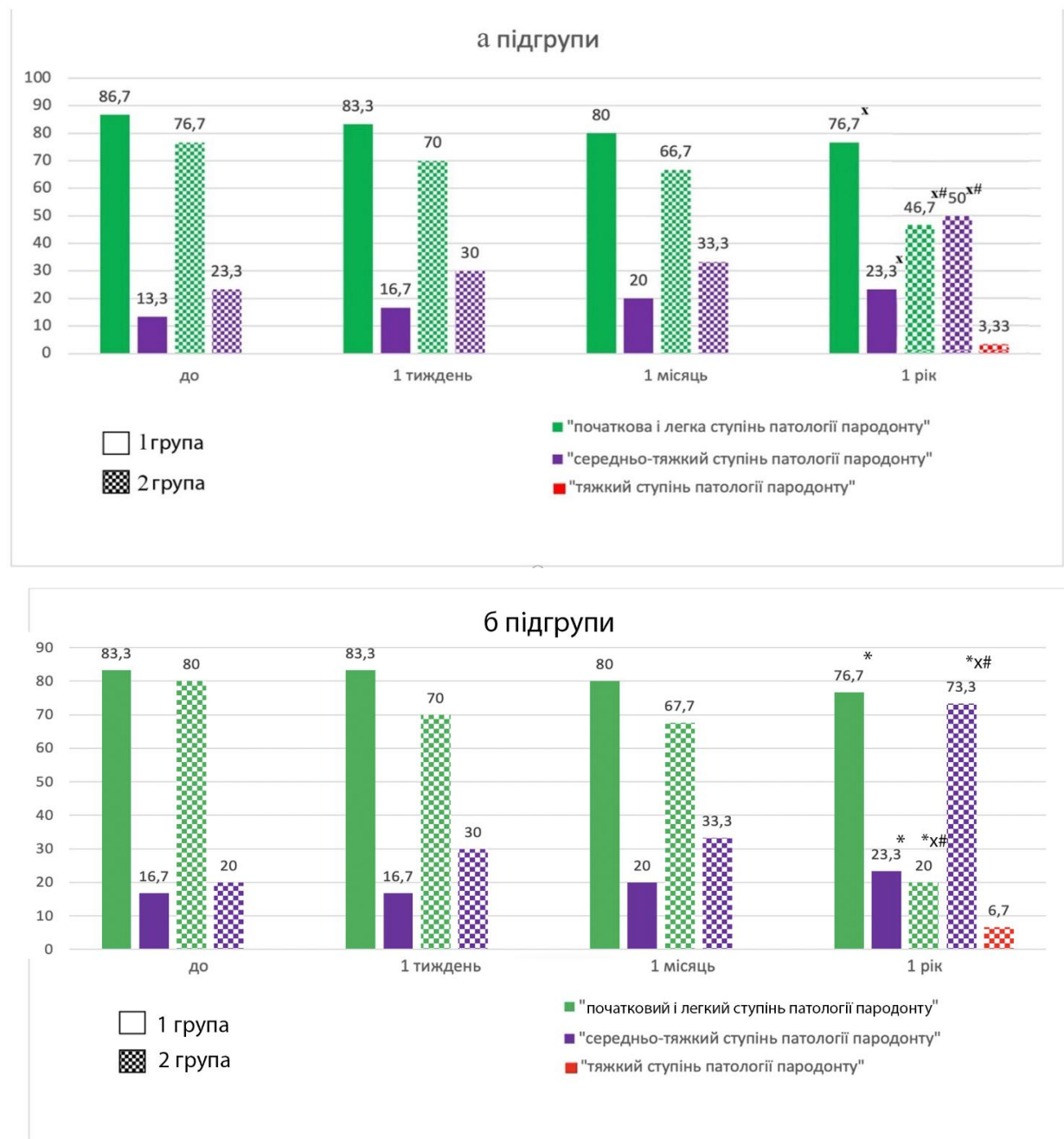


Рис. 2 а, б Розподіл пацієнтів за значеннями пародонтального індексу у групах спостереження, %

Примітка: * - достовірні відмінності між відсотком осіб у 16 і 26 підгрупах; × - достовірні відмінності між відсотком осіб через рік, порівняно з даними через місяць у межах підгрупи; # - достовірні відмінності між відсотками осіб із даними до лікування.

За результатами визначення РІ до ортопедичного лікування у 86,7 % осіб 1а підгрупи, 83,3 % - 1б, 76,7 % - 2а та 80 % - 2б підгруп були значення, які відповідали значенню «початковий і легкий ступінь патології пародонту». У 13,3 % пацієнтів 1а підгрупи, 16,7 % - 1б, 23,3 % - 2а та 20 % - 2б підгруп було значення РІ «середньо-тяжкий ступінь патології пародонту». Через тиждень та місяць не спостерігали достовірної динаміки. Проте через рік після проведеного лікування відмітили достовірне зменшення пацієнтів із значенням РІ «початковий і легкий ступінь патології пародонту» у 2а підгрупі на 30 % ($p < 0,05$) на тлі зростання на 26,7 % відсотка осіб із значенням РІ «середньо-тяжкий ступінь патології пародонту» ($p < 0,05$) та появою пацієнтів із значенням РІ «тяжкий ступінь

патології пародонту» - 3,33 % через рік спостереження.

Серед пацієнтів «б» підгруп спостерігали недостовірне зменшення відсотка осіб із значенням РІ «початковий і легкий ступінь патології пародонту» через рік після проведеного ортопедичного лікування: у 16 підгрупі на 6,7 % та достовірне зменшення на 60,0 %. - у 26 підгрупі ($p < 0,05$). Проте, у 26 підгрупі відмітили зростання числа осіб із значенням РІ «середньо-тяжкий ступінь патології пародонту» на 53,3 % ($p < 0,05$), а в 16 підгрупі на 6,7 % в ($p > 0,05$). Крім того у 6,7 % пацієнтів 26 підгрупи визначено РІ «тяжкий ступінь патології пародонту».

Слід відмітити, що через рік спостереження у 16 підгрупі було достовірно більше пацієнтів із

значеннями РІ «початковий і легкий ступінь патології пародонту», порівняно із 26 підгрупою, відповідно 76,7 % та 20,0 %, проте менше зі значенням РІ «середньо-тяжкий ступінь патології пародонту» - 23,3 % та 73,3 %, відповідно ($p < 0,05$).

Ми проаналізували й динаміку зміни середніх значень РІ серед пацієнтів груп спостереження (див. рис. 3).

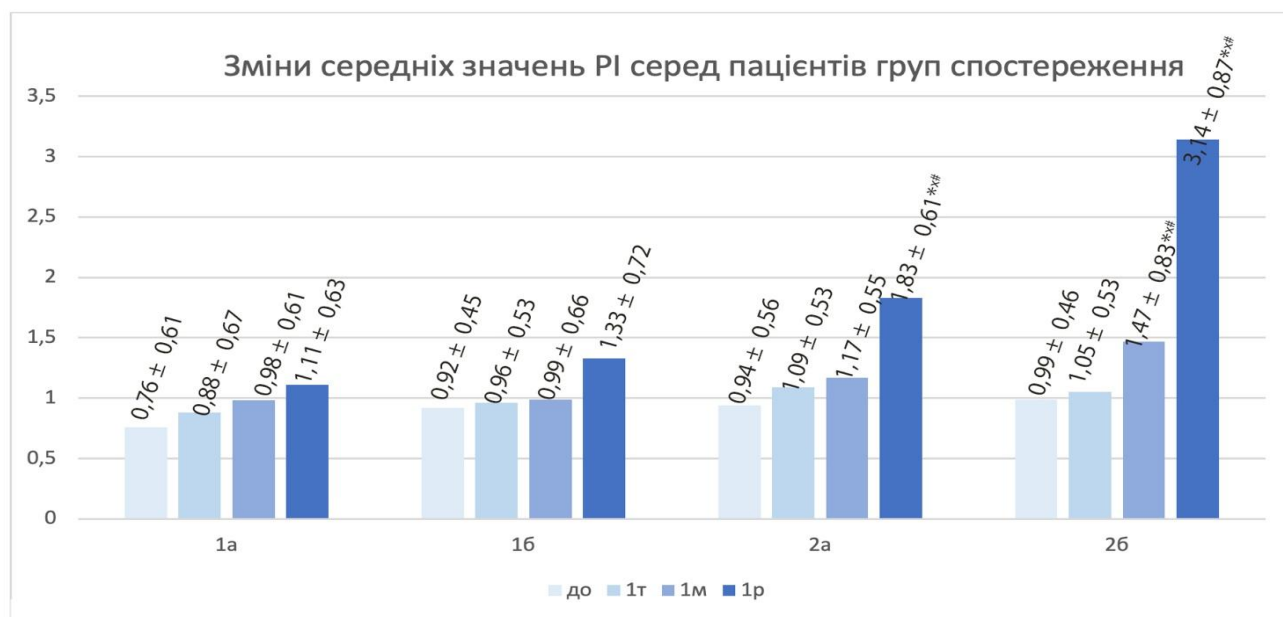


Рис. 3. Динаміка зміни середніх значень РІ серед пацієнтів груп спостереження, $M \pm m$ (у.о)

Примітка: * - достовірні відмінності між відповідними показниками в 1 і 2 групах; × - достовірні відмінності між показниками через місяць і через рік у межах підгрупи; # - достовірні відмінності з даними до лікування.

Спостерігали достовірне зростання середнього значення РІ через рік після проведеного лікування, порівняно із даними до лікування, лише у 2а та 2б підгрупах, відповідно на 0,89 ум.од та 2,15 ум.од ($p < 0,05$). Середнє значення РІ в 2б підгрупі достовірно зросло на 113,6 % через рік після спостереження, порівняно із значенням через місяць у цій же підгрупі ($p < 0,05$). Крім того, через рік після спостереження за пацієнтами, показник РІ в 1б підгрупі був на 57,6 % достовірно нижче, ніж в 2б підгрупі ($p < 0,05$). Аналогічно й в 1а підгрупі – нижче на 39,3 %, ніж в 2а ($p < 0,05$).

Висновки.

1. За результатами дослідження спостерігали позитивну динаміку стану ЗПЦС серед пацієнтів, яким було проведено ортопедичне лікування із використанням вдосконалених способів визначення та фіксації оклюзійних співвідношень, порівняно із особами, де було застосовані традиційні методи. Відмічено достовірне зменшення числа пацієнтів зі скаргами щодо труднощів вживання їжі, естетичного дискомфорту в а і б підгрупах 1 групи, порівняно з а і б підгрупами 2 групи, ($p < 0,05$). Напруженість і втому м'язів обличчя через тиждень після лікування відчувало на 23,3 % більше осіб в 2а підгрупі, ніж в 1а, та на 36,7 % - в 2б підгрупі, ніж в 1б після року користування зубними протезами ($p < 0,05$). Через рік після проведення ортопедичного лікування досягли нормалізації оклюзійних співвідношень у більшості пацієнтів 1 групи, що зменшило кількість осіб із передчасними контактами у центричній ($3,3 \pm 0,06$ % (1) – а підгрупа, $10 \pm 0,06$ % (3) – б підгрупа) та ексцентричній позиції ($3,3 \pm 0,03$ % (1) – а підгрупа, $16,7 \pm 0,07$ % (5) – б

підгрупа), порівняно з 2 групою, де у центричній позиції супраконтакти залишились у $13,3 \pm 0,06$ % (4) 2а і $36,7 \pm 0,09$ % (11) 2б підгруп та в ексцентричній – у ($33 \pm 0,09$ % (9) – 2а підгрупа, $36,7 \pm 0,09$ % (11) – 2б підгрупа). Через рік спостереження достовірно більше було осіб із ознаками ексцентричної супраоклюзії в 2а підгрупі, порівняно із 1а підгрупою, відповідно $30 \pm 0,09$ % (9) та $3,3 \pm 0,03$ % (1) та ознаками центричної супраоклюзії в 2б підгрупі $36,7 \pm 0,09$ % (11) на противагу $10 \pm 0,06$ % (6) в 1б, ($p < 0,05$).

2. В аналізі стану СНЦС за ознаками Гамбурзького протоколу через рік після проведеного лікування в 1а та 1б підгрупах відмічали зменшення осіб із однією ознакою на 16,7 % та на 13,3 %; з двома ознаками – на 6,7 % та на 40%, відповідно, порівняно з даними до лікування, натомість в 2а підгрупі було збільшення на 13,3 % із однією ознакою та на 10,0 % - із двома ознаками, а у 2б підгрупі, кількість пацієнтів з однією ознакою залишилась без змін та зменшилось на 10% кількість осіб із двома ознаками.

3. Спостерігаючи за динамікою РІ у групах пацієнтів відмітили, що через рік спостереження у 1б підгрупі було достовірно більше пацієнтів із значеннями РІ «початковий і легкий ступінь патології пародонту», порівняно із 2б підгрупою – на 56,7 %, проте на 50,0 % менше зі значенням РІ «середньо-тяжкий ступінь патології пародонту», ($p < 0,05$). Через рік після спостереження за пацієнтами, середнє значення показника РІ в 1б підгрупі було достовірно нижче, ніж в 2б підгрупі – на 57,6 %; в 1а підгрупі – на 39,3 %, ніж в 2а ($p < 0,05$).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References.

1. Havaleshko VP, Melnychuk MV, Karavan YaR, Rozhko VI Suchasnyi pohliad na ortopedychne likuvannia chastkovoï adentii. Klinichna stomatolohiia. 2019;(1):40-6. ISSN 2311-9624
2. Lytvynova LO, Donik OM, Artemchuk LI Reformuvannia stomatolohichnoi dopomohy naselenniu ukraïny: problemy sohodennia. Ukrainsky stomatolohichnyy alm. 2020;(2):109-12. ISSN 2409-0255
3. Slynko Yu, Sokolova I, Udovychenko N Poshyrenist defektiv zubnykh riadiv u dorosloho naselennia Kharkivskoho rehionu. Ukr. zhurn. medytsyny biolohii ta sportu. 2019;6(4):260-5.
4. Bida OV Patolohichni zminy okliuzii, obumovleni chastkovoiu vtratoi, uskladnenoiu zuboshchelepnymy deformatsiïamy. Visn. stomatolohii. 2016;(4):34-7.
5. Bida OV Otsinka kharakteru okliuziïnykh spivvidnoshen na etapakh ortopedychnoi rehabilitatsii osib iz zakhvoriuvanniamy tkanyn parodonta, uskladnenykh defektamy zubnykh riadiv. Ukr. stomatol. alm. 2021;(1):59-63.
6. Fastovets OO, Serhienko OI Rezultaty klinikofunktsionalnoho doslidzhennia khvorykh iz chastkovymy defektamy zubnykh riadiv, uskladnenymy zuboshchelepnymy deformatsiïamy, shcho potrebuiut ortodontychnoho likuvannia na etapi pidhotovky do zubnoho protezuvannia. Visn. stomatolohii. 2023;(1(122)):153-9
7. Bernhardt O, Krey KF, Daboul A, Völzke H, Kindler S, Kocher T, Schwahn C New insights in the link between malocclusion and periodontal disease. J Clin Periodontol. 2019. N 46 (2). P. 144-159. doi: 10.1111/jcpe.13062.
8. Petryshyn SV, Ozhohan ZR. Rozpovsiudzhennist i klinichni osoblyvosti patolohichnoi stertosti tverdykh tkanyn zubiv, poiednani z defektamy zubnykh riadiv, zakhvoriuvanniam tkanyn parodonta i zubo-shchelepnymy deformatsiïamy. Hal. lik. visn. 2015;(1):67-9.
9. Rozhko MM, Nespriadko VP, Paliichuk I, Dmytryshyn T Ortopedychna stomatolohiia. Kyiv: Vseukrainske spetsializovane vydavnytstvo «Medytsyna»; 2020. 720 s.
10. Ahlers MO, Jakstat HA. Computer assistance in clinical functional analysis. Ant. J. Comput. Dent. 2002;5(4):271-84.
11. Ahlers MO, Jakstat HA. Klinische Funktionsanalyse: interdisziplinäres Vorgehen mit optimierten Befundbögen. Hamburg DentaConcept, 2000. 451-64.

UDC 616.314-07+616.314.26+616.314-007

CLINICAL JUSTIFICATION OF THE EFFICIENCY OF USING IMPROVED METHODS OF DETERMINING AND FIXING OCCLUSAL RELATIONSHIPS IN PATIENTS WITH PARTIAL EDENTULOUS

A.Y. Kovalyshyn, T.M. Dmytryshyn

Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Stomatology of Postgraduate Education,

Ivano-Frankivsk

ORCHIDID: 0000-0003-0945-9312,
e-mail: akovalyshyn@ifnmu.edu.ua
ORCHIDID: 0000-0002-0698-3656,
e-mail: tdmtryshyn@ifnmu.edu.ua

Abstract. Determining the optimal occlusal relationships according to the anatomical and functional features of the maxillofacial system (MFS) and subsequent adaptation till physiological functions are restored is an actual task during prosthetic treatment of patient with partial edentulous with help of fixed and removable partial denture (FPD, RPD).

Purpose: to establish the effectiveness of the proposed methods of determining and fixing of the occlusal relationships based on the study of clinical indicators in patients who simultaneously use FPD and RPD for prosthetic therapy.

Material and Methods. Our study included 120 patients aged 55-70 years with partial edentulous without endocrine and systemic disorders, acute forms of periodontal tissues diseases and good level of individual oral hygiene who came to the Department of Stomatology of Postgraduate Education of Ivano-Frankivsk National Medical University for prosthetic treatment. Prosthetic treatment was carried out with FPD, RPD using the proposed methods of forming occlusal relationships (group 1) and generally accepted methods (group 2). Each study group was divided into two subgroups: a – patients without occlusal disorders, and b – patients with occlusal disorders and vertical occlusion dimension (VOD) loss. The examination of each person included the collection of anamnesis and complaints, general dental examination, the determination of the Russell periodontal index (PI), the assessment of occlusal relationships and the condition of the temporomandibular joint (TMJ) according to "Hamburg protocol".

Results and conclusions. The analysis of patient's complaints and anamnesis, the data of the objective dental examination, and assessment of the periodontal tissue condition established the effectiveness of the proposed methods of determining and fixing occlusal relationships in patients with partial edentulous simultaneously treated with FPD and RPD.

In addition, 23.3 % more people of the 2a subgroup felt tension and fatigue of the masticatory muscles a week after treatment than in 1a subgroup, and 36.7 % more - in the 2b subgroup than in 1b after a year of FPD and RPD use ($p < 0.05$). There were significantly more patients with signs of eccentric supraocclusion in the 2a subgroup a year after prosthetic treatment than in 1a (30 ± 0.09 % (9) and 3.3 ± 0.03 % (1)), and with signs of centric supraocclusion in the 2b subgroup - 36.7 ± 0.09 % (11), against 10 ± 0.06 % (6) in 1b ($p < 0.05$).

Also, there was observed a positive effect of proposed method of determining and fixing of the occlusal relationships during prosthetic treatment on TMJ a year after prosthetic treatment with FPD and RPD. There were 16.7 % and 13.3 % fewer people in 1a and 1b subgroups with one positive symptom of the "Hamburg protocol" and 6.7 % and 40 % fewer persons with two positive symptoms, compared to the data received before treatment. There was an increase by 13.3 % of number of patients with one positive symptom according to "Hamburg

protocol” in the 2a subgroup and by 10 % of persons with two symptoms. It was determined a decrease of patients with two positive symptoms according to “Hamburg protocol” in 2b subgroup by 10 % after one year.

An improvement of periodontal tissues condition of abutment teeth was evaluated by PI assessment after a year of observation of patients. It was established that the

average value of PI in subgroup 1b was significantly lower by 57.6 % than in subgroup 2b, and it was lower in subgroup 1a by 39.3% than in patients of subgroup 2a ($p<0,05$).

Keywords: partial edentulous, partial dentures, fixed partial dentures, occlusion/occlusion relationships, clinical features, periodontal tissues index evaluation.

Стаття надійшла в редакцію 21.08.2024 р.

Стаття прийнята до друку 28.11.2024 р.

СИРОВАТКОВА КОНЦЕНТРАЦІЯ ФІБРОНЕКТИНУ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОСТІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Л.А. Могилиничка, Т.П. Онищук, І.Е. Довганюк

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини факультету післядипломної освіти, м. Хмельницький, Україна

ORCID ID: 0000-0001-8483-9644, e-mail: mogilynyska@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6268-4984, e-mail: vra4ixa@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-1305-795X, e-mail: unidis23@gmail.com

Резюме. У хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу із супутньою АГ чи без неї, ендотеліальна дисфункція (ЕД) є ключовим механізмом та одним із найперших проявів, що сприяє розвитку ускладненню ЦД такого як, діабетична ангіопатія. Фібрoneктин є маркером ремоделювання екстрацелюлярного матриксу, який за нашим припущенням та чисельними дослідженнями є проявом ЕД, що розвивається як при ЦД, так і АГ, а дослідження його сироваткової концентрації може слугувати раннім відображенням ЕД у такої когорти пацієнтів.

Мета – встановити сироваткову концентрацію фібрoneктину у пацієнтів хворих на ЦД 2 типу та супутньою АГ, як показника ЕД, дослідити взаємовплив між цим компонентом екстрацелюлярного матриксу та рівнем АТ, а також його взаємозв'язків з іншими чинниками серцево-судинного ризику.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження 64 пацієнтів, що хворіли на ЦД 2 типу. Вони були розподілені на дві підгрупи: 41 хворий з коморбідністю ЦД 2 типу і АГ (HbA1c: $9,9 \pm 2$ %, вік: $53,6 \pm 7,1$ років), 23 пацієнта з ЦД 2 типу без АГ (HbA1c: $9 \pm 1,9$ %, вік: $50,5 \pm 4,9$ років). Групу порівняння склали 18 осіб середнього віку без ЦД та АГ (HbA1c: $5,26 \pm 0,42$ %, вік: $50,7 \pm 6,9$ років).

Рівень сироваткової концентрації фібрoneктину визначали за допомогою імуноферментного методу (ІФА). Результати оцінювали як середнє $\pm$ стандартна похибка ($m \pm SD$). Використовували методи варіаційної та описової статистики. Критерій t-Стюдента застосовували для визначення достовірності відмінностей середніх величин. Показник $p < 0,05$ вказував на достовірність відмінностей. Також проводили багатофакторний регресійний аналіз, з метою відобразити залежності результативної ознаки від суми чинників, визначення характеру зв'язку та створення математичних моделей.

Результати. Наше дослідження показало, що сироватковий рівень фібрoneктину був достовірно вищим в групі пацієнтів із ЦД 2 типу та супутньою АГ ($381,06 \pm 48,95$ пмоль/мл) на 75,4 % ($p < 0,01$), а також у хворих з ЦД 2 типу без АГ ($326,98 \pm 43,75$ пмоль/л) на 50,5% у порівнянні із показником в групі порівняння ($217,25 \pm 32,86$ пмоль/мл) ($p < 0,01$).

При порівнянні сироваткової концентрації фібрoneктину у пацієнтів із ЦД 2 типу з чи без АГ, нами було встановлено, що рівень фібрoneктину був вірогідно вищим на 14,2 % ($381,06 \pm 48,95$ та $326,98 \pm 43,75$ пмоль/мл, відповідно, $p < 0,01$) у групі хворих на ЦД 2 типу та супутньою АГ порівнянно з пацієнтами з ЦД 2 типу без супутньої АГ. В групі осіб з коморбідністю ЦД 2 типу та АГ встановлено достовірний вплив сироваткової концентрації фібрoneктину на систолічний ($R^2 = 0,63$, $p < 0,0001$) та діастолічний ($R^2 = 0,6$, $p < 0,0001$) АТ, розроблені відповідні математичні моделі. У цих же пацієнтів прослідковується вірогідний вплив глікованого гемоглобіну ($R^2 = 0,48$, $p < 0,0001$), ЛПВЩ ($R^2 = 0,56$, $p < 0,0001$), інсуліну ($R^2 = 0,49$, $p < 0,0001$) на сироватковий рівень фібрoneктину.

Висновки. Цукровий діабет 2 типу як з АГ, так і з нормальним АТ супроводжується підвищенням рівня фібрoneктину в сироватці крові, що вказує на розвиток ЕД. За умов коморбідності ЦД 2 типу та АГ підвищення концентрації фібрoneктину має вплив на рівень АТ, що може бути клінічним проявом поглиблення ЕД у цих пацієнтів. Гіперглікемія, дисліпідемія та інсулінорезистентність теж впливають на концентрацію фібрoneктину.

Ключові слова: фібрoneктин, ендотеліальна дисфункція, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу.

Вступ. Відомо, що ендотеліальна дисфункція - ранній та основний крок у розвитку ангіопатії при цукровому діабеті (ЦД) [1]. Функцію ендотелію можна оцінити за допомогою інвазивних методик, а також визначення вмісту ендотеліальних факторів.

Одним з етапів атерогенезу є ремоделювання судин, в якому задіяний фібрoneктин - протеїн екстрацелюлярного матриксу. Інші матриксні протеїни, процес лейкоцитарної інфільтрації, експресія молекул адгезії, проліферація гладком'язевих клітин зазнають впливу фібрoneктину [1].

Артеріальна гіпертензія (АГ) - один з

клінічних проявів ендотеліальної дисфункції, коли проходить зміна співвідношення між гладком'язевим прошарком та екстрацелюлярним матриксом судинної стінки, що призводить до її ремоделювання та збільшення жорсткості [2]. Показано, що концентрація фібрoneктину була підвищеною в артеріях шурів зі спонтанною гіпертензією та гіпертензією, що розвинулась внаслідок інфузії ангіотензину-II [3]. Проте взаємозв'язок між концентрацією фібрoneктину та рівнем артеріального тиску (АТ) за умов коморбідності ЦД 2 типу та АГ до кінця не з'ясований.

Метою нашого дослідження було

встановити сироваткову концентрацію фібронектину у пацієнтів із ЦД 2 типу та АГ, як маркера ендотеліальної дисфункції, дослідити взаємовплив між цим компонентом екстрацелюлярного матриксу та рівнем АТ, а також його взаємозалежність з іншими факторами кардіо-васкулярного ризику.

Матеріали та методи. Відповідно до мети дослідження нами було обстежено та включено у дослідження 64 пацієнти, що страждають від ЦД 2 типу. Ці пацієнти були розподілені на дві підгрупи: група 1 - 41 хворий з коморбідністю ЦД 2 типу та АГ, група 2 – 23 пацієнта з ЦД без АГ. Групу порівняння (група 3) складало 18 осіб середнього віку без ЦД та АГ.

В групі 1 діагностовано АГ 1 ступеню у 43,9 % (18 осіб), 2 ступеню – у 56,1 % (23 пацієнтів) відповідно.

66,17 % (45 пацієнтів) цієї ж групи мали надлишкову масу тіла. 31,11 % від загальної кількості осіб з АГ та ожирінням (14 хворих) мали І ступінь ожиріння, 51,11 % (23 людини) - II ступінь, а 17,77 % (8 пацієнтів) – III ступінь.

Нами були дотримані рекомендації від фірм-виробників діагностичних тест-систем та сучасних принципів лабораторних технологій [4]. Дослідження проводили відповідно до основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2004 рр.) [5] та вимог належної клінічної практики

(GCP) від 1996 р. [6], і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

В одних і тих самих досліджуваних зразках венозної крові обстежуваних визначали всі досліджувані показники. За допомогою автоматичного біохімічного аналізатора Advia 1800 (Siemens, США) ми визначали концентрацію глюкози в сироватці. Вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) вимірювали методом рідинної іонообмінної хроматографії високого тиску за допомогою системи D10 (BIO-RAD, США).

Досліджували ліпідний спектр крові. Ферментативний колориметричний метод використовували для вивчення концентрації загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), та тригліцеридів (ТГ). Використовували набір реагентів «Randox HUM ASY» (Великобританія) та біохімічний аналізатор D10 (BIO-RAD, США). Формула Friedwald W.T. використовувалась для обчислення вмісту ліпопротеїдів низької щільності: ЛПНЩ = ЗХС – ЛПВЩ – ТГ/5. Паралельно проводили постановку контролів якості прямим методом [7].

Щоб верифікувати інсулінорезистентність та встановити чутливість тканин до інсуліну, нами був використаний Індекс НОМА та Саго.

Індекс НОМА = рівень глюкози крові натще * вміст інсуліну/22,5 [8].

Індекс Саго (глюкозо-інсулінове співвідношення)=рівень глюкози крові натще/вміст інсуліну крові натще [9].

Клініко-лабораторна характеристика представлена в табл.1.

Таблиця 1

Клініко-лабораторна характеристика обстежених хворих

	Група 1	Група 2	Група 3
n	41	23	18
Вік, років	53,56±7,14	50,5±4,92	50,72±6,98
ІМТ, кг/м ²	32,2±87,4*	25,4±5,22	24,71±4,88
HbA1c, %	9,97±2,02*	9,09±1,95*	5,26±0,42
Глюкоза, ммоль/л	9,71±2,63*	8,74±2,36*	4,34±0,72
ЗХС, ммоль/л	6,73±1,54*	5,97±1,7*	4,21±0,99
ЛПВЩ, ммоль/л	0,99±0,18*	1,1±0,17*	1,41±0,29
ЛПНЩ, ммоль/л	3,76±1,08*	3,01±1,69*	2,69±0,67
ТГ, ммоль/л	2,77±0,81*	2,15±1,07*	1,68±0,3
Інсулін, пмоль/л	126,11±24,65*	106,18±17,84*	56,96±30,67
НОМА	55,37±20,36*	42,65±16,89*	11,21±7
Саго	7,84±2,13*	8,16±1,59*	9,2±3,68

Примітка: * - статистична значущість відмінностей p<0,01.

У хворих з ЦД 2 типу та супутньою АГ, так і без АГ спостерігалась дисліпідемія, що проявлялась підвищенням вмісту ЗХС, ЛПНЩ, ТГ, зниженням вмісту ЛПВЩ. Також був підвищеним рівень HbA1c та глюкози крові натще у порівнянні із групою контролю (p<0,01).

В обстежених пацієнтів з коморбідністю ЦД 2-го типу та АГ, так і без АГ був підвищений рівень інсуліну, індексу НОМА, зниження індексу Саго, що

вказує на розвиток інсулінорезистентності у цих пацієнтів.

Критеріями не включення у дослідження слугували: відмова хворого від обстеження, вагітність та ЦД, що з нею пов'язаний, ЦД 1 типу, вторинний ЦД, кетоацидоз, гепатити аутоімунної та вірусної етіології, серцева недостатність (NYHA III-IV), АГ з резистентністю до лікування, порушення ритму, гострий коронарний синдром та гостре порушення мозкового кровообігу протягом останнього року, ШКФ<45, гострі

запальні процеси, хронічні обструктивні захворювання легень, злоякісні новоутворення. Також в дослідження не включалися пацієнти, що приймали препарати, які чинять вплив на ендотелій, а саме: статини, іАПФ/БРА, блокатори Ca^{2+} каналів, нітрати, препарати L-аргініну. З метою можливого впливу паління на функціональний стан ендотелію у дослідження також не включали осіб, які палять.

Для визначення сироваткової концентрації фібрoneктину застосовували ІФА. Використовували сорбційні колонки «Amprer» (Amersham Lifesilence) та тест-систему Amersham pharmacia biotech» (England).

Результати представлені як середнє $\pm$ стандартна похибка ($m \pm SD$). За допомогою стандартного пакету статистичного розрахунку даних програми Microsoft Office Excel 2007 виконали статистичну обробку даних, застосовуючи методи варіаційної та описової статистики. Критерій t-Стюдента був використаний для визначення достовірності відмінностей середніх величин. Показник $p < 0,05$ вказував на достовірність відмінностей.

Щоб відобразити залежність результативної ознаки від сукупності чинників, з'ясувати характер зв'язку та побудувати математичні моделі, нами був

проведений багатофакторний регресійний аналіз, використовуючи вбудовану в MS Excel надбудову «Пакет аналізу» модуля «Регресія» з покроковим виключенням недостовірних чинників. Також проведено багатофакторний регресійний аналіз, що дозволило відобразити залежність результативної ознаки від сукупності чинників, з'ясувати характер зв'язку та побудувати математичні моделі. R-коефіцієнта Пірсона був $> 0,7$, коефіцієнт детермінації $R^2 > 0,5$ (точність регресійної моделі). R^2 оцінювали за значенням F та його значущістю у розподілі Фішера $< 0,05$ (надійність моделі та значущість регресійної моделі). При застосуванні методу найменших квадратів обиралась така сукупність коефіцієнтів, при якому SS мала мінімальне значення серед інших. Для кожної незалежної змінної значення коефіцієнта t-Стюдента було більше 2, а $p < 0,05$ (надійності моделі).

Результати та їх обговорення. Отримані дані дозволяють стверджувати із достовірністю, що в групі 1 (пацієнти з ЦД 2 типу та АГ) сироватковий рівень фібрoneктину ($381,06 \pm 48,95$ пмоль/мл) був вірогідно вищим за показник контрольної групи 3 ($217,2 \pm 32,86$ пмоль/мл) на 75,4 % ($p < 0,01$) (рис.1).

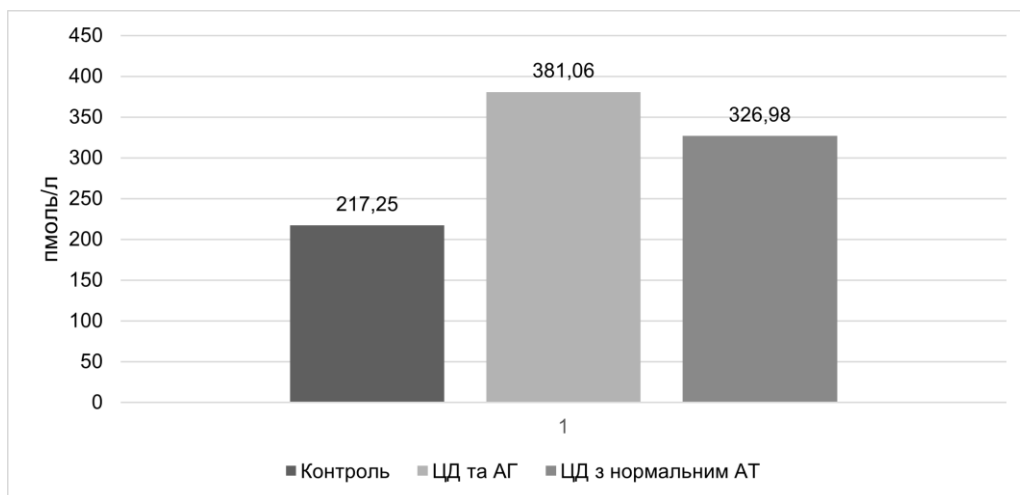


Рис. 1. Вміст фібрoneктину при ЦД 2 типу.

Примітка: * - $p < 0,01$ – при порівнянні групи з ЦД 2 типу та АГ і контрольної групи; $p < 0,01$ – при порівнянні групи пацієнтів з ЦД 2 типу без АГ і контрольної групи; $p < 0,05$ – при порівнянні групи з ЦД 2 типу та АГ і групи осіб з ЦД 2 типу без АГ.

Аналогічні зміни встановлено і в групі 2 (хворі на ЦД 2 типу без АГ) де сироватковий вміст фібрoneктину ($326,98 \pm 43,75$ пмоль/мл) був вищим на 50,5% у порівнянні з контрольною групою 3 ($p < 0,01$). За нашим припущенням такі зміни можуть бути проявом ендотеліальної дисфункції, яка розвивається як при ЦД, так і при АГ.

Як відомо, у атерогенезі задіяні численні механізми, один з яких – це структурна та функціональна модифікація екстрацелюлярного матриксу, компонентом якого і є фібрoneктин. Фібрoneктин синтезується у вигляді двох ізоформ (ED-A, ED-B) багатьма клітинами, такими як, фібробласти, ендотеліальні клітини, тромбоцити та моноцити [10]. Численні функції, як то, проліферація, міграція та адгезія клітин, регулювання їх росту та диференціації, інфільтрація лейкоцитами та макрофагами зони ушкодження, експресія молекул

адгезії, забезпечення еластичності кровоносних судин та їх ремоделювання здійснюється фібрoneктином [11].

Позаклітинне накопичення клітинного фібрoneктину може відображати ушкодження кровоносних судин, сприяти протромботичним змінам та процесам коагуляції [12]. Показано, що вміст фібрoneктину в плазмі крові може відображати пошкодження судинної стінки у хворих на ЦД, оскільки під час її мікроскопії в екстрацелюлярного матриксу виявлено накопичення Шифр-позитивних речовин, що містять ламінін, колаген IV типу [13].

Оксидативний стрес, утворення залишкових продуктів глікозилювання, нейрогуморальна активація, прозапальні зміни, що розвиваються при ЦД можуть бути пусковим механізмом змін екстрацелюлярного матриксу та ушкодження ендотелію [14-17].

Оскільки підвищення концентрації фібрoneктину спостерігалось в групах 1 та 2 (хворих на ЦД 2 типу як з в поєднанні з АГ, так і з нормальним АГ), то можна припустити роль гіперглікемії у розвитку цих змін. Підвищення сироваткового вмісту фібрoneктину асоціювалось з гіперглікемією за результатами проведеного кореляційного аналізу, що було описано в наших попередніх роботах [22]. Проте, ми провели також регресійний аналіз для підтвердження нашого припущення в групі 1 хворих з коморбідністю ЦД 2 типу та АГ. У даної когорти пацієнтів встановлено достовірний вплив вмісту HbA1c на рівень фібрoneктину ($p=0,004$).

Рівняння регресії: $\text{Фібрoneктин} = 10,48 \cdot \text{HbA1c} + 276,46$ ($R^2=0,48$).

Результати дослідження також показали, що в групі 1 (хворі з коморбідністю ЦД 2 типу та АГ)

сироваткова концентрація фібрoneктину була вірогідно вищою, ніж в групі 2 (хворі на ЦД 2 типу без АГ) на 16,5%. Це може бути свідченням того, яким чином впливає АГ на функцію ендотелію. Оскільки, АГ - це один з клінічних проявів ЕД, то ми можемо допустити, що розвиток АГ у хворих на ЦД 2 типу є також клінічним проявом поглиблення порушення функціонального стану ендотелію.

Проведений регресійний аналіз підтверджує ці припущення та виявляє достовірний вплив концентрації фібрoneктину на рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску ($p<0,0001$ для обох показників) (рис. 2):

Рівняння регресії:

$\text{САТ} = 0,24 \cdot \text{фібрoneктин} + 64,07$ ($R^2=0,63$).

$\text{ДАТ} = 0,11 \cdot \text{фібрoneктин} + 56,86$ ($R^2=0,6$).

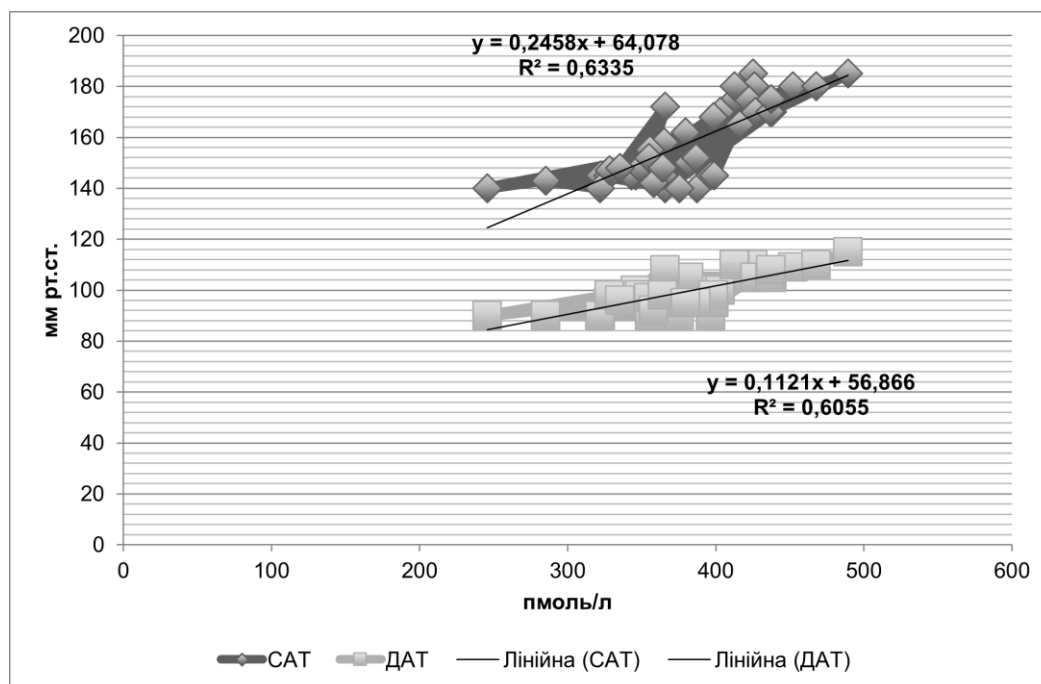


Рис. 2. Вплив рівня фібрoneктину на артеріальний тиск у хворих з коморбідністю ЦД 2 та АГ.

Концентрація фібрoneктину підвищується і при інших патологічних станах, таких як ішемічний інсульт [18], онкологічних захворюваннях [19]. Фібрoneктин є маркером ремоделювання екстрацелюлярного матриксу при гіпертрофічній кардіоміопатії, оскільки виявлено, що його вміст знижений у пацієнтів з гіпертрофічною кардіоміопатією в порівнянні з здоровими особами [20]. Вміст EDA-фібрoneктину підвищувався в плазмі пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних захворювань в порівнянні групою з помірним ризиком [21].

Серед інших традиційних факторів ризику кардіо-васкулярної патології на концентрацію фібрoneктину впливають показники ліпідного обміну та інсулінорезистентності, що показано в наших попередніх публікаціях при проведенні кореляційного аналізу у хворих на ЦД 2 типу, ожиріння, АГ [22, 23, 24].

В групі пацієнтів з коморбідністю ЦД 2 типу та АГ (група 1) виявлено, що на сироватковий вміст фібрoneктину достовірно впливає підвищена концентрація ЛПВЩ ($p<0,0001$).

Рівняння регресії: $\text{Фібрoneктин} = 409,84 - 126 \cdot \text{ЛПВЩ}$ ($R^2=0,56$).

Також виявлено достовірний вплив вмісту інсуліну в сироватці крові ($p<0,0001$) на рівень фібрoneктину в групі 1 хворих з коморбідністю ЦД 2 типу та АГ.

Рівняння регресії: $\text{Фібрoneктин} = 1,94 \cdot \text{Інсулін} + 93,23$ ($R^2=0,49$).

Таким чином, підвищення концентрації фібрoneктину, що виявлено в нашому дослідженні вказує на ушкодження ендотелію та розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на ЦД 2 типу як при поєднанні з АГ, так і при нормальному АГ.

Ці результати співпадають з даними наших попередніх досліджень, під час яких встановлено підвищення вмісту фібрoneктину в сироватці крові у хворих з ЦД 2 типу з різною масою тіла [22], та при ЦД 1-го типу [23], АГ [24], синдромі полікістозних яєчників [25]. Про те, залишалось не дослідженим як впливає підвищення рівня фібрoneктину при ЦД 2 типу на рівень АТ, чи пов'язані ці зміни лише з гіперглікемією. Підвищення концентрації фібрoneктину у хворих з

коморбідністю ЦД 2 типу та АГ в порівнянні з групою хворих на ЦД 2-го типу з нормальним АТ свідчить про те, що АГ має незалежний від гіперглікемії зв'язок з концентрацією фібронектину, як маркера порушення функції ендотелію. Це підтвердили і результати регресійного аналізу, що виявили достовірний вплив рівня фібронектину на показники САТ та ДАТ.

Разом з тим, результати регресійного аналізу та побудовані на його основі математичні моделі вказують на вплив традиційних факторів ризику серцево-судинної патології, а саме гіперглікемії, дисліпідемії та інсулінорезистентності на підвищення вмісту фібронектину та розвиток ендотеліальної дисфункції при коморбідності ЦД 2 типу та АГ.

Висновки. Цукровий діабет 2 типу як з АГ, так із нормальним АТ супроводжується підвищенням рівня фібронектину в сироватці крові, що вказує на розвиток ЕД при цьому патологічному стані. За умов коморбідності ЦД 2 типу та АГ підвищення концентрації фібронектину має вплив на рівень АТ, що може бути клінічним проявом поглиблення ЕД у цих пацієнтів. Гіперглікемія, дисліпідемія та інсулінорезистентність теж впливають на розвиток ЕД, оскільки на концентрацію фібронектину достовірно впливають вміст Hb1Ac, ЛПВЩ та інсулін.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References.

- Wang JP, Hielscher A. Fibronectin: How Its Aberrant Expression in Tumors May Improve Therapeutic Targeting. *J Cancer*. 2017;8(4):674-682.
- Dorland YL, Huveneers S. Cell-cell junctional mechanotransduction in endothelial remodeling. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(2):279-292.
- Langlois B, Belozertseva E, Parlakian A, Bourhim M, Gao-Li J, Blanc J, et al. Vimentin knockout results in increased expression of sub-endothelial basement membrane components and carotid stiffness in mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):11628.
- Klinichna laboratorna diagnostyka: pidruchnyk / L.Ie. Lapovets, H.B. Lebed, O.O. Yastremska ta in.- 2-e vydannia. 2021; 472
- Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. WMA.2004:32.
- Guidance for Industry: E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance. 1996:58.
- Friedewald WT, Levy R, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7): 412-419.
- Caro JF. Insulin resistance in obese and non-obese man. *J Clin Endocrinol Metab*.1991;73(4):691-695.
- Xu J, Shi GP. Vascular wall extracellular matrix proteins and vascular diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(11):2106-2119.
- Digiacomo G, Tusa I, Bacci M, Cipolleschi MG, Dello Sbarba P, Rovida E. Fibronectin induces macrophage migration through a SFK-FAK/CSF-1R pathway. *Cell Adh Migr*. 2016:1-11.
- Rudijanto A. The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis. *Acta Med Indones*. 2007;39(2):86-93.
- Kanters SD, Banga JD, Algra A, Frijns RC, Beutler JJ, Fijnheer R. Plasma levels of cellular fibronectin in diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(2): 323-7.
- Frangogiannis NG. The Extracellular Matrix in Ischemic and Nonischemic Heart Failure. *Circ Res*. 2019;125(1):117-146.
- Chiang HY, Korshunov VA, Serour A, Shi F, Sottile J. Fibronectin is an important regulator of flow-induced vascular remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;29:1074–1079.
- Habib SL, Yadav M, Tizani S, Bhandari B, Valente AJ. Tuberlin inhibits production of the matrix protein fibronectin in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(10):1652-1662.
- Pastino AK, Greco TM, Mathias RA, Cristea IM, Schwarzbauer JE. Stimulatory effects of advanced glycation endproducts (AGEs) on fibronectin matrix assembly. *Matrix Biol*. 2017;59:39-53.
- Castellanos M, Leira R, Serena J, Blanco M, Pedraza S, Castillo J. et al. Plasma cellular-fibronectin concentration predicts hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:1671–1676.
- von Au A, Vassel M, Kraft S, Sens C, Hackl N, Marx A et al. Circulating fibronectin controls tumor growth. *NeoPlasia* 2013;15:925–938.
- Fucikova A, Lenco J, Tambor V, Rehulkova H, Pudil R, Stulik J. Plasma concentration of fibronectin is decreased in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Chim Acta*. 2016;463:62-66.
- Lemańska-Perek A, Krzyżanowska-Gołąb D, Pupek M, Klimeczek P, Witkiewicz W, Kałnik-Prastowska I. Analysis of Soluble Molecular Fibronectin-Fibrin Complexes and EDA-Fibronectin Concentration in Plasma of Patients with Atherosclerosis. *Inflammation*. 2016;39(3):1059-68.
- Mogylnytska LA. Vmist fibronektynu u syrovattsi krovi khvorykh na tsukrovyy diabet 2-ho typu ta ozhyrinnya. *Klinichna endokrynolohiya ta endokrynnna khirurhiya*. 2012;4(41):44-48 [in Ukrainian].
- Mogylnytska LA. Vmist fibronektynu u khvorykh na tsukrovyy diabet 1-ho typu z mikroanhiopatiyamy ta arterial'noyu hipertenziiyeyu. *Eksperymental'na ta klinichna fizioloziya ta biokhimiya*. 2017;80(4):40-5 [in Ukrainian].
- Mogylnytska LA, Mankovskiy BN. Uroven' fibronektina v syvorotke krovi bol'nykh s arterial'noy gipertenziiyey v sochetanii s sakharnym diabetom 2-go tipa i ozhireniyem. *East European Scientific Journal*. 2016;2(6):92-6.
- Mogylnytska LA. Soderzhaniye fibronektina v syvorotke krovi pri sindrome polikistozykh yaichnikov u zhenshchin s razlichnoy massoy tela. *Trudnosti endokrinologii*. 2016;62(4):27-31.

UDC 616.379.2-02:616.13/.16-018.74-008.6]-092-036-07-08

THE SERUM LEVEL OF FIBRONECTIN IN THE CONDITIONS OF THE COMORBITY OF TYPE 2 DIABETES AND ARTERIAL HYPERTENSION

L.A. Mogylnytska, T.P. Onyshchuk, I.E. Dovganyuk

National Pirogov Memorial Medical University, Department of Therapeutic Disciplines and Family Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Khmelnytskyi, Ukraine

ORCID ID: 0000-0001-8483-9644,

e-mail: mogylnytska@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6268-4984,

e-mail: vra4ixa@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-1305-795X,

e-mail: unidis23@gmail.com

Abstract. Endothelial dysfunction (ED), both in patients with comorbidity of type 2 diabetes and hypertension, and without hypertension, is an early and main mechanism that causes vascular angiopathy. Fibronectin is a marker of extracellular matrix remodeling, which, according to our hypothesis and numerical studies, is a manifestation of ED that develops in both diabetes and hypertension, and the study of its serum concentration may serve as an early marker of ED in such a cohort of patients.

The aim of our study began to establish the serum concentration of fibronectin in patients with the comorbidity of type 2 diabetes and arterial hypertension, as a marker of endothelial dysfunction, examine the influence between this component of the extracellular matrix and the level of blood pressure, as well as its relationship with other cardiovascular risk factors.

Materials and methods: 64 patients suffering from type 2 diabetes participating in our study were divided into two subgroups: 41 patients with comorbidity of type 2 diabetes and hypertension (HbA1c: $9.9 \pm 2\%$, age: 53.6 ± 7.1 years), 23 patients with type 2 diabetes without hypertension (HbA1c: $9 \pm 1.9\%$, age: 50.5 ± 4.9 years). 18 middle-aged people without diabetes and hypertension were selected in a control group (HbA1c: $5.26 \pm 0.42\%$,

age: 50.7 ± 6.9 years).

In order to determine the serum concentration of fibronectin, an immunoassembly assay was used. The results are presented as an average $\pm$ standard deviation ($M \pm SD$). Applied methods of variational and descriptive statistics. The t-Student test was used to determine the reliability of the differences in average values. $P < 0.05$ indicated the reliability of the differences. In order to reflect the dependence of the effective feature on the totality of factors, the determination of the nature of the communication and the construction of mathematical models was carried out by a multifactorial regression analysis.

Results: It has been shown that the serum level of fibronectin was significantly higher in a group of patients with a comorbidity of type 2 diabetes and hypertension (381.06 ± 48.95 pmol/ml) by 75.4% ($p < 0.01$), as well as in patients with type 2 diabetes without hypertension (326.98 ± 43.75 pmol/l) by 50.5% compared to control group (217.25 ± 32.86 pmol/ml) ($p < 0.01$). The concentration of fibronectin was higher in patients with a comorbidity of type 2 diabetes and hypertension compared to patients with type 2 diabetes by 14.2% (381.06 ± 48.95 and 326.98 ± 43.75 pmol/ml, respectively, $p < 0.01$). In a group of persons with comorbidity of type 2 diabetes and hypertension, the reliable effect of serum concentration of fibronectin on systolic ($R^2 = 0.63$, $P < 0.0001$) and diastolic ($R^2 = 0.6$, $p < 0.0001$) arterial pressure is established, developed relevant mathematical models. In these patients, the reliable effect of glycated hemoglobin ($R^2 = 0.48$, $P < 0.0001$), HDL ($R^2 = 0.56$, $P < 0.0001$), insulin ($R^2 = 0.49$, $P < 0.0001$) on a serum level of fibronectin is observed.

Conclusions: type 2 diabetes both with hypertension, and with normal arterial pressure accompanied by an increase of fibronectin in serum, indicating the development of endothelial dysfunction. Under the conditions of comorbidity of type 2 diabetes and hypertension, an increase of concentration of fibronectin has an effect on the level of blood pressure, which may be a clinical manifestation of deepening of endothelial dysfunction in these patients. Hyperglycemia, dyslipidemia and insulin resistance also affect the concentration of fibronectin.

Keywords: fibronectin, endothelial dysfunction, arterial hypertension, type 2 diabetes.

Стаття надійшла в редакцію 08.11.2024 р.

Стаття прийнята до друку 28.11.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.60
УДК 615.074:615.31:004.738.52**ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ ТА ПРОГНОЗ ADME ПАРАМЕТРІВ РЯДУ
5- АРИЛІДЕНЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ РОДАНІНУ З БЕНЗОТІАЗОЛЬНИМ
ФРАГМЕНТОМ У МОЛЕКУЛАХ**

Л. М. Мосула, В. С. Мосула

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

ORCID ID: 0000-0003-3339-0562, e-mail: mosula@tdmu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0000-6918-3229, e-mail: mosula_vikser@tdmu.edu.ua

Резюме. При розробці нових ліків важливі знання про ADME профіль молекул. Перед початком синтезу доцільно визначити цінність сполук для медичної хімії, спрогнозувати їх біо- та синтетичну доступність. Для цього необхідно визначити їх фізико-хімічні та фармакокінетичні властивості. Цікавими у фармакологічному відношенні є похідні 2-тіоксоотіазолідин-4-ону (роданіну) на вияв різнопланової активності яких впливає 5- ариліденовий фрагмент. Для знаходження дієвих лігандів, які мають афінитет до кількох біомішеней, доцільно поєднувати в одній молекулі «привілейовані структури». Однією із таких молекул є бензотіазол. Чимала кількість можливих напрямів модифікації структури цих гетероциклів спонукала нас до їх ґрунтовного вивчення. Ми вирішили за допомогою вільно доступного *in silico* інструмента розрахувати молекулярні дескриптори молекул, щоб спрогнозувати їх поведінку в організмі людини, а найперспективніші – дослідити *in vitro*, *in vivo*.

Мета дослідження. На основі структури різнозаміщених 5- ариліденопохідних тіазолідину з бензотіазольним фрагментом у 3 положенні базового гетероциклу здійснити *in silico* прогнозування їх ADME параметрів.

Матеріали і методи. Спираючись на фармакологічний потенціал сполуки-лідера (*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(2*H*)-іл)ацетаміду) для віртуального скринінгу обрали 17 різнозаміщених 5- ариліденопохідних ряду. Для визначення їх властивостей використали швейцарський веб-сервіс SwissADME.

Результати дослідження. Ми вивчили вплив арильних замісників на пероральну доступність серії похідних, спрогнозували їх ADME властивості. Отримані дані свідчать про доцільність пошуку перспективних сполук з оптимальними параметрами серед такого роду похідних. Усі досліджені молекули характеризуються достатніми «лікоподібними» властивостями з помірною біодоступністю та неважким синтезом, а для сполуки 8 прогнозується найкращий ADME профіль.

Висновки. Результати *in silico* прогнозування окреслюють план подальших досліджень. Для оптимізації ADME профілю планується проведення структурної модифікації сполук. Перспективним напрямком вбачаємо модифікацію 5- ариліденового фрагменту шляхом введення «фармакофорних» груп. Пошуки зі знаходження фармакологічно активних сполук тривають.

Ключові слова: віртуальний скринінг, *in silico* прогнозування, похідні 2- тіоксотіазолідин-4-ону (роданіну), похідні бензотіазолу, 5-ариліденові замісники, ADME властивості, SwissADME, взаємозв'язок «структура – активність».

Вступ. На всіх етапах створення ліків рівень відсіву кандидатів у лікарські засоби (ЛЗ) досягає 96 %. Причинами, що лежать в основі такого високого показника, є низька ефективність ліків та їх недостатні ADME/Tox (абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення, токсичність) властивості [1]. Виходячи з цього, доцільно перед цілеспрямованим синтезом провести віртуальний скринінг сполук та вибрати для подальшого дослідження лише найперспективніші з них.

Цікавими у фармакологічному відношенні є 5- ариліденопохідні 2-тіоксоотіазолідин-4-ону (роданіну) з бензотіазольним фрагментом у молекулах.

Вони виявляють протівірусну, протигрибкову, протизапальну, антидіабетичну, антисудомну та інші види біологічної дії [2, 3]. Не зважаючи на той факт, що роданін та його 5-ариліденопохідні належать до rap-assay інтерференційних структур (PAINS), тобто зазвичай реагують неспецифічно з кількома біомішенями, їх активність може бути ефективно використана для дії на певні біологічні мішені. Небажана активність таких сполук може залежати від того, як саме PAINS фрагменти будуть включені в більші

сконструйовані молекули [4]. Відомо, що поєднання в одній молекулі так званих «привілейованих структур» шляхом розумних структурних модифікацій може призвести до знаходження дієвих лігандів для більш, ніж одного типу рецепторів або ферментних мішеней [5]. Учені довели, що ядро бензотіазолу є важливим фармакофором у медичній хімії для пошуку нових ЛЗ [6]. На його основі, починаючи з 50-их рр. ХХ століття синтезовано чимало біологічно активних речовин з різними видами фармакологічної дії. Його похідні володіють протипухлинною, протисудомною, протитуберкульозною, антимікробною, антивірусною, знеболюючою, антиоксидантною та іншими видами активності [7]. Поєднання 4-тіазолідонового каркасу з бензотіазольним фрагментом може призвести до знаходження високоефективних сполук з оптимальним ADME профілем та низькою токсичністю [2, 3]. У попередніх дослідженнях ми довели вплив бензотіазольного фрагменту на протираковий ефект похідних роданіну, на відміну від 3-незаміщених похідних роданіну [2]. Інтерес науковців до сполук, що містять тіазолідиновий та/або бензотіазольний фрагмент у

молекулах не згасає і досі. Такого роду молекули за-слуговують на детальне та різнопланове вивчення. В останні роки стрімкий розвиток комп'ютерних техно-логій сприяв появі різних віртуальних інструментів для передбачення ADME/Tox властивостей сполук пе-ред їх синтезом [8] і призвів до розробки нових ЛЗ за допомогою обчислювальних методів [9]. Ефективні комп'ютерні методи скринінгу, розроблені хемоін-форматиками, дозволяють на основі структурної фор-мули молекули з високою точністю прогнозувати важ-ливі фізико-хімічні, фармакокінетичні властивості.

Обґрунтування дослідження. Похідні, що містять роданіновий scaffold, є цікавою та важливою частиною широкої бібліотеки біологічно активних сполук [4]. Чимала кількість можливих напрямів мо-дифікації їх структури спонукає до ґрунтовного вив-чення такого роду сполук. З цих причин 5-ариліденро-даніни стали предметом численних досліджень вче-них. Попередньо проведені нами дослідження дозво-ляють констатувати, що поєднання 4-тіазолідонового каркасу з бензотіазольним є оправданим підходом для створення «лікоподібних» молекул. Синтезовані похідні роданіну з бензотіазольним фрагментом у мо-лекулах продемонстрували противірусну, протуберку-льозну активності, але переважаючою їх дією є проти-ракова [3]. Продовжуючи наші попередні до-слідження, ми вирішили за допомогою вільно доступ-ного *in silico* інструмента розрахувати молекулярні де-скриптори ряду 5-арилідензаміщених похідних ро-даніну з бензотіазольним фрагментом у молекулах, щоб спрогнозувати їх поведінку в середині організму людини, а найперспективніші сполуки у майбутньому ґрунтовно дослідити в умовах *in vitro*, *in vivo*.

Мета дослідження. На основі структури різноміщених 5-ариліденпохідних тіазолідину з бензотіазольним фрагментом у 3 положенні базового гетероциклу здійснити *in silico* прогнозування їх ADME параметрів.

Матеріали і методи. Матеріали дослідження – 17 різноміщених 5-ариліденпохідних *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3-(2*H*)-іл)ацетаміду.

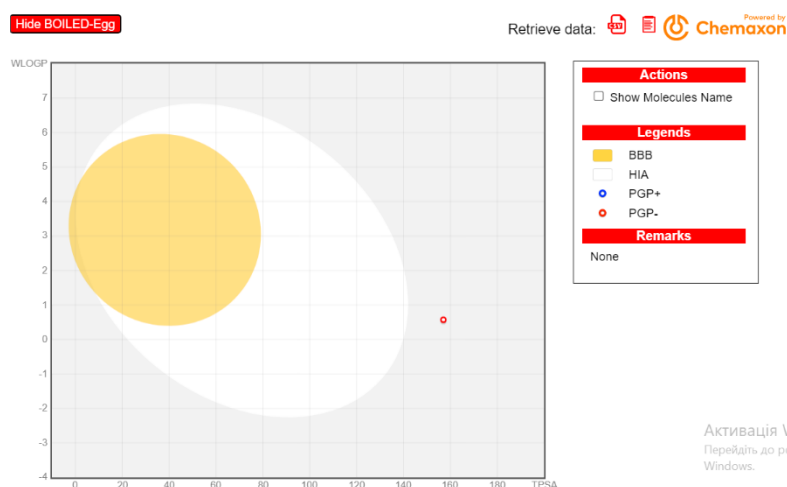
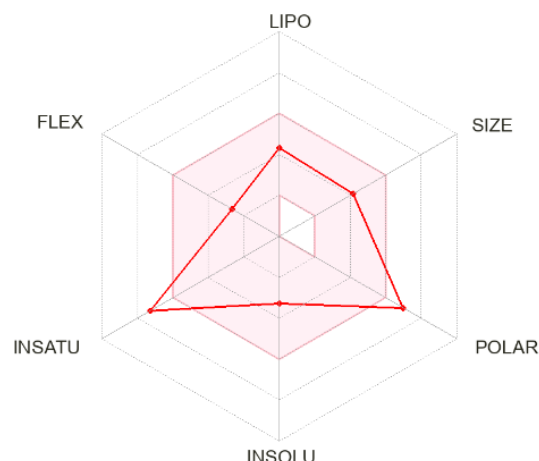
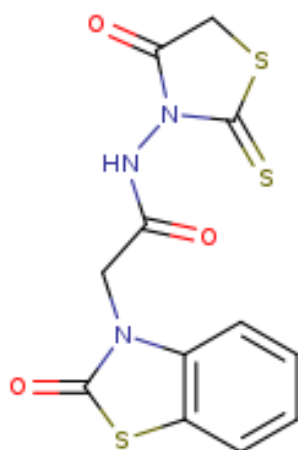
Для дослідження використали швейцарський веб-інструмент SwissADME, який є у вільному доступі за посиланням <http://www.swissadme.ch/>. Це дало змогу на основі хімічної структури молекули спрогнозувати її лікоподібність, пероральну біодоступність, важкість синтезу, тощо. Від будови молекули залежить ряд фізико-хімічних параметрів: *кількість важких атомів (N-НА) і ароматичних важких атомів (N-АНА), обертових зв'язків (N-RB), акцепторів (N-НВА) та до-норів водневих зв'язків (N-HBD), молекулярна маса (MW), частка Карбону в sp^3 гібридизації (F-Csp³), мо-лярна рефракція (MR), топологічна площа полярної поверхні молекули (TPSA), коефіцієнти ліпофільності (Log $P_{o/w}$) і розчинності у воді (Log S).*

Веб-сервіс надає безкоштовний доступ до набору швидких, але надійних прогностичних моделей (BOILED-Egg, iLOGP і радар біодоступності) та інших методів [10]. Поведінка сполуки в організмі людини (абсорбція у шлунково-кишковому тракті (ШКТ), про-никність через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), здатність бути субстратом Р-глікопротеїну (Р-рр), інгібітором п'яти ізоформ цитохрому Р-450 і прони-кати через шкіру) залежить від фармакокінетичних па-раметрів. Якщо молекула є субстратом Р-рр, то це означає, що вона активно секретується цим білком, а якщо ні, то значить біодоступність ЛЗ не буде знижена [11]. Метаболізм сполуки можна передбачити, спира-ючись на результати прогнозування щодо ймовірності молекули бути інгібітором ізоформ цитохрому Р-450. Відомо, що 90 % ЛП метаболізуються різними ізофор-мами цього цитохрому. Найбільш значущими є **CYP3A4** і **CYP2D6** [12].

Лікоподібність введених молекул на цій плат-формі можна спрогнозувати, використовуючи п'ять доступних фільтрів (Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge), що походять від різних фармацевтичних компаній і базуються на правилах із різноманітними діапазонами властивостей. Швидко оцінку перораль-ної біодоступності введеної хімічної структури можна отримати з її радарного графіку. Фізико-хімічний діапазон на кожній осі графіка визначається за допо-могою шести дескрипторів: розмір (SIZE), полярність (POLAR), ліпофільність (LIPO), розчинність (INSOLU), насиченість (INSATU) і гнучкість (FLEX). Якщо радарний графік молекули не виходить за межі рожевої області, то сполука вважається перорально до-ступною. Молекули можна безпосередньо описати шляхом пошуку субструктури, це закладено в основі фільтрів Structural Alert, PAINS або Lilly MedChem, які застосовуються для очищення хімічних бібліотек від сполук, що перешкоджають аналізу, є нестабільними, реакційноздатними, токсичними, тощо. Комп'ютер-ний прогноз дозволяє провести масштабний віртуаль-ний скринінг сполук і дає швидку оцінку синтетичної доступності великої кількості молекул [10].

Результати дослідження. Для встановлення перспективності досліджуваних похідних, ми прогно-зовані для них показники порівняли із віртуально ро-зрахованими параметрами базової сполуки. Згідно віртуальних прогнозів, базова структура є сполукою-лідером, але для неї передбачається низька абсорбція у ШКТ (рис. 1).

Для 5-ариліденпохідних *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3-(2*H*)-іл)ацетаміду більшість розрахованих фізико-хімічних параметрів є оптимальними. Швидко оцінку перораль-ної біодоступності сполук отримали з радарних графіків молекул. Ліпофільність молекул прогно-зували на основі п'яти моделей: XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT та iLOGP і розраховували се-реднє значення, яке не перевищує 5.



N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(2*H*)-іл)ацетамід

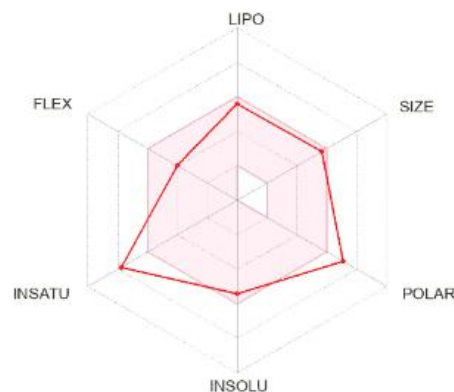
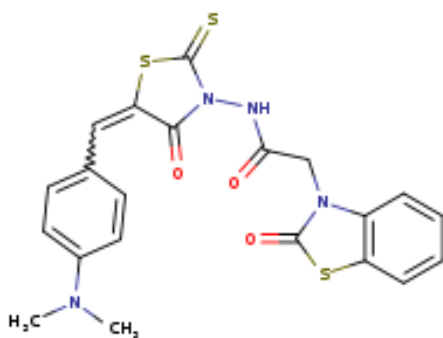
Рис. 1. Результати прогнозування пероральної біодоступності для базової сполуки.

Коефіцієнт розчинності Log *S* визначали трьома топологічними підходами (ESOL, Ali та SILICOS-IT), на основі яких встановили, що більшість похідних є помірно розчинними у воді, а деякі – мало розчинні. Із фармакокінетичних показників визначали пасивну абсорбцію сполук у ШКТ і їх здатність долати ГЕБ. Прогнозується низька абсорбція молекул у ШКТ і не проходження їх через ГЕБ. Крім того, встановили, що досліджувані молекули не є субстратами P-гр, а розраховані коефіцієнти Log *K_p* свідчить про невисоку проникність речовин у шкіру. При прогнозуванні метаболізму сполук, з'ясували, що сполуки вибірково інгібують ізоформи цитохрому P-450 і жодне похідне ряду не є інгібітором CYP2D6. Для визначення «лікоподібності» молекул використовували результати проходження сполук через 5 різних фільтрів (Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge). Встановили, що всі похідні ряду є «лікоподібними», відповідають «Правилу п'яти» Lipinski. Крім того, здійснили прогнозування перспективності похідних ряду для цілей медичної хімії, використовуючи спеціальні фільтри (PAINS і Brenk), які видають сповіщення. Фільтр PAINS видав сповіщення ene_rhod_A, тобто зазначив роданіновий цикл як фрагмент молекули, що може

давати хибні позитивні біологічні результати в експерименті. Фільтр Brenk зазначив два небажаних фрагменти у структурах: тіокарбонільну групу (S=C) та акцептор Міхаеля (O=C–C=C або S=C–C=C). Передбачається, що наші сполуки є достатньо біодоступними, про що свідчить показник BS 0,55 (діапазон від 0 до 1) і їх неважко синтезувати SA коливається в межах 3,70–4,16 (діапазон від 1 (дуже легко) до 10 (дуже складно синтезувати)).

Обговорення результатів. У наших молекул радарні графіки виходять за межі рожевої області на осях INSATU і POLAR, що свідчить про недостатню насиченість і високу полярність. Це спровоковано двома показниками: F- Csp³<0,25 і TPSA>130 Å². Різні значення TPSA похідних ряду викликане різноманітністю радикалів у 5 положенні базового гетероциклу. Наближеними до базової сполуки за фізико-хімічними властивостями є похідні 1–4, 8–10, 16, 17. Їх радарні графіки незначно виходять за межі оптимального діапазону. Найкращі показники прогнозуються для сполуки 8, радарний графік якої представлений на рисунку 2.

Сполука 8



(*E*)-*N*-(5-(4-диметиламіно)бензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(2*H*)-іл)ацетамід

Рис. 2. Структурна формула, хімічна назва та радар пероральної біодоступності сполуки з найкращим ADME профілем.

Розраховане консенсусне значення ліпофільності (Consensus $\text{Log } P_{o/w} < 5$), яке коливається для наших сполук в межах 2,79–4,50, свідчить про ймовірну достатню ліпофільність. На значення цього показника впливають замісники з різними електронними ефектами у бензиліденовому фрагменті. Оптиміальними гідрофільно-ліпофільними властивостями володіють аналізовані речовини, $\text{Log } P_{o/w}$ яких не перевищує 3 (сполуки 2, 3, 7). У деяких похідних цей показник близький до 3 (сполуки 1, 4, 8). Коефіцієнт $\text{Log } P_{o/w}$ тісно пов'язаний із $\text{Log } S$, від якого залежить засвоєння ЛЗ пероральним шляхом. Важливо щоб негативне значення показника не перевищувало -6. За прогнозами переважаюча більшість похідних є помірно розчинними у воді, деякі – мало розчинні. Фармакокінетичні показники дають можливість передбачити ADME поведінку молекул в середині організму. Низька абсорбція сполук у ШКТ і не проходження їх через ГЕБ зумовлена завищеними показниками $\text{Log } P_{o/w}$ (за методом WLOGP) і TPSA. Досліджувані молекули не є субстратами P-gr, тобто їх біодоступність не буде знижена. При прогнозуванні метаболізму, з'ясували, що жодне похідне ряду не є інгібітором CYP2D6. Це важливо, оскільки така ізоформа ферменту відповідає за метаболізм і виведення приблизно 25 % ліків [13]. Ізоформи CYP1A2 та CYP2C19 інгібуються сполуками вибірково, а дію CYP3A4 і CYP2C9 можуть пригнічувати усі похідні. Нашим сполукам не властива висока проникність крізь шкіру, значення $\text{Log } K_p$ коливається в межах -5,27 до -6,72 см/с. Всі похідні ряду успішно долають фільтр Lipinski, а сполуки 1–3 і 10, 16, 17 – ще й фільтр Ghose. Для усіх сполук показник $\text{BS}=0,55$, що свідчить про їх достатню біодоступність. Видані фільтрами (PAINS і Brenk) сповіщення про роданіновий цикл, тіокарбонільну групу та акцептори Міхаеля, виходячи із сучасних критеріїв створення ліків, не є критичними у молекулярному дизайні. Майже 4 % схвалених препаратів є відомими безладними агрегаторами, а до акцепторів Міхаеля (МА) у сучасній медичній хімії неоднозначне ставлення. З одного боку, МА вважаються потенційними високореактивними сполуками зі здатністю до неконтрольованого зв'язування з

багатьма біологічними мішенями, а з іншого – низька селективність пов'язана з поліфармакологічним підходом, де спорідненість до різних мішеней розцінюється як перевага, і є базовою для подальшої оптимізації [14]. Спільною позитивною характеристикою усіх похідних ряду є прогнозоване значення показника синтетичної доступності (SA), що свідчить про неважкий синтез.

У контексті взаємозв'язку «структура-активність» визначено значний вплив природи ариліденового замісника на ADME профіль похідних ряду. Введення різних замісників у бензиліденове ядро впливає на значення фізико-хімічних показників і деякі фармакокінетичні параметри. Виходячи із результатів прогнозування, можна констатувати, що поява деяких замісників (4- OH, 3-OCH₃, 3-OC₂H₅, 3-PhCH₂O, 4-C₆H₅, 2-Br, 3-Br, 2-I, 3-I) у бензиліденовому фрагменті молекули провокує погіршення ADME властивостей сполук.

Синтез 5-ариліденопохідних *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(2*H*)-іл)ацетамідів можна здійснити за простою, ефективною та безпечною для навколишнього середовища методикою [15], використовуючи реакцію Кньюенагеля. Для прискорення взаємодії базової сполуки з різноманітними заміщеними бензальдегідами в середовищі етанолу при кип'ятінні зі зворотним холодильником можна використати екологічно безпечний каталізатор – 20 % розчин Na₂SO₃ (рис. 3).

Висновки.

1. Проведено *in silico* прогнозування ключових фізико-хімічних, фармакокінетичних параметрів 5-ариліденопохідних *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(2*H*)-іл)ацетамідів. Усі похідні ряду є достатньо «лікоподібними», біо- та синтетично доступними ($\text{BS}=0,55$ і $\text{SA}=3,70\text{--}4,16$). Найкращий ADME профіль передбачається для сполуки 8, яку доцільно синтезувати та перевірити в умовах *in vitro*, *in vivo*.

2. Виходячи із одержаних результатів і аналізу «структура-активність», для покращення деяких показників молекул плануємо проведення їх структурної оптимізації, що полягатиме у модифікації

5-ариліденового фрагменту шляхом введення потенційних «фармакофорних» груп.

3. Одержані результати дослідження свідчать про доцільність продовження досліджень і конструювання на основі сполуки-лідера біоактивних молекул.

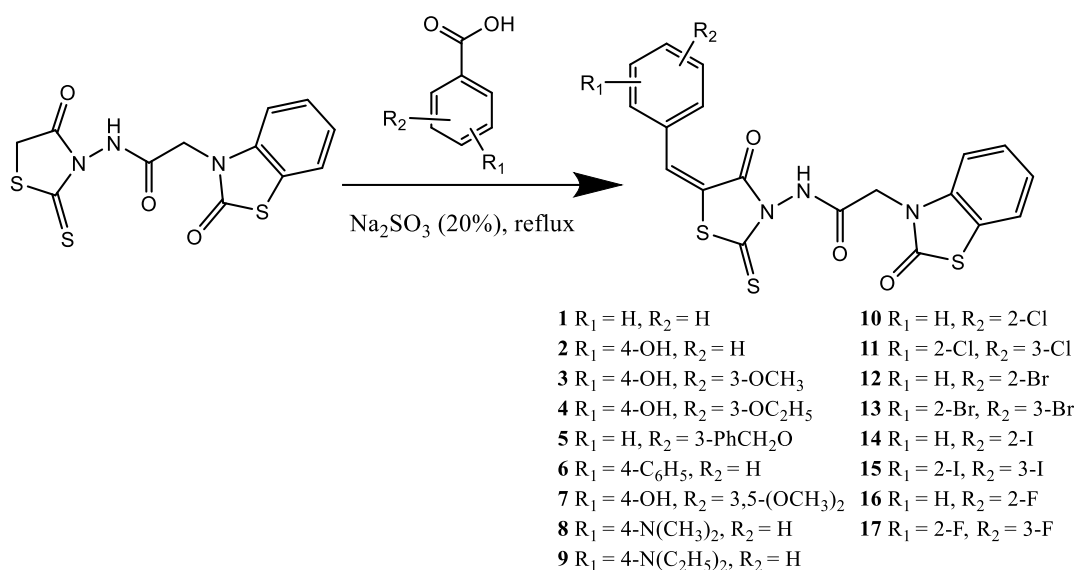


Рис. 3. Схема синтезу 5-ариліденових *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(2*H*)-іл)ацетаміду.

Перспективи подальших досліджень.

Проведені *in silico* дослідження окреслюють подальші шляхи ґрунтовного вивчення різноманітних похідних роданину з бензотіазольним фрагментом у 3 положенні базового гетероциклу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References.

- Navien TN, Thevendran R, Hamdani HY, Tang TH, Citartan M. *In silico* molecular docking in DNA aptamer development. *Biochimie*. 2021;180:54–67. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.10.005.
- Havrylyuk D, Mosula L, Zimenkovsky B, Vasylenko O, Gzella A, Lesyk R. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010;45(11):5012–5021. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.08.008.
- Mosula L, Zimenkovsky B, Havrylyuk D, Missir A-V, Chirita IC, Lesyk R. Synthesis and antitumor activity of novel 2-thioxo-4-thiazolidinones with benzothiazole moieties. *Farmacia*. 2009;57(3):321–330. URL: <https://farmaciajournal.com/arhiva/20093/is-sue32009art08.pdf>.
- Beiko AV, Kobzar OL, Kachaeva MV, Pilyo SG, Kozachenko OP, Vovk AI. Rhodanine-Based 4-(furan-2-yl)benzoic Acids As Inhibitors of Xanthine Oxidase. *Ukrainica Bioorganica Acta*. 2023;18(2):31–40. DOI: 10.15407/bioorganica2023.02.031.
- Yushyn IM, Lozynskyi AV, Fedusevych O-MV, Vovchuk OYa, Lesyk RB. Syntez novykh 5-zamishchenykh 2-pirazoliltiazol-4-oniv yak potentsiinykh biolohichno aktyvnykh spolk. [Synthesis of novel 5-substituted 2-pyrazolylthiazol-4-ones as potential biologically active compounds]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky – Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2020;13(2):214–218. DOI: 10.14739/2409-2932.2020.2.207117 [in Ukrainian].
- Yadav R, Meena D, Sagar R. Recent advances in the synthesis of new benzothiazole based anti-tubercular compounds. *RSC Adv*. 2023;13(32):21890–21925. DOI: 10.1039/D3RA03862A.
- Yadav KP, Rahman Md-A, Nishad S, Maurya SK, Anas M, Mujahid M. Synthesis and biological activities of benzothiazole derivatives: A review. *Intelligent Pharmacy*. 2023;1(3):122–132. DOI: 10.1016/j.ipha.2023.06.001.
- Klenina OV, Chaban TI. Vykorystannia baz danykh khemoinformatyky ta bioinformatyky u protsesakh kompiuternoho konstruiuvannia likiv (ohliad). [Use of chemoinformatics and bioinformatics databases in the processes of computer-aided drug design (review)]. *Farmatsevychnyi zhurnal –Pharmaceutical Journal*. 2023;6(78):61–82. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.23.05>
- Shaker B, Ahmad S, Lee J, Jung C, Na D. *In silico* methods and tools for drug discovery. *Comput Biol Med*. 2021;137:104851. DOI: 10.1016/j.compbimed.2021.104851.
- Daina A, Michielin O, Zoete V. Swiss ADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep*. 2017;7:42717. DOI: 10.1038/srep42717.
- Nguyen TT, Duong VA, Maeng HJ. Pharmaceutical Formulations with P-Glycoprotein Inhibitory Effect as Promising Approaches for Enhancing Oral Drug Absorption and Bioavailability. *Pharmaceutics*.

- 2021;13(7):1103. DOI: 10.3390/pharmaceutics1307110330. <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsdm/prediction31>
12. Ghalehshahi HG, Balalaie S, Sohbati HR, Azizian H, Alavijeh MS. Synthesis, CYP 450 evaluation, and docking simulation of novel 4-aminopyridine and coumarin derivatives. *Arch. Pharm. Weinheim.* 2019;352:1800247. DOI: <https://doi.org/10.1002/ardp.201800247>.
13. Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, Pelkonen O. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Arch Toxicol.* 2020;94(11):3671–3722. doi: 10.1007/s00204-020-02936-7.
14. Lesyk R. Drug design: 4-thiazolidinones applications. Part 1. Synthetic routes to the drug-like molecules. *Journal of Medical Science.* 2020;89(1):33–49. DOI: 10.20883/medical.406.
15. Bouregghda C, Boulcina R, Dorcet V, Berrée F, Carboni B, Debache A. Facile synthesis of 5-arylidene rhodanine derivatives using Na₂SO₃ as an eco-friendly catalyst. Access to 2-mercapto-3-aryl-acrylic acids and a benzoxaborole derivative. *Tetrahedron Letters.* 2021;62:152690. DOI: 10.1016/j.tetlet.2020.152690.

UDC 615.074:615.31:004.738.52

VIRTUAL SCREENING AND PREDICTION OF ADME PARAMETERS OF A SERIES OF 5-ARYLIDENE SUBSTITUTED DERIVATIVES OF RHODANINE WITH BENZOTHIAZOLE MOIETY IN THE MOLECULES

L. M. Mosula, V. S. Mosula

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Department of Pharmaceutical Chemistry, Ternopil, Ukraine
ORCID ID: 0000-0003-3339-0562,
e-mail: mosula@tdmu.edu.ua
ORCID ID: 0009-0000-6918-3229,
e-mail: mosula_vikser@tdmu.edu.ua

Abstract. The knowledge of the ADME profile of the active substance's molecules is important in the development of new drugs. Before starting the synthesis, it is advisable to determine the value of the compounds for medicinal chemistry and to predict their bio- and synthetic availability. For the assessment of the drug-like properties of the molecules, it is necessary to determine their physicochemical and pharmacokinetic properties. The 2-thioxothiazolidin-4-one (rhodanine) derivatives are interesting in pharmacological terms, as their diverse activity is influenced by the 5-arylidene moiety. It is known that they have antiviral, antidiabetic, anticonvulsant and other types of biological activity. In order to find effective ligands that have affinity for several biotargets, it is advisable to

combine the so-called privileged structures in one molecule. One of such molecules with a wide range of biological effects (antitumor, antiviral, antituberculosis and other) is benzothiazole. A considerable number of possible ways for the structure modification of these heterocycles prompted us to study them in depth. The preliminary studies allow us to state that the combination of 5-arylidene-substituted 4-thiazolidine scaffold with a benzothiazole moiety is a viable approach to create drug-like molecules. In continuation of our previous studies, we decided to use an open access *in silico* tool to calculate the molecular descriptors of the studied compounds in order to predict their behaviour inside the human body, and to thoroughly study the most promising ones *in vitro* and *in vivo* in the future.

The aim of the research. On the basis of the molecular structure of differently substituted 5-arylidene thiazolidine derivatives with a benzothiazole moiety at the 3-position of the basic heterocycle, perform *in silico* prediction of their ADME parameters.

Materials and methods. On the basis of the pharmacological potential of the lead compound (*N*-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(2-oxobenzo[d]thiazol-3(2*H*)-yl)acetamide), 17 differently substituted 5-arylidene derivatives were selected for virtual screening. To determine the physicochemical and pharmacokinetic parameters of the molecules, their drug-like properties and suitability for medicinal chemistry, we used the SwissADME web service, which is in open access.

Research results. We have studied the effect of aryl substituents at position 5 of the rhodanine cycle on the peroral availability of molecules, predicted the absorption, distribution, metabolism and excretion of compounds. The obtained prognosis data indicate the viability of the search for promising compounds with optimal physicochemical and pharmacokinetic parameters for medicinal chemistry among rhodanine derivatives with a benzothiazole moiety in the molecules. All the investigated derivatives are characterised by sufficient drug-like properties with moderate bioavailability and easy synthesis, and compound 8 is predicted to have the best ADME profile.

Conclusions. The *in silico* prediction results outline a plan of further actions for the targeted synthesis of compounds and experimental confirmation of the data obtained. To optimise the ADME profile, we plan to carry out structural modification of the compounds. A promising direction we consider is the modification of the 5-arylidene moiety by introducing potential pharmacophore groups. The search for pharmacologically active compounds among rhodanine derivatives with a benzothiazole moiety is ongoing.

Keywords: virtual screening, *in silico* prediction, 2-thioxothiazolidin-4-one (rhodanine) derivatives, benzothiazole derivatives, 5-arylidene substituents, ADME properties, SwissADME, structure-activity relationship.

Стаття надійшла в редакцію 22.11.2024 р.
Стаття прийнята до друку 28.11.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.66
УДК 616-08+616.72-002+616.717.7

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОЄДНАННЯ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЕРГОТЕРАПІЇ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ З ПЕРЕВАЖНИМ УРАЖЕННЯМ КИСТЕЙ РУК

В.Г. Міщук¹, І.К. Чурпій², Н.І. Турчин¹, Г.В. Козінчук¹, С.В. Бакота¹

Івано-Франківський національний медичний університет,

¹*кафедра загальної практики сімейної медицини та реабілітації,*

²*кафедра фізичної терапії та ерготерапії*

ORCIDID: 0000-0003-0428-3856, e-mail: mvgprof50@gmail.com

ORCIDID: 0000-0003-1735-9418, e-mail: ch.igor.if@gmail.com

ORCIDID: 0000-0003-4347-2270, e-mail: nturchyn@ifnmu.edu.ua

ORCIDID: 0000-0001-5102-1854, e-mail: hkozinchuk@ifnmu.edu.ua

ORCIDID: 0009-0006-0980-7996

Резюме. Ревматоїдний артрит є поширеним захворюванням на яке тільки в 2020 році хворіли 17,6 млн. людей у всьому світі, а у 2050 році, по прогнозах, його частота може сягнути до 31,7 млн. чоловік. Найчастіше при ревматоїдному артриті уражаються міжфалангові, п'ястно-фалангові суглоби кистей. При чому, уже після 2 років захворювання 67 % пацієнтів мали принаймі одне порушення функції кистей.

З метою попередити появу нових симптомів, мінімізувати їх наслідки, покращити та підтримати функціональні можливості пацієнтів, запобігти прогресуванню деформацій, поряд з фармакологічними засобами, повинна застосовуватись ерготерапія. але потрібні додаткові дослідження щодо її ефективності, особливо комбінації терапевтичних вправ різного спрямування.

Мета дослідження – вивчити ефективність поєднання курсового застосування різних методів ерготерапії у хворих на ревматоїдний артрит з ураженням суглобів кистей.

В дослідженні прийняли участь 62 хворих на ревматоїдний артрит з переважним ураженням кистей рук. розділених на дві групи, одна з яких займалась з ерготерапевтами (31 пацієнт), а інша отримувала лише медикаментозне лікування. Для покращення функції суглобів обстежені виконували 12 сеансів тесту з 9 лунками (MART) через день та 12 разів тест Соллермана. В кінці курсу лікування їм проводилось контролю на тестування за цими методами. Також ефективність ерготерапії оцінювалась за шкалою ВАШ, показником ранкової скрутості, тестом функції діяльності рук (ARAT), індексом HAQ та показником динамометрії.

Після завершення курсу комплексної ерготерапії у хворих на ревматоїдний артрит з ураженням кистей рук зменшувалась інтенсивність болю, тривалість ранкової скрутості, достовірно знижувався час виконання тесту з 9 лунками та підвищення загального показника Соллермана, підвищувалась сила правої кисті, показник якості функції кисті.

Висновки. Тести з 9 лунками та Соллермана можуть бути використані не тільки як оціночні, але й як методи ерготерапії, при неодноразовому повторному виконанні. Їх тривале повторення та комбінування сприяли підвищенню амплітуди рухів в суглобах кисті, їх сили, підвищенню показників якості життя.

Ключові слова: ревматоїдний артрит з ураженням кистей рук, ерготерапія тест з 9-лунками, тест Соллермана, шкала ВАШ, динамометрія, HAQ-тест.

Вступ. Ревматоїдний артрит – системне аутоімунне хронічне запальне захворювання з переважним ураженням суглобів, яке призводить до інвалідності та передчасної смертності [1]. Посилаючись на дослідження глобального тягаря захворювань, травм і факторів ризику, смертності та років життя з поправкою на інвалідність (DALY), цитовані вище автори вказують, що у 2020 році приблизно 17,6 млн. (95% ДІ – 15,8 – 20,3 млн.) людей у всьому світі хворіли на ревматоїдний артрит (РА). Поширеність даного захворювання була вищою серед жінок (стандартизоване за віком співвідношення поширеності між жінками і чоловіками становило 2,45 (ДІ – 2,40 – 2,47). Автори прогнозують, що до 2050 року 31,7 млн. людей у всьому світі будуть жити з РА.

Більше часто дане захворювання діагностується у промислово розвинутих країнах, що можна пояснити впливом факторів ризику навколишнього середовища, генетичними чинниками, демографічною відмінністю

різних регіонів та недостатньою звітністю систем охорони здоров'я [2].

У більшості хворих на РА значно знижується рівень фізичної активності, якість життя, а поряд з емоційними та фізичними втратами зростає тягар на економіку країн, оскільки середньорічні витрати на лікування цієї недуги тільки у США сягають від 422 до 476 тисяч доларів на рік [3].

Найчастіше при РА уражаються міжфалангові і п'ястно – фалангові суглоби кисті, зап'ястки та дрібні суглоби стоп, включаючи плюснево – фалангові [4], а постійні тендосиновіти і синовіти призводять до утворення синовіальних кист, зміщення або розриву сухожиль, тістоподібного ("феномен гелю") чи губчастого набряку і значного обмеження рухів у дрібних суглобах кистей [5]. За результатами ж дослідження N. C. Horsten et al [6], пацієнти яких заповнювали анкету "Недієздатність рук, плечей і кисті" та оцінювати її за числовою десятибальною шкалою, уже після 2-х років

тривалості захворювання 67 % респондентів мали принаймні одне порушення функції кистей. Медіана стандартизованої оцінки інвалідності кисті, плеча та руки в цілому (міжквартильний діапазон) становила в середньому 26,7 (10,8 - 42,5), а шкали числового оцінювання активності кистей домінуючої руки - 2,99. Автори роблять висновок, що висока поширеність симптомів порушення функції кистей та зап'ястя часто наявна уже після 2-х років захворювання. В іншому ж дослідженні встановлено зниження функції кисті, зокрема сили захоплення на 39 % від очікуваної уже в перші роки захворювання на РА, з поступовим падінням даного показника до 59 % через 5 років хвороби [7]. Одночасно ригідність суглобів кистей заважає повсякденній активності, включно з діяльністю, яка потребує координації [8].

З метою попередити появу нових симптомів РА, мінімізувати їх наслідки, покращити та підтримувати функціональні можливості пацієнтів, запобігти прогресуванню деформації, поряд з фармакологічними засобами повинна застосовуватися і ерготерапія. [9, 10]. Ерготерапевти можуть допомогти людям з РА самостійно контролювати симптоми хвороби та брати участь у зменшенні їх вираженості для легкості у повсякденному житті [11]. Також ерготерапія спрямована на полегшення виконання завдань по зменшенню наслідків РА у повсякденній діяльності, зокрема рухових функцій, інструкцій щодо захисту суглобів, допоміжних пристроїв [12]. Зниження фізичних можливостей хворих на РА та поява втоми, ригідності і зменшення м'язової сили сприяють труднощам у повсякденній діяльності, а цим проявам може завдати своєчасно розпочата ерготерапія.

Але як вказують J. P.Javin et al. [13], хоча навчання пацієнтів методам ерготерапії є перспективним для лікування РА, не було знайдено вагомих доказів на підтримку її програм для самостійного лікування. Потрібні додаткові дослідження ефективності підходів до ерготерапії. Щоб допомогти клінічній практиці майбутні дослідження ефективності ерготерапії при РА повинні зосередитися на відповідних рівнях комбінацій терапевтичних вправ різного спрямування [14].

Мета дослідження. Вивчити ефективність поєднаного курсового застосування різних методів ерготерапії у хворих на ревматоїдний артрит з ураженням суглобів кистей.

Матеріали і методи дослідження. В дослідженні прийняли участь 62 хворих на ревматоїдний артрит II, III та IV рентгенологічних стадій (відповідно 14, 18 та 30 пацієнтів), 2, 3, 4 функціональних класів, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в університетській клініці та КНП Надвірнянська центральна районна лікарня Надвірнянської міської ради з подальшим переходом на амбулаторний етап реабілітації. Пацієнти були розділені на дві групи, першу з яких склали 31 з них, які займалися з ерготерапевтом, а інші пацієнти склали контрольну і отримували тільки медикаментозне лікування. Середній вік хворих був приблизно однаковою і становив $51,9 \pm 1,8$ - основної і $50,5 \pm 1,6$ років – контрольної. Серед обстежених переважали особи жіночої статі (91,9 %).

Усім включеним в дослідження хворим за загальною схемою проводився збір скарг та анамнезу. Серед клінічних симптомів оцінювали ступінь

інтенсивності болю в суглобах кистей по шкалі ВАШ, їх припухлість, тривалість та вираженість ранкової скутості, наявність ревматоїдних вузликів, обмеження рухів у дрібних суглобах, ступінь їх деформації. Хворим також проведено лабораторні дослідження, що включали клінічний аналіз крові, аналіз на ревматоїдний фактор, антитіла до циклічного цитрулеїнового віментину, рівень С-реактивного протеїну. Рентгенографію суглобів кистей проводили у двох проекціях з метою оцінки структурних змін в них та визначення рентгенологічної стадії захворювання. Для вимірювання товщини синовіальних оболонок суглобів та візуалізації синовіального випоту виконувалось ультразвукове дослідження суглобів.

Для відновлення функції суглобів кисті було застосовано курсове виконання тесту MART (Method soft and function assessment) – тест з 9 лунками та кілочками, що використовувався через день в кількості 12 сеансів. Пацієнтів просили розмістити по одному з 9 кілочків, що містяться у контейнері в одну з 9 лунок, а потім перемістити їх назад в контейнер. При цьому визначали тривалість виконання тесту. Для кожної руки давалось дві спроби. Інтерпретація результатів проводилася після завершення курсу, а не після кожного заняття.

Другим методом ерготерапії був тест Sollerman (Sollerman hand function test) [15]. Даний тест є перспективним напрямком для оцінки здатності пацієнта займатися повсякденною діяльністю, а також допомагає визначити ефективність лікування [16]. Тест виконувався через день під керівництвом ерготерапевта, кількістю 12 сеансів. Ефективність кожного субтесту оцінювалась за шкалою від 0 до 4 балів, а максимальна кількість балів, яку кожний з пацієнтів міг набрати, виконавши усі 20 завдань, становила 80 балів. Система оцінки також враховувала час, затрачений на виконання кожного завдання, але він враховувався тільки на останній день завершення курсу тренувань.

Окрім того, для вимірювання сили і синхронності рук використовувалися тести функції діяльності рук (ARAT), що складається з 19 пунктів, які розділяються на чотири підкласи: хапання, захоплення, щипки та грубі рухи. Вимірювання м'язової сили кисті проводили за допомогою кистьового механічного динамометра (2к – 140). Дослідження повторювали три рази окремо для кожної руки та вираховували середній показник. Оскільки м'язова сила залежить від росту, маси тіла, окружності грудної клітки то силу кисті вираховували за формулою: фактична сила кисті, помножена на 100, а отриманий результат ділили на масу тіла.

Для оцінки індексу Health Assessment Questionnaire (HAQ) використовувалася коротка версія опитувальника, що включала 20 запитань, які стосуються активності пацієнта у повсякденному житті, згрупованих у 8 шкал та 2 запитання. Для кожного запитання була обрана 4-х рівнева відповідь з рахунком від 0 до 3, а більш високий рахунок показує вищі функціональні можливості.

Статистичний аналіз результатів ефективності поєднання різних методів ерготерапії проводили за допомогою програмних пакетів STATISTIKA 7,0 та пакету статистичних функцій програми Microsoft Excel. Для опису кількісних ознак ми використовували середнє арифметичне (M), статистичну похибку ($\pm$). Достовірність отриманих показників підтверджували

розраховуючи похибки для відповідних величин, а вірогідність різних даних у порівняльних групах доводили на підставі розрахунку коефіцієнта t (Ст'юдента). Для оцінки кількісних ознак використовували медіану (Me), моду (MO) та інтерквартильний розмах: нижній – верхній квартиль (LO – HO).

Результати дослідження. Комплексне поєднання різних методів ерготерапії у хворих на РА призвело до зменшення, або зникнення болю у дрібних та середніх суглобах кисті у 14,4 % випадків повторно обстежених в той час, як у пацієнтів, яким вона не проводилася інтенсивність болю залишилась на попередньому рівні. За шкалою ВАШ інтенсивність болю у суглобах кистей хворих основної групи зменшилась з $4,9 \pm 0,2$ до $2,7 \pm 0,2$ балів ($p < 0,02$), а у обстежених яким не застосовувалася ерготерапія достовірно не змінилась ($5,1 \pm 0,3$ – до; $4,8 \pm 0,2$ бали – після лікування ($p > 0,05$). Тривалість ранкової скрутості в дрібних суглобах пацієнтів основної групи знизилась з $154,3 \pm 5,0$ до $107,3 \pm 5,1$ хвилин ($p < 0,05$) в той час як у пацієнтів, яким ерготерапія не проводилася ранкова скрутість в суглобах залишилась у незмінених параметрах $156,0 \pm 6,4$ до $154,6 \pm 5,6$ хвилин через аналогічний період спостереження ($p > 0,05$). Показники тесту з 9 лунками до лікування в обох групах не відрізнялися і становили 15,68 хв 95 % ДІ – 13,00 – 18,00 хв. та – 16,03 хв, 95 % ДІ – 14,00 – 18,00 ($p > 0,05$), то після комплексного застосування ерготерапії даний показник рівнявся 11,42хв, 95 % ДІ – 10,00 – 12,00 ($p < 0,05$), а у пацієнтів контрольної – 14,48 хв, 95 ДІ – 13,00 – 16,00 ($p > 0,05$). Контрольне тестування за Соллерманом після його курсового виконання засвідчило підвищення даного показника з 44,5 95 балів, ДІ- 28,00 – 66,00 до 57,9 95 % ДІ- 38,00 – 76,00 ($p < 0,05$), в той час як на основі контрольного тестування у хворих, яким не застосовувалась комплексна ерготерапія даний показник не змінювався- 37,0 95 балів, ДІ -17,00 – 60,00 - до і 36,1, 95 % ДІ- 19,00 – 62,00 - після. Показники тесту ARAT мали тенденцію до підвищення з 28,3 95 % ДІ -12,00 – 43,00 до лікування і 31,8 95 % ДІ- 26,00 – 39,00 - після, при зниженні даного показника у пацієнтів, яким ерготерапія не проводилася з 29,7 95 % ДІ- 20,00 – 39,00 - до 24,9 95 % ДІ-12,00 38,00 - після. Комплексна курсова ерготерапія достовірно ($p < 0,05$) підвищувала силу правої кисті з 4,7 кг, 95 % ДІ- 3,3 – 5,8 кг до 8,3 кг, 95 % ДІ- 4,2 – 6,0 кг, при відсутності зростання загального показника у пацієнтів на РА з ураженням кистей верхніх кінцівок, що не займалися ерготерапією (5,7 95 % ДІ 2,4 – 11,8 кг на початку спостереження і 6,4 95% ДІ 4,8 – 7,8 кг – в кінці). За результатами модифікованого варіанту Стенфордської анкети, яка складала 8 питань, відповіді яких оцінювалися за 4-х бальною системою у хворих основної групи даний показник знизився з $2,4 \pm 0,3$ до $1,5 \pm 0,2$ бали. За даними [B. BrueJ. Fries 2003], клінічно значущою різницею для HAQ є зміна показника на 0,22 бали. В результаті комбінованої ерготерапії даний показник знизився на $0,9 \pm 0,2$ бали в той час, як у пацієнтів яким не проводилася ерготерапія він залишився в межах середнього ступеня порушення життєдіяльності ($2,3 \pm 0,4$ до і $2,0 \pm 0,3$ бали - після).

Обговорення результатів дослідження. Інтенсивні програми ерготерапії для руху пацієнтів з ревматоїдним артритом вивчалися A Ronningen, I Kjekken ще у 2008 році і уже тоді було показано, що через 2 і 14 тижнів були виявлені достовірні відмінності, на користь

першої у порівнянні з консервативною тактикою, що проявлялись силою захоплення руки, і рухливістю суглобів і в меншій мірі функцією суглобів в цілому [17]. Якраз особливістю нашого дослідження і є тривалі заняття з ерготерапевтом з використанням тестів, які в інших дослідженнях застосовувалися лише для оцінки ефективності ерготерапевтичних вправ. Встановлені нами зменшення балів болю в суглобах кисті на 2,2 бали ($P < 0,05$) узгоджується з результатами досліджень K. Ksiezopolska-Orlowska et al [18], в яких показано, що проведені ерготерапевтичні втручання сприяли покращенню функції кистей за рахунок зменшення болю.

В іншому дослідженні за результатами тривалого повторного виконання тесту з 9 лунками також відмічено достовірне зниження болю в кистях за шкалою VAS, Такі програми вправ, окрім знеболюючого ефекту, сприяли покращенню повсякденної діяльності у хворих на РА, що підтверджувалось контрольним виконанням якраз цього самого тесту [19]. За результатами ж нашого дослідження після курсового повторення тесту з 9 лунками час його виконання зменшився на 3,6 хвилини ($p < 0,05$). У той же час Gavin J P et al [11] на основі результатів пошуку у 5 базах даних стверджують, що навчання пацієнтів є перспективним для самостійного лікування, хоча ефект від таких програм може бути недостатньо тривалим.

В той же час за результатами досліджень S Sriekavan et al [20] тривалі програми вправ для кистей рук, що включали вправи на рухливість та силові проти опору сприяли покращенню сили захоплення та функції руки без посилення болю. Отримані нами результати про достовірне зростання сили правої кисті на 3,6 кг ($p < 0,05$) якраз і узгоджується з результатами цих досліджень.

Також тривалі вправи для рук, окрім силового хвату, покращують і інші функції кисті, як щипок, повертання ключа, переміщення окремих предметів, не маючи негативного впливу на біль в суглобах кисті чи активність захворювання [21]. Тривале повторення тесту Соллермана з наступним контрольним тестуванням в кінці курсу ерготерапії засвідчило його підвищенню на 7,1 балів, при відсутності змін у пацієнтів контрольної групи, а якраз окремі функції даного тесту і тренують силовий хват, переміщення предметів, що і підтверджено нашими дослідженнями. Методи, націлені на збільшення сили кисті і об'єму рухів в них є перспективними серед ерготерапевтичних втручань [22]. Хоча показник тесту ARAT після курсового виконання вправ з 9 лунками та повторювання тесту Соллермана в наших дослідженнях мав лише тенденцію до підвищення, оскільки він відображає клінічно значущі зміни в моториці функціонування верхніх кінцівок, помірне зростання може характеризувати певні рухові порушення [23].

Покращення показників життєдіяльності за результатами Стенфордської анкети відмічали і інші дослідники [24] хоча порівнювати ці дані дещо важко, оскільки автори використовували різні способи ерготерапії.

Висновки. Поєднане курсове виконання тесту з 9 лунками та тесту Соллермана з контрольним тестуванням в кінці лікування у хворих на ревматоїдний артрит з ураженням суглобів кистей, а також оцінки ефективності таких методів ерготерапії з

допомогою інших тестів (шкала ВАШ, тривалість ранкової скрутності, тест ARAT засвідчило пришвидшення рухів у дрібних суглобах кистей, зростанню сили кисті та підвищення показників життєдіяльності).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References.

- Vos T, Heile L, Calbreth G, Steinmetz G, Hagins H, Ong L, Hassen M, Hay S, et al. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projection to 2050: and systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*. 2023 September. doi:10.1016/s2665-9913(23)00211-4.
- Finckh A, Gilbert B, Hodgkinson B, Sang-Cheol B, Thomas R, Deane K D, Alpizar-Rodriguez D, Lauper K Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 18:591-602(2022). doi:10.1038/s41584-022-00827-y
- Almutairi K B, Nossent J C, Preen D B, Keen H I, Inderjeeth C A The Prevalence of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Population-based Studies. *The Journal of Rheumatology* 2021 May 48(5): 662-676. doi:10.3899/jrheum.200367
- Ruffing V, Bingham C O Rheumatoid arthritis signs and symptoms. *Johns Hopkins Arthritis Center: Hopkinsarthritis.org/arthritis-info, rheumatoid-arthritis/ra-symptoms*.
- Bartlett S J, Leon E, Orbai A M, Haque U J, Manno R L, Ruffing V, Butanis A, Duncan T, Jones M R, Leong A, Perin J, Smith K C, Bingham C O Patient-reported outcomes in RA care improve patient communication, decision-making, satisfaction and confidence: qualitative results / *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jul 1; 59(7):1662-1670; doi:10.1093/rheumatology/kez506.
- Hoeksma A F, Horsten N C, Ursum J, Roorda L D, Schaardenburg D, Dekker J Prevalence of hand symptoms, impairments and activity limitations in rheumatoid arthritis in relation to disease duration. *Journal of Rehabilitation Medicine* 2010 Nov; 42(10):916-21. doi:10.2340/16501977-0619.
- Rydholm S, Sharma A, Jacobsson L, Turesson C. The relation between synovitis of individual finger joints and grip force over the first 5 years in early rheumatoid arthritis - a cohort study *Arthritis Research & Therapy* 30 November 2023; 25(1):237. doi:10.1186/s13075-023-03212-6.
- Barhum L. Understanding rheumatoid arthritis signs and symptoms many people Feel symptoms in the limbs and extremities, especially the hands / Updated on Decembr 06.2023//verywellhealth.com/rheumatoid-arthritis-symptoms-8391426.
- Bac A, Chrabota U, Aleksander-Szymanowicz P Occupational therapy based on Canadian Model of Occupational Performance and Engagement in rehabilitation process in patient with rheumatoid arthritis / *Advances in Rehabilitation* / 1 December 2015; 4:41-46/ doi:10.2478/rehab-2014-0038.
- de Almeida Q P H T, Barcelos P T, João Paulo M Ch, Feitosa M L, Henrique da Mota L M Occupational therapy in rheumatoid arthritis: what rheumatologists need to know? *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*. May 2015 P.272-280 doi:10.1016/j.rbre.2014.07.008.
- Gavin J P, Rossiter L, Fenerty V, Leese J, Hammond A, Davidson E, Backman C L The role of occupational therapy for the self-management of rheumatoid arthritis: A protocol for a mixed methods systematic review. *Musculoskeletal Care* 19 June 2022 doi:10.1002/msc.1665.
- Steultjens E M, Dekker J, Bouter L M, van Schaardenburg D, van Kuyk M A, van den Ende C H Occupational therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1 September 2004 (1): CD 003114/ doi:10.1002/14651858.cd003114
- Gavin J P, Rossiter L, Fenerty V, Leese J, Adams J, Hammond A, Davidson E, Backman C L The Impact of Occupational Therapy on the Self-Management of Rheumatoid Arthritis: A Mixed Methods Systematic Review. *ACR Open Rheumatology* April 2024 6(4):214-249. doi:10.1002/acr2.11650.
- Ekelman B A, Hooker L, Davis A, Klan J, Newburn D, Detwiler K, Ricchino N Occupational Therapy Interventions for Adults with Rheumatoid Arthritis: An Appraisal of the Evidence / *Occupational Therapy In Health Care*. 2 October 2014; 28(4):347-61. doi:10.3109/07380577.2014.919687.
- Sollerman C, Eieskar A Sollerman hand function test a standardised method and its use in tetraplegic patients / *Scandinavian journal of Plastic and reconstructive Surgery*. 1995 Jun 1; 29(2): 167-76.
- Zestas O N, Tselikas N D Sollerman Hand Function Sub-Test “Write with a Pen”: A Computer-Vision-Based Approach in Rehabilitation Assessment / *Sensors*. 17 July 2023; 23(14):6449. doi:10.3390/s23146449.
- Rønningen A, Kjekshus I Effect of an intensive hand exercise programme in patients with rheumatoid arthritis/Scand J Occup Ther 2008 Sep;15(3):173-83. doi:10.1080/11038120802031129.PMID: 19180723
- Książkowska-Orłowska K, Sadura-Sieklucka T, Kasprzak K, Gaszewska E, Rodkiewicz-Bogusławska A, and Sokołowska B The beneficial effects of rehabilitation on hand function in patients with rheumatoid arthritis.*Reumatologia* 2016;54(6): 285-290. doi:10.5114/reum.2016.64903. Epub 2016 Dec 30.PMID: 28115778PMCID: PMC5241364.
- Özcelep Omer Faruk, Üstün İzi, Candan Alun Z: Effect of task-oriented training on pain, functionality, and quality of life in rheumatoid arthritis/Turk J Phys Med Rehabil, 2022 Mar 1;68(1):76-83. doi:10.5606/tftrd.2022.6666.PMID: 35949976
- Gavin J P, Rossiter L, Fenerty V, Leese J, Adams J, Hammond A, Davidson E and Backman C L The Impact of Occupational Therapy on the Self-Management of Rheumatoid Arthritis: A Mixed Methods Systematic Review/ACR Open Rheumatol, 2024 Apr; 6(4): 214–249. doi:10.1002/acr2.11650, 08 February 2024.
- Bergstra S A, Murgia A, TeVelde A F, S R Caljouw S R A systematic review into the effectiveness of hand exercise therapy in the treatment of rheumatoid arthritis/Clin Rheumatol 2014 Nov;33(11):1539-48. doi:10.1007/s10067-014-2691-2. Epub 2014 Jun 22.PMID: 24952308.
- Hall A M, Copsey B, Williams M, Srikanesan C, Lamb S E; Sarah Trial Team. Mediating Effect of

- Changes in Hand Impairments on Hand Function in Patients With Rheumatoid Arthritis: Exploring the Mechanisms of an Effective Exercise Program. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017 Jul;69(7):982-988. doi:10.1002/acr.23093. Epub 2017 Jun 7.
23. Arslan1 H, Erdem I H. The Effect of Intensive Hand Exercise Program on Muscle Strength and Hand Functions in Patients with Rheumatoid Arthritis/MEDICAL RECORDS, 2023; 5(3): 620-6
24. Khedekar Sayali, Shimpi, Apurv P, Shyam Ashok, Sancheti Parag Use of Art as Therapeutic Intervention for Enhancement of Hand Function in Patients with Rheumatoid Arthritis/Indian Journal of Rheumatology 12(2):p 94-96, June 2017. DOI:10.4103/0973-3698.199130.

UDC 616-08+616.72-002+616.717.7

THE EFFECTIVENESS OF THE COMBINATION OF DIFFERENT METHODS OF ERGOTHERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS WITH PREDOMINANT INFECTION OF THE HANDS

V.G. Mishuk¹, I.K. Churpiy², N.I. Turchyn¹,
G.V. Kozinchuk¹, S.V. Bacota¹

Ivano-Frankivsk National Medical University,

¹*Department of general practice of family medicine and rehabilitation,*

²*Department of Physical Therapy and Occupational Therapy*

ORCIDID: 0000-0003-0428-3856,

e-mail: mvgprof50@gmail.com

ORCIDID: 0000-0003-1735-9418,

e-mail: ch.igor.if@gmail.com

ORCIDID: 0000-0003-4347-2270,

e-mail: nturchyn@ifnmu.edu.ua

ORCIDID: 0000-0001-5102-1854,

e-mail: hkozinchuk@ifnmu.edu.ua

ORCIDID: 0009-0006-0980-7996

Abstract. Rheumatoid arthritis is a common disease that affected 17.6 million people worldwide in 2020 alone.

In order to prevent the emergence of new symptoms, minimize their consequences, improve and maintain patients' functional abilities, and prevent the progression of deformities, occupational therapy should be used alongside pharmacological agents.

The aim of the study is to investigate the effectiveness of combining various methods of occupational therapy in patients with rheumatoid arthritis affecting the joints of the hands.

The study involved 62 patients with rheumatoid arthritis predominantly affecting the hands, divided into two groups. One group received occupational therapy (31 patients), while the other received only pharmacological

treatment. To improve joint function, participants performed 12 sessions of the 9-Hole Peg Test (MART) every other day and 12 sessions of the Sollerman Hand Function Test. At the end of the treatment course, follow-up testing using these methods was conducted. The effectiveness of occupational therapy was also assessed using the VAS scale, the morning stiffness index, the Action Research Arm Test (ARAT), the HAQ index, and grip strength measurements.

A comprehensive combination of various occupational therapy methods led to a reduction in the intensity of hand joint pain from 4.9 ± 0.2 to 2.7 ± 0.2 points ($p < 0.02$), while there were no changes in this indicator in patients who did not receive occupational therapy. The duration of morning stiffness in the small joints of patients in the main group decreased from 154.3 ± 5.0 to 107.3 ± 5.1 minutes ($p < 0.05$), while in patients who did not undergo hand occupational therapy, the parameters remained unchanged (156.0 ± 6.4 before and 154.6 ± 5.6 minutes after). The score of the 9-hole test after comprehensive occupational therapy sessions was 11.42, 95 % CI – 10.00-12.00 ($p < 0.05$), compared to 44.5, 95 % CI – 13.00-16.00 minutes in the control group.

Control testing using the Sollerman test, after completing the course tasks, showed an improvement in this score from 44.5, 95 % CI – 28.00-66.00 to 57.9, CI – 38.00-76.00 ($p < 0.05$), while in patients who did not receive comprehensive occupational therapy, this score remained unchanged (37.09 points, 95 % CI – 17.00-60.00 before and 36.1, 95 % CI – 19.00-62.00 after).

The set of occupational therapy exercises increased the strength of the right hand from 4.7, 95 % CI – 3.3-5.8 kg to 8.3, 95 % CI – 4.2-6.0 kg, with no increase in the overall indicator in patients who did not engage in occupational therapy. The HAQ score in the examined patients who underwent occupational therapy decreased from 2.4 ± 0.3 to 1.5 ± 0.2 points, while in patients who did not receive occupational therapy, it remained within the range of moderate impairment of daily functioning.

After completing the course of combined occupational therapy, patients with rheumatoid arthritis affecting the hands experienced a reduction in pain intensity and the duration of morning stiffness. There was a significant decrease in the time required to complete the 9-Hole Peg Test, an improvement in the overall Sollerman Hand Function Test score, an increase in grip strength of the right hand, and a reduction in the quality of hand function score.

Conclusions. The 9-Hole Peg Test and the Sollerman Hand Function Test can be used not only as assessment tools but also as methods of occupational therapy when performed repeatedly. Their prolonged repetition and combination contributed to increased range of motion in the hand joints, enhanced strength, and improved quality of life indicators.

Keywords: rheumatoid arthritis affecting the hands, 9-Hole Peg Test, Sollerman Hand Function Test, VAS scale, grip strength measurement, HAQ test.

Стаття надійшла в редакцію 17.10.2024 р.

Стаття прийнята до друку 24.11.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.71
УДК 615.8:612.7:616-001

ЗАСТОСУВАННЯ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ВПРАВ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ АМПЛІТУДИ РУХІВ У ВОЛЕЙБОЛІСТОК З ТРАВМАМИ ПЛЕЧОВОГО СУГЛОБУ

Л.М. Микитин

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника, кафедра фізичної терапії, ерготерапії, м. Івано-Франківськ, Україна.

ORCID ID 0009-0002-6103-9155, e-mail: liubov.mykytyn@pnu.edu.ua

Резюме. Однією з найбільш поширених патологій у волейболі є пошкодження плечового суглоба. У зоні ризику є спортсмени, що спеціалізуються в різних видах спорту і це є найчастішою причиною їх непрацездатності.

Мета: обґрунтувати ефективність застосування терапевтичних вправ для відновлення амплітуди рухів волейболісток з травмами плечового суглобу.

Матеріали та методи. Дослідження проводилося на базі спортивного тренувального комплексу в Прикарпатському національному університеті імені Василя Стефаника. Обстежених волейболісток було поділено на дві групи. Контрольна група проходила реабілітацію згідно загальних принципів, а в основну групу входили волейболістки, які проходили реабілітацію із застосуванням терапевтичних вправ розробленої програми. Методи дослідження: аналіз літератури, метод оцінки рухливості суглобів, гоніометрія, шкала ТАМ (Total Active Motion), методика «САН», шкала (ВАШ), методи математичної статистики.

Результати. Після практичного впровадження терапевтичних вправ розробленої програми для покращення амплітуди рухів у плечовому суглобі волейболісток виявлено значне поліпшення їх стану. Це зумовлено нормалізацією стану м'язів, зменшенням інтенсивності больового синдрому, зниженням скарг і покращенням фізичної активності та рівня життя.

Висновки. Результати тестів на початковому етапі показали порушення в амплітуді рухів плечового суглоба у волейболісток, оцінка результатів яких свідчить про наявність низького рівня відновлення і ризиків, які виникають внаслідок цього в обох групах.

На основі даних була розроблена комплексна програма для волейболісток з травмами плечового суглоба, яка включала терапевтичні вправи та реабілітаційний масаж.

Здобуті показники впровадженої комплексної програми свідчать про те, що її доцільно застосовувати для відновлення амплітуди рухів у волейболісток з травмами плечового суглоба.

Ключові слова: терапевтичні вправи, амплітуда рухів, волейбол, комплексна програма терапевтичних вправ, масаж, травма плечового суглоба.

Вступ. Сучасний волейбол – надзвичайно захоплива гра, яка привертає увагу та викликає інтерес. Це вид спорту, який включає складні техніко-тактичні дії за участю усіх гравців. На волейбольному майданчику виконуються різні складні дії під час блокування та в захисті, застосовуються удари біля стінки, нападаючі удари та силові подачі.

Через те, що волейбол є командною грою до неї проявляється великий інтерес. Він є засобом фізичного розвитку і активного відпочинку. Спортсмени мають володіти не тільки технікою рухів, а й вмінням високо стрибати та швидко рухатися. Завдяки таким важливим навичкам, які включають комплекс різних прийомів, ведеться гра у волейбол. Травми в волейболі зустрічаються відносно часто [3, 5].

На сьогоднішній день питання травматизму є медичною та соціальною проблемою. При травмуванні верхньої кінцівки в системі спостерігається порушення функції всієї руки. Такі порушення призводять до зниження якості життя [6].

До найбільш серйозних травм опорно-рухового апарату відносять пошкодження кісток та суглобів. У теперішній час вимоги до лікування цієї патології змінюються, адже є багато суперечностей. Згідно з останніми дослідженнями після перенесених

травм верхнього плечового поясу і верхніх кінцівок, безсумнівно роль у втраті працездатності відіграють недоліки в організації та методиці лікування, применшення ролі функціонального втручання. Отже, аналіз показав, що важкість отриманої пацієнтом травми є основною причиною інвалідності осіб, яка включає ще низку факторів впливу [1, 4].

Профілактика спортивних травм, особливо таких як травми плечового суглобу потребують застосування різноманітних засобів та методів. Багато авторів зазначають, що основним засобом у процесі як профілактики, так і терапії спортивних травм плеча є терапевтичні вправи. Саме це зумовило тему для подальшого дослідження [1, 2, 4].

Мета дослідження. Обґрунтувати ефективність застосування терапевтичних вправ для відновлення амплітуди рухів волейболісток з травмами плечового суглобу.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводилося на базі спортивного тренувального комплексу у Прикарпатському національному університеті імені Василя Стефаника. Обстежено 11 спортсменок з травмами плечового суглобу. Волейболісток було розподілено на групи. Контрольна група 1 - це волейболістки віком $17,2 \pm 1,4$ роки

проходили реабілітацію згідно загальних принципів, із застосуванням фізичних факторів та загальної реабілітації. Групу 2 основну віком $18,2 \pm 2,1$ роки становили спортсменки, які займалися за розробленою комплексною програмою з терапевтичними вправами.

Методи дослідження. Аналіз літератури, метод оцінки рухливості суглобів, гоніометрія, для оцінки відновлення верхніх кінцівок використовували шкалу ТАМ, оцінку самопочуття, активності та настрою проводили за допомогою методики «САН», динаміка болю визначалася за шкалою (ВАШ), методи математичної статистики.

Результати дослідження. З огляду на результати дослідження показників обхвату плеча та гоніометрії плечового суглоба можна стверджувати, що між основною та контрольною групою не виявлено достовірних відмінностей. Також у волейболісток обох груп були знижені показники рухів у плечових суглобах у порівнянні з їхніми віковими нормами.

На початковому етапі дослідження вимірювали гоніометрію плечового суглоба, а саме згинання пошкодженої руки, відведення пошкодженої руки, зовнішнє обертання пошкодженої руки, внутрішнє обертання пошкодженої руки. Найкращий показник був в основній групі волейболісток при згинанні пошкодженої руки, він становив $44,50 \pm 1,86$, а найгірший у контрольній групі при внутрішньому обертанні пошкодженої руки він складав $31,00 \pm 0,37$.

Крім того, ми визначали обхват плеча і силу м'язів кисті пошкодженої руки. Встановлено, що у волейболісток основної та контрольної груп показники теж були меншими в порівнянні зі здоровою рукою. Обхват плеча пошкодженої руки в контрольній групі та в основній групі майже не відрізнявся. Однак сила м'язів кисті пошкодженої руки в контрольній групі становила $-10,90 \pm 0,32$, а в основній групі дещо нижча $-10,10 \pm 0,24$.

Також було проведено анкетування для волейболісток основної та контрольної груп. Аналіз результатів вивчення анкет за методикою САН показав, що ні за одним показником між обома групами достовірних відмінностей не виявлено.

Враховуючи виявлений упреодовж первинного обстеження довгий час на реабілітацію плечового суглоба і високі ризики, які виникають, ми запропонували для спортсменок основної групи застосовувати для відновлення амплітуди рухів в рамках комплексної програми терапії систему терапевтичних вправ і як додатковий елемент реабілітаційний масаж та постізометричну релаксацію.

На основі даних була розроблена комплексна методика терапії для відновлення амплітуди рухів у волейболісток з травмами плечового суглобу із застосуванням терапевтичних вправ на основі активно-пасивного розтягнення плечового суглоба їх застосування сприяло зменшенню ризиків і швидкому відновленню.

Тренування побудоване структурно логічно, включає вправи на силу і розтягнення. Вибираючи різні рівні підтримки можна адаптувати кожну вправу. Вони не потребують великої кількості обладнання, тому можна виконувати їх і вдома. Вправи рекомендується виконувати три рази на тиждень. Приблизно виконання комплексу триває в межах 30 хвилин. Він

складається із двадцяти вправ на зміцнення м'язів і вправ на розтягнення, розминки. Комплексна програма складалася з трьох періодів.

Перший період тривав десять днів. На початку застосовували вправи з нахилом в сторону пошкодженої руки в положенні сидячи і стоячи. Для підтримки загального стану виконували загальнорозвиваючі і дихальні вправи. Також використовували спеціальні вправи такі, як згинання та розгинання пальців, кругові рухи кистю, згинання та розгинання передпліччя в ліктьовому суглобі, відведення і приведення плеча з невеликою амплітудою, ізометричні напруження, рухи травмованою рукою вперед, назад, в сторони та кругові з нахилами тулуба в сторону.

Другий період тривав три тижні. Основним завданням цього періоду було збільшити силу м'язів та амплітуду рухів в плечовому суглобі. Головною ціллю було підняття руки до горизонтального рівня.

Спочатку застосовували вправи в полегшених положеннях, за допомогою гімнастичної палиці, яку спортсменка тримала двома руками. При цьому ми звертали увагу на черговість виконання вправ на розслаблення, щоб вправи не викликали болю. Коли ми досягли своєї цілі і волейболістки змогли підняти руку на пару секунд, утримуючи її на горизонтальному рівні, то переходили до третього періоду, який тривав до двох тижнів.

Щоб досягти цілей третього періоду, ми застосовували вправи на тренажерах, вправи з обтяженнями та з опором. Додатково було призначено масаж. Це зумовило виконання основного завдання, яке полягало у відновленні амплітуди рухів в плечовому суглобі.

Обговорення результатів. Після закінчення терміну виконання програми, відбулося повторне обстеження спортсменок. Динаміка їх показників була позитивна в обох групах. Проте необхідно зауважити, що в основній групі волейболісток вони виявилися кращими.

При повторному обстеженні в основній групі всі види рухів в ушкодженій кінцівці були достовірно покращені. Так, показник згинання пошкодженої руки в основній групі становив $76,30 \pm 1,63$, відведення пошкодженої руки складав $70,60 \pm 1,20$, зовнішнє обертання пошкодженої руки $-67,30 \pm 1,38$, внутрішнє обертання пошкодженої руки $-65,70 \pm 0,90$. Загалом показники гоніометрії покращилися в основній групі на 56 %. Така ж закономірність спостерігалася при повторному обстеженні обхвату плеча та сила м'язів кисті.

Після виконання комплексної програми, яка тривала два місяці у спортсменок обох груп виявилася позитивна спрямованість до покращення показників за рівнем болю за шкалою ВАШ. Результати показників в основній та контрольній групах значно зменшились. За показниками больового синдрому за шкалою ВАШ в основній групі було зниження інтенсивності болю майже на 40 %, тоді як в контрольній групі він знизився на 34 %. Статистичної достовірності між контрольною та основною групами за даним показником не виявлено. Зважаючи, на отримані дані можна зауважити, що показник рівня інтенсивності болю за ВАШ більше покращився в основній групі відносно контрольної групи. Різниця результатів становила майже на 6 %.

Показники стану самопочуття, активності та настрою визначались за методикою САН. Дана методика є суб'єктивним показником психоемоційної сфери. За даним показниками більш позитивні результати виявилися в основній групі, у контрольній групі він менш виражений. Отже, в основній групі волейболісток показники «самопочуття», «активність» та «настрій» збільшилися у 5,3 рази. У контрольній групі ці показники покращилися лише у 3,8 рази.

Щоб дати оцінку функціональних результатів та стану відновлення ми застосовували шкалу ТАМ.

Аналіз функціонального стану за шкалою ТАМ на початку дослідження показав, що в обох групах не було встановлено статистично значимої різниці. Однак, після впровадження комплексної програми оцінка функціонального стану пальців кисті в основній групі показала покращення на 54 % більше попередніх показників тоді, як у контрольній тільки на 25 %.

Після практичного впровадження програми фізичної терапії для відновлення амплітуди рухів у плечовому суглобі волейболісток було визначено поліпшення їх стану, що проявлялося покращенням зменшенням скарг та інтенсивності больового синдрому, покращенням стану плечового суглоба, нормалізацією стану м'язів, покращенням фізичної активності, а також рівня життя.

Здобуті нами показники впровадження комплексної програми свідчать про те, що розроблену методику терапії можна застосовувати для відновлення амплітуди рухів у волейболісток з травмами плечового суглоба.

Висновки.

1. Значну частину усіх пошкоджень суглобів складають ушкодження саме плечового суглоба. Він достатньо рухливий і тому часто травмується та схильний до пошкоджень.

2. Запропоновані методи обстеження дали можливість отримати об'єктивні дані про стан здоров'я спортсменок до початку проведення комплексної програми та після її завершення.

3. Результати тестів на початковому етапі показали порушення в амплітуді рухів плечового суглоба у волейболісток, оцінка результатів яких свідчить про наявність низького рівня відновлення і ризиків, які виникають внаслідок цього в обох групах.

4. На основі отриманих результатів була розроблена комплексна програма терапії для волейболісток з травмами плечового суглоба, яка включала терапевтичні вправи та реабілітаційний масаж.

5. Дослідження показали, що у спортсменок обох груп відзначалася позитивна динаміка. Втім треба зауважити, що у волейболісток основної групи характер позитивних змін був більш виражений, ніж у контрольної групи.

6. Після застосування комплексної програми терапії для відновлення амплітуди рухів у плечовому суглобі волейболісток було встановлено покращення їх стану, що виражалося зменшенням скарг та ступеню больового синдрому, поліпшенням стану плечового суглоба, нормалізацією стану м'язів, покращенням фізичної активності, а також рівня життя.

Перспективи подальших досліджень спрямовуватимуться на подальший розробці та

впровадженні програми з використанням комплексного підходу до застосування традиційних та сучасних методів й засобів, у тому числі технічних.

References.

1. Havryushchenko M I. Physical therapy for shoulder rotator cuff injuries in athletes. Problems and prospects of development today. of Science CXVI International scientific practice Internet Conf. 2023;29-31.
2. Protsenko H. Determination of the coach's personal-oriented communication style in the process of training and competitive activities of young volleyball players. Young sport. science of Ukraine. 2008;1:270.
3. Koshur A, Moldovan A, Brazhanyuk A. Peculiarities of physical therapy of athletes at different stages of recovery. Phys Cult Sport [Internet]. 28 Mar. 2024 [cited 13 Nov. 2024];1(1):165-9. Available at: <https://doi.org/10.31891/pcs.2024.1.25>
4. Krupa V, Volska I, Krupa Yu. Comprehensive physical rehabilitation for injuries and damage to the upper limbs. InterConf [Internet]. December 20 2023 [cited November 13 2024]; (40(183)):460-6. Available at: <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.12.2023.044>
5. Halar E M Bell K R. Physical inactivity. physiological and functional impairments and their treatment. DeLisas Phys Med Rehabil Princ Pract. 2012;5:1249-1272.
6. Heise M Müller M Fischer U. Quality of life in older individuals with joint contractures in geriatric care settings. Qual Life Res. 2016;25(9):2269-81.

UDC 615.8 :612.7:616-001

APPLICATION OF THERAPEUTIC EXERCISES TO RESTORE THE AMPLITUDE OF MOVEMENTS IN VOLLEYBALL PLAYERS WITH SHOULDER JOINT INJURIES

L. M. Mykytin

Occupational Therapy of Vasyl Stefanyk Prykarpethian National University, Department of Physical Therapy, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

ORCID ID 0009-0002-6103-9155,

e-mail: liubov.mykytyn@pnu.edu.ua

Abstract. The game of volleyball requires athletes to move quickly, jump high, and have a good arsenal of technical and tactical actions. An important role in volleyball is played by the athlete's technical training, which includes a set of techniques. Injuries in volleyball are relatively common. Damage to the shoulder joint is one of the most common pathologies of large joints. Athletes specializing in throwing sports are at risk and this is the most frequent cause of their incapacity. The use of various means of physical rehabilitation for the prevention of sports injuries, in particular, of the shoulder joint, requires further research. According to many authors, the main means of physical rehabilitation in the process of both prevention and physical therapy of sports injuries of the shoulder should be therapeutic exercises.

The aim of research. To substantiate the effectiveness of the use of therapeutic exercises to restore the amplitude of movements of volleyball players with injuries of the shoulder joint.

Material and methods. The practical part of the research was conducted on the basis of the sports training complex of the Prykarpattia National University named after Vasyl Stefanyk. The examined volleyball players divided into two groups. The main group underwent rehabilitation according to general principles, and the control group included volleyball players who underwent rehabilitation using the developed physical therapy program. Research methods: analysis of scientific and methodological literature, joint mobility assessment method, goniometry, TAM (Total Active Motion) scale, SAN method, scale (VASH), methods of mathematical statistics.

The results. On the basis of the obtained data, a physical therapy technique was developed to restore the amplitude of movements in volleyball players with shoulder joint injuries using therapeutic exercises based on active-passive stretching of the shoulder joint, the use of which should contribute to reducing risks and speedy recovery. When examining the musculoskeletal system, all types of movements in the injured limb were significantly improved in patients of the main group ($p < 0.001$). The goniometry of the shoulder joint during the repeated examination was: flexion of the injured arm in the control group - 59.20 ± 0.80 , in the main group - 78.60 ± 1.63 ($p < 0.001$). The same regularity was observed during

repeated examination of the girth of the shoulder segment. After the practical implementation of a physical therapy program to restore the range of motion in the shoulder joint of volleyball players, an improvement in their condition was determined, which was manifested by a decrease in complaints and intensity of pain syndrome, improvement in the condition of the shoulder joint, normalization of muscle condition, improvement in physical activity, and quality of life.

Conclusions. Test results at the initial stage showed violations in the amplitude of movements of the shoulder joint in volleyball players, the evaluation of the results of which indicates the presence of a low level of recovery and the risks that arise as a result in both groups.

Based on the obtained data, a physical therapy program was developed for volleyball players with shoulder joint injuries, which included therapeutic exercises and rehabilitation massage.

The obtained parameters of the implementation of the developed program indicate that the developed method of physical therapy should be used to restore the range of motion in volleyball players with shoulder joint injuries.

Keywords: therapeutic exercises, range of motion, volleyball, program, physical therapy, massage, shoulder joint injury, injury.

Стаття надійшла в редакцію 15.10.2024 р.
Стаття прийнята до друку 22.11.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.75

УДК 616.34[-007.43-031:611.957]-089.844:616.381-072.1-089.168-035-036.8

ПАХВИННІ ГРИЖІ. СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ХІРУРГІЧНОГО МЕНЕДЖМЕНТУ

О.В. Пиптюк¹, В.І. Пилипчук¹, А.Є. Богуш², Д.Д. Жабровець³¹Івано-Франківський національний медичний університет, м.Івано-Франківськ, Україна²КНП «Івано-Франківська центральна міська клінічна лікарня» Івано-Франківської міської ради, м. Івано-Франківськ, Україна³КНП «Калуська центральна районна лікарня» Калуської міської ради, Україна

ORCID ID: 0000-0003-0147-645X, e-mail: pupalex@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-3754-4592, e-mail: vipdoz@ukr.net

Резюме. За період 2019-2024 років у хірургічних відділеннях КНП «Івано-Франківська центральна міська клінічна лікарня» Івано-Франківської міської ради та КНП «Калуська центральна районна лікарня» Калуської міської ради проведено 1881 оперативних втручань з приводу пахвинної грижі. Чоловіків було 1669 (88,7 %), жінок - 201 (11,3 %). Вік пацієнтів коливався від 18 до 88 років, в середньому 55,8±6,4 роки. До операції всім пацієнтам проведено об'єктивне обстеження черевної порожнини та пахвинної ділянки, загальноприйняті лабораторні тести.

Переважній більшості хворих (88,8 %), для попередньої оцінки грижової ділянки та грижового вмісту, проведено ультразвукове дослідження черевної порожнини та місця захворювання. У 5,9 % для цього використано комп'ютерну томографію. У 62,6 % пацієнтів грижа локалізувалась справа, зліва у 37,4 %. У 1695 (90,1 %) пацієнтів грижа була вправимою, у 186 (9,9 %) - защемленою. Показаннями до оперативного втручання були наявність у пацієнтів симптомних та безсимптомних пахвинних гриж. Проте, у частини хворих (із тяжкою супутньою серцево-судинною, легеневою, нирковою патологією, декомпенсованим діабетом, ожирінням, тощо) дотримувались тактики «пильного очікування», яка передбачає утримання від операції та спостереження за пацієнтом до виникнення ускладнень грижі. Ми дотримуємось точки зору, що головною причиною виникнення грижового дефекту в пахвинній ділянці є ослаблення задньої стінки, тому, патогенетичним є застосування пластики задньої стінки пахового каналу. Відкриті методи пластики застосовано у 1737 (91,3 %) пацієнтів: метод Ліхтенштейна - 1329 (70,6 %), метод Бассіні - 276 (14,6 %), метод Шолдайса - 16 (0,8 %), метод Постемського - 15 (0,5 %). Лапароскопічну трансабдомінальну преперитонеальну пластику (ТАРР) було проведено у 165 (8,7 %) пацієнтів. В післяопераційному періоді для оцінки інтенсивності болю застосовували 10-бальну шкалу болю Visual Analogue Scale (VAS). Ранні післяопераційні ускладнення та частота хронічного інгвінального болю після лапароскопічних операцій є нижчими, ніж після операцій Ліхтенштейна.

Ключові слова: пахвинна грижа, пластика гриж, аналогова шкала болю, післяопераційний біль, сучасний менеджмент.

Актуальність теми. Пахвинна грижа є найпоширенішою серед усіх гриж черевної порожнини. Частота виникнення випинання внутрішніх органів через пахвинний канал становить 27–43 % у чоловіків і 3–6 % у жінок [1].

До факторів ризику розвитку пахвинної грижі можна віднести сімейний анамнез, стать, вік, аномальний метаболізм колагену, простатектомію в анамнезі та низький індекс маси тіла. Пахвинні грижі зазвичай симптоматичні і клінічно проявляються опуклістю в ділянці паху та больовими відчуттями [2].

Пластика пахвинної грижі – найбільш поширена операція серед хірургів. В світі щорічно виявляють біля 223 мільйони випадків та оперується приблизно 20 мільйонів пацієнтів [3, 4].

Хірургія пахвинних гриж здебільшого є успішною, проте рецидиви захворювання потребують повторних операцій у 10–15 % випадків. Тривала втрата працездатності через хронічний біль (тривалістю понад 3 міс.) зустрічається у 10–12 % пацієнтів. Післяопераційна інгвінодинія, або хронічний післяопераційний паховий біль (ХППБ), визначається, як новий біль в паховій ділянці, або біль з іншими

характеристиками, ніж до операції, що триває більше трьох місяців після герніопластики і який є прямим наслідком пошкодження нервів або втягнення в процес соматосенсорної системи. [5, 6]. 3-х-місячний термін рекомендований HerniaSurge Group [7], але деякі автори вважають що 6-ти місячний термін є доцільним після операцій із використанням сіток, щоб дозволити розрішити пов'язані з сіткою запальні реакції організму. Приблизно 1–3 % пацієнтів відчувають сильний хронічний біль [8].

Мета роботи. Проаналізувати власні результати відкритих та лапароскопічних методів пластики пахвинних гриж.

Об'єкт та методи дослідження. За період 2019-2024 років у хірургічних відділеннях КНП «Івано-Франківська центральна міська клінічна лікарня» Івано-Франківської міської ради та КНП «Калуська центральна районна лікарня» Калуської міської ради проведено 1881 оперативних втручань з приводу пахвинної грижі. Чоловіків було 1669 (88,7 %), жінок - 201 (11,3 %). Вік пацієнтів коливався від 18 до 88 років, в середньому 55,8±6,4 роки. У 1179 (62,6 %) пацієнтів грижа локалізувалась справа, зліва у 702 (37,4 %). У

1695 (90,1 %) пацієнтів грижа була вправимою, у 186 (9,9 %) - защемленою.

До операції всім пацієнтам проведено об'єктивне обстеження черевної порожнини та пахвинної ділянки, загальноприйняті лабораторні тести.

Переважає більшість хворих 1670 (88,8 %) проведено ультразвукове дослідження (УЗД) черевної порожнини та місця захворювання для попередньої оцінки гризової ділянки та гризового вмісту. Ще у 112 (5,9 %) для цього використано комп'ютерну томографію (КТ).

Згідно класифікації Nyhus [9] пацієнти були розподілені наступним чином:

Тип I - непряма грижа; внутрішнє кільце нормального розміру - 1110 (59,0 %).

Тип II - непряма грижа з розширеним внутрішнім кільцем без поширення на ділянку калитки - 137 (7,4 %).

Тип III A - пряма грижа незалежно від розміру - 369 (19,6 %).

Тип III B - непряма грижа великих розмірів, часто ковзна, а також панталонна - 139 (7,4 %).

Тип III C - стегова грижа - 38 (2,0 %).

Тип IV - рецидивна грижа - 88 (4,7 %).

В післяопераційному періоді для оцінки інтенсивності болю застосовували 10-бальну шкалу болю Visual Analogue Scale (VAS) [10].

Результати дослідження та обговорення.
Всім пацієнтам із пахвинними грижами були

проведені оперативні втручання. На сьогоднішній день лікування включає лапароскопічний або відкритий підходи.

Показаннями до оперативного втручання були наявність у пацієнтів симптомних та безсимптомних пахвинних гриж. Проте, у частини хворих (із тяжкою супутньою серцево-судинною, легеневою, нирковою патологією, декомпенсованим діабетом, ожирінням, тощо) дотримувались тактики «пильного очікування», яка передбачає утримання від операції та спостереження за пацієнтом до виникнення ускладнень грижі.

Ми дотримуємось точки зору, що головною причиною виникнення гризового дефекту в пахвинній ділянці є ослаблення задньої стінки. Тому, патогенетичним є застосування пластики задньої стінки пахового каналу.

Відкриті методи пластики застосовано у 1737 (91,3 %) пацієнтів, зокрема:

- метод Ліхтенштейна - 1329 (70,6 %),
- метод Бассіні - 276 (14,6 %),
- метод Шолдайса - 16 (0,8 %),
- метод Постемського - 15 (0,5 %).

З лапароскопічних методик надаємо перевагу TAPP, яку застосовували у 165 (8,7 %) випадків.

Таким чином, герніопластика з використанням сіток нами застосована у 1494 (79,5 %) хворих, натяжні методики - у 307 (20,5 %).

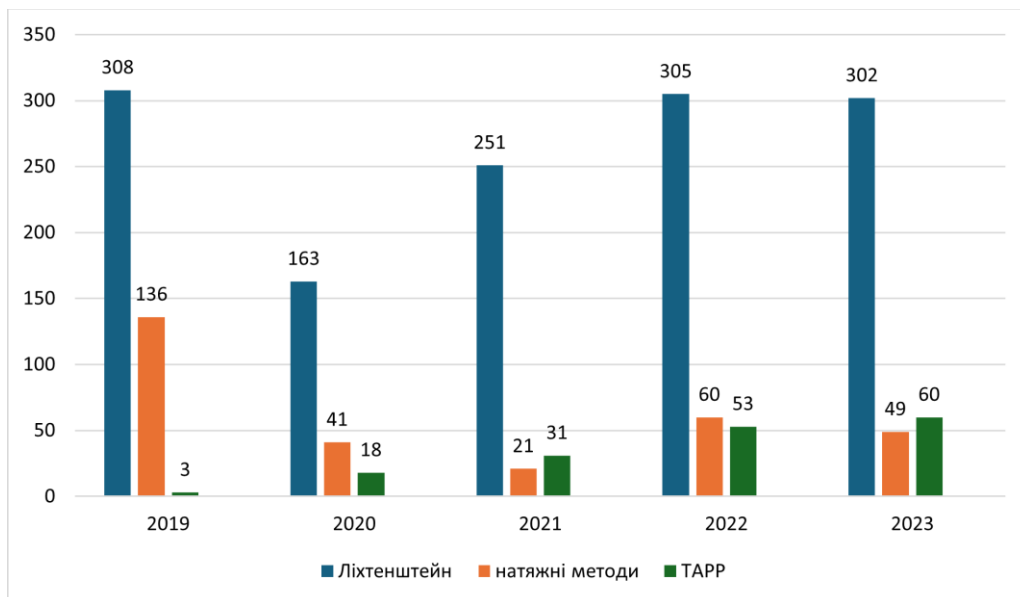


Рис. 1. Види оперативних втручання при пахвинних грижах.

Кількість герніопластик за методом Ліхтенштейна в даний час превалює та залишається сталою протягом останніх років (за винятком 2020 року, коли була епідемія COVID-19). Проте, із оволодінням навиків, поступово зростає кількість хворих, оперованих за методом TAPP (рис.1).

Ключовим запитанням щодо пластики пахвинних гриж на сьогоднішній день є наступне: з урахуванням рецидиву, болю, кривий навчання, післяопераційного відновлення та вартості, якій операції слід надавати перевагу при односторонній неускладненій пахвинній грижі - відкритій із сіткою (Ліхтенштейн) чи лапаро-ендоскопічній (TEP and TAPP) [11] ?

Згідно сучасних поглядів та підходів вважається, якщо хірург має достатній досвід виконання лапароскопічних операцій, це не забирає більше часу, ніж при операції Ліхтенштейна. В цьому випадку немає суттєвої різниці між операціями з точки зору післяопераційних ускладнень та потреби реоперації.

Лапароскопічні техніки супроводжуються нижчою частотою хронічного болю та швидшим відновленням ніж після операції Ліхтенштейна. Прямі затрати на операцію при лапароскопічних операціях є вищими, проте, різниця з відкритими операціями зменшується при достатньому досвіді хірурга.

Крива навчання при лапароскопічних методах є більшою, ніж при операції Ліхтенштейна. При цьому можливі важкі ускладнення. Тому, навчання цим методикам повинне проводитись під належним контролем. Проте, враховуючи всі переваги разом, лапароскопічні операції мають більші переваги та є більш рекомендованими з урахуванням належного досвіду хірурга [11].

Методика Ліхтенштейна.

Пластика пахвинної грижі за Ліхтенштейном нами застосована у 1329 (70,6 %) хворих. Ця методика була запропонована автором в 1984 році і в даний час залишається найбільш застосованим методом пластики в нашій практиці. Хірургічні наслідки цієї техніки доказали її високу ефективність із частотою рецидиву менше ніж 1 % [12, 13, 14].

Оперативне втручання у 1277 (96,1 %) пацієнтів проведено з використанням спінальної анестезії, у 52 (3,9 %) – під загальним знеболенням. Всі пацієнти оперовані в день госпіталізації.

Обов'язковою умовою ефективною пластики вважаємо використання поліпропіленової сітки розміром не менше $7,5 \times 15$ см.

При даній пластичі можуть спостерігатись парестезії, відчуття стороннього тіла та нейропатичний біль, тому, ідентифікація трьох нервів є фундаментальним кроком пластики пахвинної грижі [15, 16, 17]. Ці нерви можуть бути ідентифіковані у 70–90 % випадків [18, 19].

Іншою невід'ємною умовою успішної пластики є обережні маніпуляції з сім'яним канатиком, намагались не руйнувати волокна *n. ilioinguinalis* та *n. iliohypogastricus* у відповідній анатомічній ділянці при фіксації сітчастого алотрансплантату та не перетинати їх.

Найменший час при операціях за методикою Ліхтенштейна у нашій практиці становив 22 хвилини, максимальний - 58 хвилин. Середня тривалість операції 40 хвилин.

Пацієнти, які перенесли операцію Ліхтенштейна, в післяопераційному періоді отримували ненаркотичні анальгетики. Активізацію пацієнтів проводили в середньому через 16-18 годин після перенесеного втручання.

Після операції Ліхтенштейна в ранньому післяопераційному періоді сероми мали місце у 38 (1,3 %) хворих, гематоми 4 (0,3 %), інфікування післяопераційних ран не було. Такий низький рівень ускладнень можна пояснити прецизійною оперативною технікою та в частині випадків – використанням активного дренивання рани. Інтенсивність післяопераційного болю складала 4-5 балів (за візуально-аналоговою шкалою).

Термін перебування хворих в стаціонарі коливався від 2 до 5 діб (в середньому $3,4 \pm 1,2$ доби), повернення до нормальної фізичної активності на $10 \pm 1,3$ добу.

Методика TAPP вперше була запропонована та застосована в 1992 році американським хірургом М. Arregui, який вважається «батьком TAPP».

Перевагами методу TAPP вважають: кращу візуалізацію пахвинної анатомії, проведення операції з мінідostępів, можливість інтраопераційно ідентифікувати безсимптомну контрлатеральну пахвинну грижу, пластика всіх типів пахвинних гриж, нижча

частота інфекції рани, менша інтенсивність болю, швидше повернення до нормального життя [20, 21].

До недоліків даної методики слід віднести дещо більшу вартість втручання, більшу криву навчання хірургів (80-100 операцій) та необхідність застосування загальної анестезії.

Згідно сучасних рекомендацій, показаннями до TAPP вважаємо:

- Грижі всіх типів.
- Двобічні грижі.
- Рецидивні грижі після відкритої герніопластики.
- Грижі у пацієнтів із ожирінням, діабетом.
- Грижі у жінок (не припускаються стегові грижі).
- Грижі у пацієнтів із підвищеною фізичною активністю (спорт, переміщення вантажів).
- Хронічний паховий біль у спортсменів.
- Хронічна піодермія чи мікоз шкіри в ділянці доступу.
- Досвід хірурга та бажання пацієнта.

Серед протипоказань до застосування TAPP ми виділяємо непереносимість пневмоперитонеуму (важка кардіопатія чи пневмопатія), надмірний злуковий процес в черевній порожнині, великі пахово-каліткові грижі, стан після радикальної простатектомії, защемлена грижа з перфорацією та сепсисом, важкий асцит, пахвинна грижа у дітей та вагітних жінок після другого триместру, важкі тромботичні стани.

Відносним протипоказанням є рецидивна грижа після лапароскопічної пластики. Слід також з обережністю підходити до операції TAPP у пацієнтів-курців та у пацієнтів з $IMT > 35$.

В лапаро-ендоскопічній герніопластичі ми використовуємо «важкі сітки», особливо у випадках великих та прямих гриж для зниження частоти рецидиву. «Легкі сітки» не є рекомендованим, оскільки їх застосування не знижує ризику післяопераційного болю, але підвищує ризик рецидиву.

Для безпечного проведення операції у своїй практиці застосовуємо 10 золотих правил використанням анатомічної концепції в якості керівництва [22].

Термін перебування даної групи хворих в стаціонарі коливався від 1 до 2 діб (в середньому $1,5 \pm 0,2$ доби). Проте, пацієнт може бути безпечно виписаний з стаціонару ввечері в день операції. Рідку дієту призначаємо, як правило, через 4 год. Після втручання.

Контроль болю здійснювали з використанням ненаркотичних анальгетиків. Для профілактики тромботичних ускладнень вен нижніх кінцівок призначали еластичний трикотаж на нижні кінцівки та низькомолекулярні гепарини.

В післяопераційний алгоритм входить рання мобілізація пацієнта. Легке фізичне навантаження (ходьба, повільний підйом сходами (2 прольоти) рекомендовували з першої доби після операції.

Перші 48 год. Після операції рекомендованим є застосування льодяного пакета на пахвинну ділянку чотири рази на добу. Крім цього, пацієнтам рекомендуємо носіння тугої компресійної білизни впродовж перших 4–6 тижнів. Регулярні фізичні навантаження рекомендуємо після 7 доби, інтенсивні фізичні навантаження – після 4 тижнів (час приростання сітки).

Після операції TAPP в ранньому післяопераційному періоді серома мала місце лише в 1 (0,5 %) хворого, гематом та інфікування післяопераційних ран

не було. Інтенсивність післяопераційного болю складала 2-3 бали (за візуально-аналоговою шкалою). Повернення до нормальної фізичної активності на $7,0 \pm 1,3$ доби.

Порівняння результатів пластики за Ліхтенштейном та TAPP подано в таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика результатів пластики за Ліхтенштейном та TAPP

	Пластика за Ліхтенштейном	Пластика TAPP
Тривалість операції	40±6 хв	35±6 хв
Середнє перебування в стаціонарі	3,4±1,2 доби	1,5±0,2 доби
Післяопераційні ускладнення:		
Всього –	42 (1,6 %)	1 (0,5 %)
Сероми –	38 (1,3 %)	1 (0,5 %)
Гематоми –	4 (0,3 %)	0
Нагноєння рани –	0	0
Інтенсивність післяопераційного болю	4-5 балів	2-3 бали
Повернення до нормальної фізичної активності	10±1,3 доби	7,0±1,3 доби

Висновки. 1. Лапароскопічна TAPP пахвинної грижі є сучасним ефективним методом пластики, який має переваги перед іншими, зокрема характеризується меншою частотою хронічного післяопераційного болю, нижчим рівнем інфекційних ускладнень, швидшим відновленням після операції.

2. Для успішного виконання операцій з приводу пахвинних гриж обов'язковим є глибоке знання анатомії, дотримання принципів, кроків та правил. Постійний тренінг, наявність наставника, онлайн курси, перегляд відео, моніторинг профільних професійних груп в інтернеті допоможе хірургу досягти найкращих результатів.

Перспективи подальших досліджень. Перспективою подальших досліджень є розробка шляхів реалізації визначених завдань та створення умов для впровадження в практику хірургів вказаних технологій. Дана робота потребує відстеження більш тривалих віддалених результатів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References.

- Kingsnorth A, LeBlanc K. Hernias: inguinal and incisional. Lancet. 2003, Nov 8. 362 (9395): 1561–1571. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14746-0.
- Bergman S, Feldman L. Inguinal hernia repair. In: ACS Surgery: Principles and Practice. BC Decker Inc; 2009. 28. pp.1–22.
- Beard JH, Ohene-yeboah M, deVries CR, Schecter WP. Hernia and hydrocele. In: Debas HT, Donkor P, Gawande A, Jamison DT, Kruk ME, Mock CN, editors. Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 1): Essential Surgery. The World Bank; 2015. p. 151-71.
- Hernia Surge Group. International guidelines for groin hernia management. Hernia 2018. 22: pp.1–165. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1668-x>. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29330835; PMCID: PMC5809582.
- S. Alfieri, PK. Amid, G. Campanelli, G. Izard, H. Kehlet, AR. Wijsmuller, et al. International guidelines for prevention and management of post-operative chronic pain following inguinal hernia surgery. Hernia, 2011. 15, pp. 239-249.
- Hernia Surge Group. International guidelines for groin hernia management. Hernia, 22. 2018, pp. 1-165.
- Simons, MP, Smietanski, M, Bonjer, HJ, Bittner, R, Miserez, M, Aufenacker, TJ, et al. International Guidelines for Groin Hernia Management. Hernia (2018) 22: pp.1–165.
- Kingsnorth A, LeBlanc K. Hernias: inguinal and incisional. Lancet. 2003, Nov 8). 362 (9395): pp.1561–1571. doi: 10.1016/S0140-6736(03)147460.
- Nyhus LM, Klein MS, Rogers FB. Inguinal hernia. Curr Probl Surg 1991 28: pp 403–450.
- Gillian Z. Heller EMAIL logo , Maurizio Manuguerra and Roberta Chow How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance ournal Scandinavian Journal of Pain <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.06.012>.
- Simons, MP, Smietanski, M, Bonjer, HJ, Bittner, R, Miserez, M, Aufenacker, TJ, et al. International Guidelines for Groin Hernia Management. Hernia. 2018. 22:1–165.
- The tension-free hernioplasty. Am. J. Surg. 157:188–193. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(89\)90526-6](https://doi.org/10.1016/0002-9610(89)90526-6). PMID: 2916733;
- Amid PK. Lichtenstein tension-free hernioplasty: its inception, evolution, and principles. Hernia 2004. 8: pp.1–7. <https://doi.org/10.1007/s10029-003-0160-y>;
- Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL. Critical scrutiny of the open tension-free hernioplasty. Am. J. Surg. 1993. 165:369–371.
- Amid PK Groin hernia repair: open techniques. World J. Surg. 2005. 29: pp. 1046–1051. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-7967-x>. PMID: 15983714.
- Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, Montllor MM The tension-free hernioplasty. Am. J 1989. Surg. 157: pp.188–193. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(89\)90526-6](https://doi.org/10.1016/0002-9610(89)90526-6). PMID: 2916733.
- Amid PK Lichtenstein tension-free hernioplasty: its inception, evolution, and principles. Hernia.2004. 8: pp.1–7. <https://doi.org/10.1007/s10029-003-0160-y>.
- AR, Di Miceli D, Doglietto GB International guidelines for prevention and management of post-operative chronic pain following inguinal hernia surgery. Hernia 2011. 15: pp.239–249.
- Konschake M, Zwierzina M, Moriggl B, Függer R, Mayer F, Brunner W, Schmid T, Chen DC, Fortelny R The inguinal region revisited: the surgical point of view: an anatomical-surgical mapping and sonographic approach regarding postoperative chronic groin pain

- following open hernia repair. *Hernia* 2020. 24: pp. c883– 894. <https://doi.org/10.1007/s10029-019-02070-z>.
20. Bittner R, Schwarz J. Inguinal hernia repair: current surgical techniques. *Langenbecks Arch. Surg.* 2012.;397: pp. 271-82.
21. V. Sbacco, N. Petrucciani, G. Lauteri, A. Cossa, M. Portinari, A. Brescia, G. Garulli Management of groin hernias in emergency setting: differences in indications and outcomes between laparoscopic and open approach. *A single-center retrospective experience Langenbeck's Archives of Surgery* 2024 409:48.
22. Claus C., Furtado M, Malcher F. et al. Ten golden rules for a safe MIS inguinal hernia repair using a new anatomical concept as a guide. *Surg. Endosc.* 2020 .34(4): pp.1458-1464 doi: 10.1007/s00464-020-07449-z.

UDC 616.34[007.43-031:611.957]-089.844:616.381-072.1-089.168-035-036.8

INGUINAL HERNIAS. MODERN APPROACH TO SURGICAL MANAGEMENT

O.V. Pyptiuk¹, V.I. Pylypchuk¹, A.E. Bogush²,
D.D. Zhabrovets³

¹*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Ivano-Frankivsk, Ukraine*

²*KNP "Ivano-Frankivsk Central City Clinical Hospital" of
Ivano-Frankivsk City Council, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

³*KNP "Kaluska Central District Hospital" of Kalusa City
Council, Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID ID: 0000-0003-0147-645X,
e-mail: pupalex@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-3754-4592,
e-mail: vipdoz@ukr.net*

Abstract. During the period of 2019-2024, 1,881 surgical interventions for inguinal hernia were performed in the surgical departments of the Ivano-Frankivsk Central City Clinical Hospital of the Ivano-Frankivsk City Council and the Kaluska Central District Hospital of the Kalusa City Council. There were 1669 men (88.7 %), 201 women (11.3 %). The age of the patients ranged from 18 to 88 years, with an average of 55.8±6.4 years. Before the operation, all patients underwent an objective examination of the abdominal cavity and inguinal region, as well as standard laboratory tests.

For the preliminary assessment of the hernia area and hernia contents, 88.8 % of patients underwent ultrasound examination of the abdominal cavity and the site of

the disease, and 5.9% underwent computed tomography. In 62.6% of patients, the hernia was located on the right, 37.4% on the left. In 90.1% of patients the hernia was operable, in 9.9% it was pinched. Indications for surgical intervention were the presence of symptomatic and asymptomatic inguinal hernias in patients. However, some patients (with severe concomitant cardiovascular, pulmonary, renal pathology, decompensated diabetes, obesity, etc.) followed the tactics of "watchful waiting". We adhere to the point of view that the main reason for the occurrence of a hernia defect in the inguinal region is the weakening of the back wall, therefore, the use of plastic surgery of the back wall of the inguinal canal is pathogenetic. The key question regarding inguinal hernia repair today is the following: taking into account recurrence, pain, learning curve, postoperative recovery and cost, which operation should be preferred for unilateral uncomplicated inguinal hernia: open with mesh (Lichtenstein) or laparoendoscopic (TEP and TAPP)? Operative intervention in 1277 (96.1 %) patients was performed using spinal anesthesia, in 52 (3.9 %) - under general anesthesia. All patients were operated on the day of hospitalization. Open methods of plastic surgery were used in 1,737 (91.3 %) patients: the Lichtenstein method - 1,329 (70.6 %). We consider the use of a polypropylene mesh with a size of at least 7.5 × 15 cm to be a prerequisite for effective plastic surgery. The average duration of the operation is 40 minutes. After Lichtenstein's operation in the early postoperative period, seromas occurred in 38 (1.3 %) patients, hematomas in 4 (0.3 %), infection of postoperative wounds did not occur. Such a low level of complications can be explained by precise surgical technique and, in some cases, by the use of active wound drainage. The intensity of postoperative pain was 4-5 points (on a visual analog scale). Bassini's method - 276 (14.6 %), Sholdice's method - 16 (0.8 %), Postemskyi's method - 15 (0.5 %). Laparoscopic transabdominal preperitoneal plastic surgery (TAPP) was performed in 165 (8.7 %) patients. In laparo-endoscopic hernioplasty, we use "heavy meshes", especially in cases of large and direct hernias, to reduce the recurrence rate. "Light mesh" is not recommended because their use does not reduce the risk of postoperative pain, but increases the risk of recurrence. After TARP surgery, seroma occurred in only 1 (0.5 %) patient in the early postoperative period, there were no hematomas and infection of postoperative wounds. The intensity of postoperative pain was 2-3 points (on a visual analog scale). Return to normal physical activity in 7.0±1.3 days. Early postoperative complications and the incidence of chronic inguinal pain after laparoscopic operations are lower than after Lichtenstein operations.

Keywords: inguinal hernia, hernia repair, postoperative pain, modern management.

Стаття надійшла в редакцію 26.07.2024 р.

Стаття прийнята до друку 28.11.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.80
УДК 615.212.4+613.95

АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ БЕЗРЕЦЕПТУРНИХ ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ДІТЕЙ

Г.Ю. Старченко, О.А. Струк, Т.І. Коляджин

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії, м. Івано-Франківськ, Україна**ORCID ID: 0000-0002-7125-0838, e-mail: gavrangalya@gmail.com**ORCID ID: 0000-0003-4677-6894, e-mail: sanichka5@gmail.com,**ORCID ID: 0000-0002-8762-1648, e-mail: taraskolyadjin@gmail.com*

Резюме. Метою роботи був аналіз застосування безрецептурних жарознижувальних лікарських засобів у дітей молодшого віку.

Методи і матеріали. Методами дослідження було обрано маркетинговий, аналітичний, порівняльний аналіз та узагальнення інформації. Нами було проведено соціологічні дослідження за допомогою анкетування.

Результати. Станом на листопад 2023 року на ринку України переважно зустрічаються ЛЗ українського виробництва (66,7 %). Серед лікарських форм переважають таблетки - всього 41 найменування та капсули (36 найменувань), найменше розчинів оральних та розчинів для ін'єкцій - по 1 найменуванню. Зважаючи, що більша кількість ЛЗ відноситься до безрецептурних засобів, важливим аспектом при відповідальному самолікуванні з боку пацієнта та проведенні фармацевтичної опіки з боку фармацевта є клініко-фармацевтична характеристика лікарського препарату (ЛП) з огляду на АФІ або його комбінації, його дозу, лікарську форму, можливість та особливості застосування в окремих групах хворих, зокрема дітей, було вивчення та аналіз інструкцій для медичного застосування ЛЗ щодо можливості прийому цих препаратів.

Для забезпечення репрезентативності за даними проведених розрахунків до участі в анкетуванні були залучені 50 відвідувачів аптеки (представники дитини), які зверталися в аптеку з метою придбання жарознижувального препарату для лікування підвищеної температури у дитини.

Висновки. Проведений клініко-фармацевтичний аналіз показав, що до лікування гіпертермії у дітей необхідно підходити дуже уважно, тому що асортимент безрецептурних ЛЗ в Україні є великим, присутня синонімічність назв ЛЗ окремих фірм, які вміщують різний склад активних субстанцій різної концентрації, що показані до застосування в окремих групах хворих. Зважаючи, що велика кількість ЛЗ є безрецептурними, вагомим аспектом є відповідальне ставлення фармацевтичного працівника до інформування та застереження покупця аптечного закладу, а також з боку пацієнта – відповідальне самолікування.

Ключові слова: лихоманка, гіпертермія, лікарські засоби, жарознижувачі, безрецептурні препарати, діти, ацетамінофен, ібупрофен, мефенамінова кислота, анкетування, маркетингові дослідження.

Вступ. Використовуючи тільки індивідуальний підхід можна лікувати лихоманку у дітей молодшого віку. Обираючи лікарський препарат необхідно враховувати вік дитини та тривалість захворювання [1]. Актуальним завданням сучасної фармації та практичної медицини є розробка шляхів оптимізації лікування лихоманки у дітей молодшого віку жарознижувальними препаратами.

Метою роботи був аналіз застосування безрецептурних жарознижувальних лікарських засобів у дітей молодшого віку.

Обґрунтування дослідження. Лихоманка є проявом боротьби організму з інфекційним захворюванням і, хоча вона може бути незручною, не потребує лікування дитини. Аналізуючи ряд досліджень науковців можна зробити висновок, що зниження температури у дітей може продовжити тривалість захворювання. Встановлено, що підвищена температура тіла збільшує швидкість метаболізму та потреби серцево-судинної системи. Таким чином, лихоманка може бути шкідливою для дітей із порушеннями легеневої чи серцевої діяльності або неврологічними порушеннями. Вона також може бути каталізатором фебрильних судом, які, хоча зазвичай доброякісні, дуже тривожать батьків, і їх також слід відрізнити від

більш серйозних захворювань (наприклад, менінгіту) [2].

Причини лихоманки відрізняються залежно від того, чи є лихоманка гострою (≤ 14 днів), гострою періодичною чи періодичною (епізодична лихоманка, розділена безлихоманковими періодами), чи хронічною (> 14 днів), яку частіше називають гарячкою невідомого походження. Реакція на жарознижувачі засоби і підвищення температури не мають прямого відношення до етіології [3].

Інфекційна етіологія лихоманки відрізняється залежно від віку та географічного регіону. Останні дані, отримані в численних закладах охорони здоров'я та в країнах з низьким і середнім рівнем доходу (LMIC), підтверджують, що вірусні інфекції переважно викликають лихоманку в усіх вікових групах. Мало досліджень щодо етіології лихоманки у немовлят (віком 0-2 місяці); ведуться спільні дослідницькі дії для кращого розуміння розповсюдження інфекцій у дітей молодшого віку [4].

Насправді, гарячка є невід'ємною частиною запальної реакції на інфекцію і може допомогти дитині боротися з інфекцією. Однак більшість клініцистів використовують жарознижувачі засоби, щоб полегшити дискомфорт і зменшити фізіологічний стрес

у дітей, які мають серцево-легеневі розлади, неврологічні розлади або фебрильні судоми в анамнезі [5].

Зазвичай використовуються жарознижувачі препарати: ацетамінофен, ібупрофен. Перевага віддається ацетамінофену, оскільки ібупрофен знижує захисний ефект простагландинів у шлунку і, якщо його застосовувати постійно, може призвести до гастриту. Ібупрофен та парацетамол дозуються за вагою, а не за віком [6].

Ацетамінофен (парацетамол) є неселективним блокатором ЦОГ-1 та ЦОГ-2. При цьому протизапальна дія парацетамолу практично невиражена, тому зараз він не входить до групи НПЗЗ. Слід пам'ятати, що парацетамол не рекомендується застосовувати у дітей до 3-місячного віку без попередньої консультації з лікарем, тому що лихоманка може бути єдиною ознакою серйозної інфекції у таких дітей. Пероральна разова доза парацетамолу становить 10-15 мг/кг кожні 4-6 годин (не більше 4 разових доз на добу) з максимальною дозою 60 мг/кг/добу [6]. Приблизно у 80 % дітей, які отримують парацетамол, температура тіла знижується на 1-2°C протягом 2 годин з піковим ефектом через 3-4 години. Тривалість дії препарату - від 4 до 6 годин застосування. У адекватних дозах парацетамол має мало побічних ефектів [7].

Ібупрофен (блокатор ЦОГ) призначається у разовій дозі 10 мг/кг кожні 8 годин, максимальна добова доза - 30 мг/кг/добу. Ібупрофен особливо ефективний при інфекціях з вираженим запальним компонентом та за наявності больової реакції. Він зменшує проникність судин, покращує мікроциркуляцію, знижує вихід із клітин медіаторів запалення та пригнічує енергетичне забезпечення організму. Ібупрофен починає працювати менш ніж через 60 хв і призводить до зниження температури на 1-2 °C. Основний ефект досягається через 3-4 години, триває лише трохи довше, ніж ефект парацетамолу: не 4-6 годин, а 6-8 годин [8]. Ефективність ібупрофену за результатами багатьох досліджень вища, ніж парацетамолу. Ібупрофен знижує температуру тіла ефективніше, ніж інші жарознижувальні, довше підтримує знижену температуру і призначається рідше, що важливо у педіатричній практиці. За даними деяких досліджень, прийом ібупрофену повинен бути обмежений у віковій групі дітей до 6 місяців життя, тому що у них у цьому віці високий ризик ураження нирок [9].

Дітям слід уникати застосування аспірину, оскільки він підвищує ризик розвитку синдрому Рейє при певних вірусних захворюваннях, таких як грип і вітряна віспа [10]. Інший засіб із групи НПЗЗ - метамізол натрію (Анальгін) - виведено з фармацевтичного ринку, бо його застосування різко обмежене та суворо контролюється згідно з матеріалами ВООЗ більш ніж у 30 країнах. Таке рішення значною мірою ґрунтувалося на даних Міжнародного дослідження з агранулоцитозу та апластичної анемії (IAAAS - International agranulocytosis and aplastic anemia study), проведеного у 8 медичних центрах семи країн з 1980 по

1986 роки і показав високий ризик розвитку агранулоцитозу при прийомі Анальгину [11].

Методи і матеріали. У процесі дослідження були проаналізовані лікарські засоби (ЛЗ), які увійшли до уніфікованих клінічних протоколів лікування підвищеної температури тіла у дітей, Державного реєстру лікарських засобів України [12]. Методами дослідження було обрано маркетинговий, аналітичний, порівняльний аналіз та узагальнення інформації.

Дослідження аналізу потреб хворих лихоманкою в удосконаленні проведення фармацевтичної опіки було проведено на базі трьох аптек мережі «Подорожник», які були розміщені в місті Івано-Франківськ (аптека по вул. Тролейбусна 1, аптека по вул. Івана Миколайчука 6 та аптека по вул. Горбачевського 50). Аптеки знаходилися в спальних районах міста де основними відвідувачами були місцеві мешканці різного віку, зокрема молоді батьки. Нами було проведено соціологічні дослідження за допомогою анкетування. Асортимент аптеки включає різні групи лікарських препаратів, серед них є і жарознижувачі препарати.

Анкетування було проведено з 1 по 31 жовтня 2023 року. Спеціально розроблена нами для цих цілей анкета містила 20 питань. На основі отриманих результатів соціологічних досліджень визначали новітні підходи до проведення фармацевтичної опіки пацієнтів з лихоманкою. Для забезпечення репрезентативності за даними проведених розрахунків до участі в анкетуванні були залучені 50 респондентів (відвідувачі аптек), що зверталися до працівника аптеки з метою придбати жарознижувачий препарат для дитини молодшого віку.

Анкетування фармацевтичних працівників аптек проводилося також у формі анкетування в 3 аптеках мережі «Подорожник» м. Івано-Франківськ в період з 15 жовтня по 30 жовтня 2023 р. Анкета містила 10 запитань. Було проаналізовано анкети 10 фармацевтичних працівників аптек. Результати аналізу були опрацьовані з використанням комп'ютерних програм.

Результати дослідження. Перелік ЛЗ, що були в наявності у аптеці на момент проведення дослідження представлено в табл. 1. Група жарознижувачих препаратів представлена у формі таблеток, капсул, супозиторіїв, сиропів та суспензій. Наявні в аптеках ЛЗ були вітчизняного та іноземного виробника та мали різне дозування.

Широкий асортимент ЛЗ для лікування лихоманки, які представлені активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) та їх комбінаціями, наведені у табл. 2.

Станом на листопад 2023 року на ринку України переважно зустрічаються ЛЗ українського виробництва (66,7 %).

При опрацюванні лікарської форми результати наводимо у формі табл. 3.

Таблиця 1

Перелік асортименту жарознижуючих препаратів в аптеках мережі «Подорожник»

Міжнародна назва	Назва/лікарська форма	Дозування та лікарська форма	Виробник
Таблетовані лікарські засоби та капсули			
Парацетамол	Парацетамол	табл. 500 мг	ПрАТ "Технолог", Україна ТЗОВ
	Парацетамол	капс. 325, 500 мг	"Фармацевтична компанія "Здоров'я"
	Парацетамол	табл. 200, 325 мг	АТ "Лубнифарм", Україна
	Парацетамол	табл. 200 мг	ПАТ "Галичфарм", Україна, ПАТ
	Парацетамол Біофарм (Paracetamol Biofarm)	Табл. 500 мг	"Київмедпрепарат", Україна Біофарм Лтд (виробництво лікар- ського засобу, випуск серії), Польща
	Парацетамол	капсули по 325, 500 мг	Фітофарм Клека Сполка
	Парацетамол солюбл Парацетамол екстра	таблетки шипучі, 500 мг	ТЗОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я"
	Парацетамол-Дарниця	таблетки по 200, 500 мг	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна
	Ефералган Ефералган з вітаміном С	таблетки шипучі по 500 мг таблетки шипучі, 330 мг/200 мг;	УПСА САС, Франція
	Панадол	таблетки, вкриті оболон- кою, по	
	Панадол едванс	500 мг таблетки, вкриті плівко- вою оболонкою, по 500 мг,	ГлаксоСмітКлайн Дангарван Лімітед
	Панадол екстра	таблетки, вкриті оболон- кою, 1 таблетка містить 500 мг парацетамолу та 65 мг кофеїну	ГлаксоСмітКлайн Дангарван Лімі- тед, Ірландія
Ібупрофен	Нурофен® форте Нурофен® Нурофен® інтенсив Нурофен® 12+	таблетки, вкриті оболон- кою, по 400 мг таблетки, вкриті оболон- кою, по 200 мг таблетки, вкриті плівко- вою оболонкою, містить ібупрофену 200 мг та пара- цетамолу 500 мг таблетки, вкриті оболон- кою, по 200 мг;	Рекітт Бенкізер Хелскер Інтер- нешнл Лімітед, Велика Британія
	Бофен 200 Бофен 400 Бофен 600	таблетки, вкриті плівко- вою оболонкою, по 200, 400, 600	Публічне акціонерне товариство "Науково-виробничий центр "Бор- щагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна
	Бруфен® ретард	таблетки пролонгованої дії, вкриті плівковою обо- лонкою, по 800 мг	Фамар А.В.Е. Антоусса Планта, Гре- ція
	Дарфен® лонг	таблетки, вкриті плівко- вою оболонкою, 200 мг/500 мг,	Ронтіс Хеллас Медікал енд Фарма- сьютікал Продактс С.А., Греція
	Дарфен®	таблетки, вкриті оболон- кою, по 200, 400 мг	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дар- ниця", Україна

Мефенамінова кислота	Мефенамінова кислота	таблетки по 500 мг	ТОВ "Фармацевтична компанія "ФарКоС", Україна
	Мефенамінова кислота-Дарниця	таблетки по 500 мг	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна
	Мефенамінова кислота	таблетки по 500 мг	ПРАТ "ФІТОФАРМ", Україна
	Мефенамінова кислота	капсули по 250, 500 мг	Фламінго Фармасьютикалс Лтд., Індія
Сиропи та суспензії			
Парацетамол	Парацетамол	сироп 120 мг/5 мл,	ТОВ "ДКП "Фармацевтична фабрика", Україна
	Парацетамол для дітей	сироп, 120 мг/5 мл по 50 мл	Публічне акціонерне товариство "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна
	Парацетамол бебі	суспензія оральна 120 мг/5 мл	ТЗОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я"
Ібупрофен	Ібупрофен бебі	суспензія оральна, 100 мг/5 мл,	ТЗОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я"
	Нурофен® для дітей	суспензія оральна з полуничним смаком, 100, 200 мг/5 мл	Рекітт Бенкізер Хелскер Інтернешнл Лімітед, Велика Британія
	Нурофен® для дітей форте	суспензія оральна з полуничним смаком, 200 мг/5 мл;	
Супозиторії			
Парацетамол	Парацетамол	супозиторії ректальні по 0,08, 0,17, 0,33 г	ПАТ "Монфарм", Україна
	Парацетамол	супозиторії ректальні по 80, 150 мг	ТОВ "ФАРМЕКС ГРУП", Україна
	Ефералган	супозиторії ректальні по 80, 150, 300 мг	УПСА САС, Франція
Ібупрофен Анальгін+ Дімедрол	Нурофен® для дітей	супозиторії по 60 мг,	Фамар А.В.Е. Завод Авлон, Греція
	Анальдим	супозиторії ректальні по 100/10, 250 мг/20 мг	ПАТ "Монфарм", Україна
Розчини для інфузій			
Парацетамол	Парацетамол	розчин для інфузій, 1000 мг/100 мл	Дочірнє підприємство "ФАРМАТ-РЕЙД", Україна
	Парацетамол-ново	розчин для інфузій, 10 мг/мл	Товариство з обмеженою відповідальністю фірма "Новофарм-Біосинтез", Україна
	Парацетамол Б. Браун 10 мг/мл Парацетамол С.А.Л.Ф.	розчин для інфузій, 10 мг/мл; розчин для інфузій 10 мг/мл;	Б. Браун Медікал СА, Іспанія С.А.Л.Ф. С.п.А. Лабораторію Фармакологджико, Італія
	Парацетамол	кристалічний порошок (субстанція) у пакетах поліетиленових для фармацевтичного застосування. парацетамолу не менше 99,0 % і не більше 101,0 %, в перерахунку на суху речовину	Фармсон Фармас'ютикал Гуджарат Пвт. Лтд. (Юніт ІІ), Індія

Таблиця 2

Асортимент ЛЗ для лікування лихоманки згідно АТС- класифікації

Код АТС-класифікації	Українського виробництва	Іноземного виробництва	Загальна кількість ЛЗ
N02BE01 «Парацетамол»	31 (77,5%)	9 (22,5%)	40
M01AE01 «Ібупрофен»	50 (60,2%)	33 (39,8)	83
M01G01 «Кислота мефенамінова»	7 (77,7%)	2 (22,3%)	9
Всього:	88 (66,7%)	44 (33,3%)	132

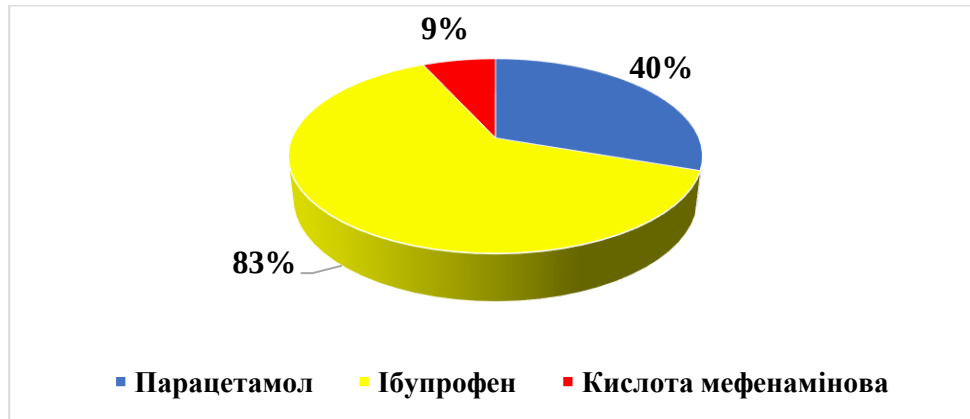


Рис. 1. Асортимент ЛЗ для лікування лихоманки згідно АТС-класифікації.

Таблиця 3

Лікарська форма для лікування лихоманки згідно АТС-класифікації

Код АТС-класифікації	N02BE01 «Парацетамол»	M01AE01 «Ібупрофен»	M01G01 «Кислота мефенамінова»	Всього:
Р-н для інфузій	10	1	-	11 (8,3%)
Р-н оральний	1	-	-	1 (0,7%)
Супозиторії	7	1	-	8 (6,1 %)
Таблетки шипучі	2	-	-	2 (1,5 %)
Таблетки	9	25	7	41 (31,2 %)
Суспензія оральна	4	21	-	25 (18,9 %)
Р-н для ін'єкцій	1	-	-	1 (0,7 %)
Капсули	3	31	2	36 (27,3 %)
Сиропи	4	1	-	5 (3,8 %)
Гранули	-	2	-	2 (1,5 %)

Серед лікарських форм переважають таблетки - всього 41 найменування та капсули (36 найменувань), найменше розчинів оральних та розчинів для ін'єкцій - по 1 найменуванню. Дані наведені на рис. 2.

Зважаючи, що більша кількість ЛЗ відноситься до безрецептурних засобів, важливим аспектом при відповідальному самолікуванні з боку пацієнта та проведенні фармацевтичної опіки з боку фармацевта є клініко-фармацевтична характеристика лікарського препарату (ЛП) з огляду на АФІ або його комбінації, його дозу, лікарську форму, можливість та особливості застосування в окремих групах хворих, зокрема дітей [1, 12-14].

Наступним етапом нашої роботи було вивчення та аналіз інструкцій для медичного застосування ЛЗ щодо можливості прийому цих препаратів у дітей.

За даними проведеного аналізу інструкцій ЛЗ було виявлено, що до застосування у дітей з народження до 1 року дозволено 28 % препаратів, з 1 року - 2,29 %, з 3-х років - 0,7 %, з 5-ти років - 6,8 %, з 6-ти років - 35,6 %, з 10-и років - 0,7 %, з 12-и років - 12,9 %, більше 7 кг - 4,6 %, більше 20 кг - 3,1 %, більше 33 кг - 3,79 %, за призначенням лікаря з урахуванням користь/ризик - 1,5 %.

Данні проведеного дослідження представлені у табл. 4 та на рис. 3.

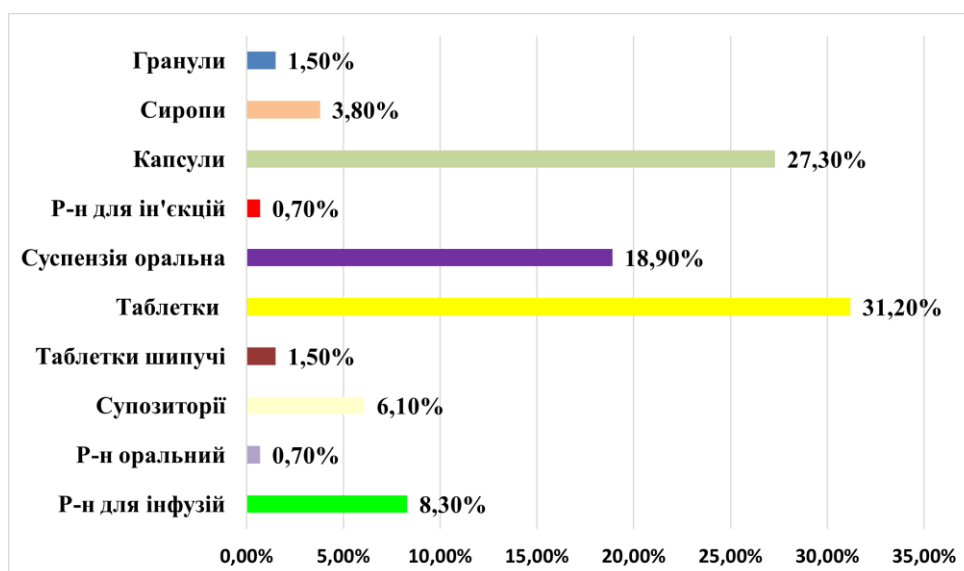


Рис. 2. Відсотковий розподіл ЛЗ за лікарською формою.

Таблиця 4

Розподіл лікарських засобів за віком, з якого дозволено застосування

Вікова категорія	Кількість ЛП			Разом
	N02BE01 «Парацетамол»	M01AE01 «Ібупрофен»	M01G01 «Кислота мефенамінова»	
від народження до 1 року	6	31	-	37 (28%)
з 1 року	3	-	-	3 (2,29%)
з 3-х років	1	-	-	1 (0,7%)
з 5-и років	-	-	9	9 (6,8%)
з 6-ти років	23	24	-	47 (35,6%)
з 10-ти	1	-	-	1 (0,7%)
з 12 років	-	17	-	17 (12,9%)
Більше 7 кг	-	6	-	6 (4,6%)
Більше 20 кг	-	4	-	4 (3,1 %)
Більше 33 кг	5	-	-	5 (3,79%)
За призначенням лікаря з урахуванням користь/ризик	1	1	-	2 (1,5%)

Для забезпечення репрезентативності за даними проведених розрахунків до участі в анкетуванні були залучені 50 відвідувачів аптеки (представники дитини), які зверталися з метою придбання жарознижуючого препарату для лікування підвищеної температури у дитини.

Серед опитаних відвідувачів аптеки (представників дитини), 30 % - матері дітей, 22 % - батьки дітей, 16 % - бабусі дітей, 10 % - дідусі дітей, 12 % - тітки дітей, 6 % - куми дітей, 4 % - знайомі (сусіди) (рис. 3).

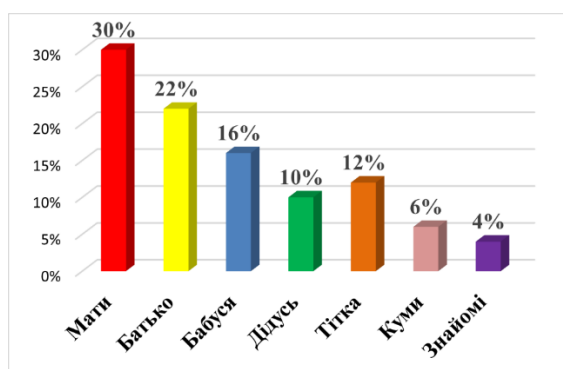


Рис. 3. Представники дитини.

Згідно рис. 3, найбільша кількість (30 %) респондентів були матерями дітей, а найменша кількість (4 %) - знайомими (сусідами).

Вік дітей, для яких купували лікарський препарат для лікування підвищеної температури: до 1 року – 24 % (12 респондентів); 1-2 роки – 52 % (26 респондентів), 2-3 роки – 18 % (9 респондентів), старше 3 років – 6 % (3 респонденти) (рис. 4).

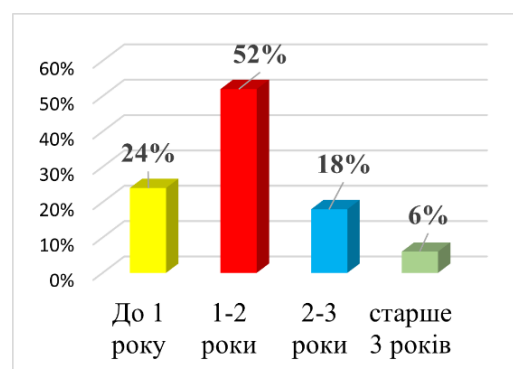


Рис. 4. Вік дітей з лихоманкою.



Рис. 5. Тривалість лихоманки у дітей.

Згідно рис. 4., найбільша кількість (52 %) дітей, котрим купляли ліки, були віком 1-2 роки, а найменша кількість (6 %) - старше 3 років.

Представники дітей відмітили, що 18 % дітей мають підвищену температуру більше доби, 68 % мають температуру 2-3 доби, 8 % - 5 діб і до тижня температуру мають 6 % дітей (рис. 5).

Перед тим як звертатися в аптеку 78 % респондентів зазначили, що вони звернулися до лікаря (рис. 6).

Більшість респондентів (60 %) відзначили, що підвищення температури тіла у дитини є симптомом застуди, 34 % відповіли ні і 6 % були не впевненими в причині підвищення температури тіла у дитини (рис. 7).

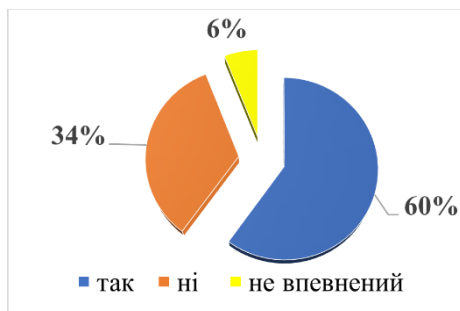


Рис. 7. Симптоми застуди як причина лихоманки.

Дитина має ознаки захворювання органів дихання, яке супроводжується кашлем, нежиттю, чханням, сльозотечею, загальною слабкістю та підвищенням температури зазначила 78 % респондентів (рис. 8).

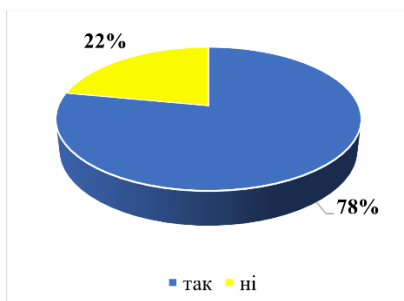


Рис. 8. Наявність захворювань органів дихання.

Підвищена температура тіла у дитини могла бути пов'язана з коронавірусною інфекцією COVID-19. Тому було важливим провести ПЛР-тест на COVID-19. Респонденти зазначили в анкетах, що дітям провели ПЛР-тест (4 % опитаних), але результат виявився негативним (рис. 9).

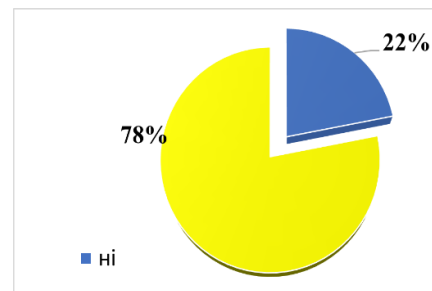


Рис. 6. Звернення до лікаря перед візитом до аптеки.

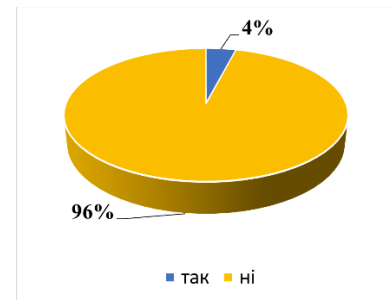


Рис. 9. Проходження ПЛР-тестування на COVID-19.

94 % представників дитини зазначили, що дитині давали раніше лікарські препарати для лікування лихоманки з групи жарознижуючих препаратів, однак 6 % не застосовували препарати цієї фармакологічної групи (рис. 10).

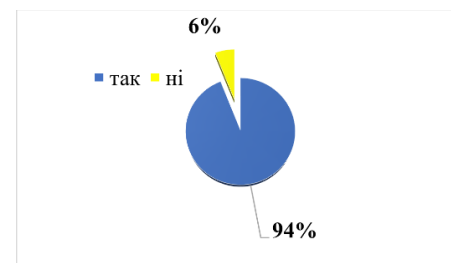


Рис. 10. Застосування препаратів для лікування лихоманки з групи жарознижуючих препаратів.

Респонденти зазначили, що перед зверненням в аптеку за ЛЗ для лікування лихоманки 68 % батьків зверталися до лікаря-педіатра для огляду дитини та здавали кров на аналіз, решта 32 % батьків не зверталися до лікаря, а самостійно прийняли рішення придбати жарознижуючий препарат (рис. 11).

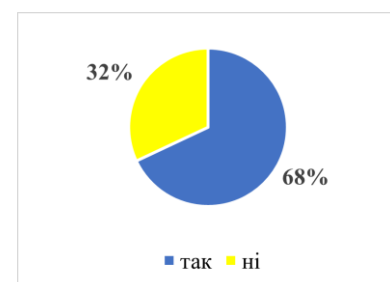


Рис. 11. Зверталися за консультацією до лікаря.

Батьки, які звернулися в аптеку без консультації лікаря-педіатра, 76 % придбали жарознижуючий

ЛЗ за рекомендацією фармацевта, 8 % - користувалися порадою друзів, 8 % - з власного досвіду та 8 % - за

рекомендації користувачів мережі Internet, або реклами по телебаченню (рис. 12).



Рис. 12. Купівля жарознижуючого препарату за рекомендаціями.

На запитання анкети «Чи завжди Ви перечитуєте інструкцію до застосування жарознижуючого препарату?» 72 % респондентів відповіли, що обов'язково, а інші 28 % - не перечитують інструкцію щодо застосування ЛЗ (рис. 13).

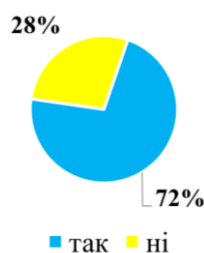


Рис. 13. Перегляд інструкції до застосування препарату для лікування підвищеної температури тіла.

84 % респондентів відзначили, завжди консультуються з фармацевтом щодо способу застосування ЛЗ та дозування, 10 % - інколи, коли самі запитують у

фармацевта та 6 % - не отримували консультацій фармацевта щодо застосування ЛЗ (рис. 14).

Єдиним побічним ефектом при терапії підвищеної температури у дітей жарознижуючими препаратами було підвищене потовиділення (18 %), більшість респондентів (82 %) відзначили, що ніяких побічних ефектів при застосуванні жарознижуючих не спостерігалось. Всі представники дитини відзначили, що в дитини не було підвищення температури тіла більше 40°C.

Більшість представників дітей (56 %), зазначили, що дитина п'є звичну кількість рідини під час прийому жарознижуючих препаратів, 30 % зазначили, що дитина випиває більшу кількість рідини і 14 % були не впевненими (рис. 15).

Абсолютна більшість представників дітей (96 %) відмітили, що у дітей не були холодні кінцівки під час лихоманки, однак 4 % все таки зазначили даний небезпечний стан (рис. 16).

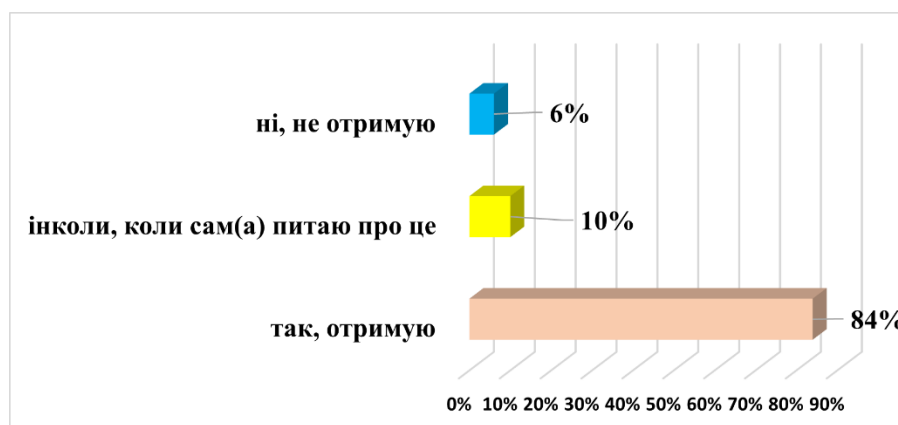


Рис. 14. Консультації фармацевта щодо раціональних умов застосування лікарських препаратів для лікування лихоманки у дітей.

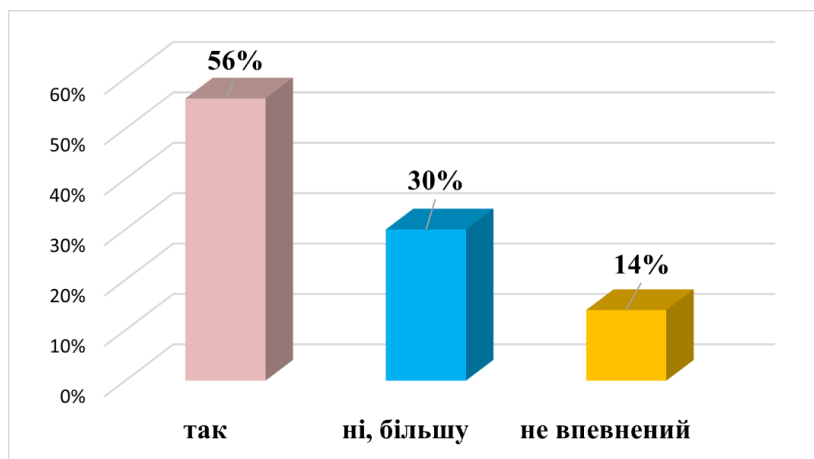


Рис.15. Кількість випитої рідини дитиною під час лихоманки.

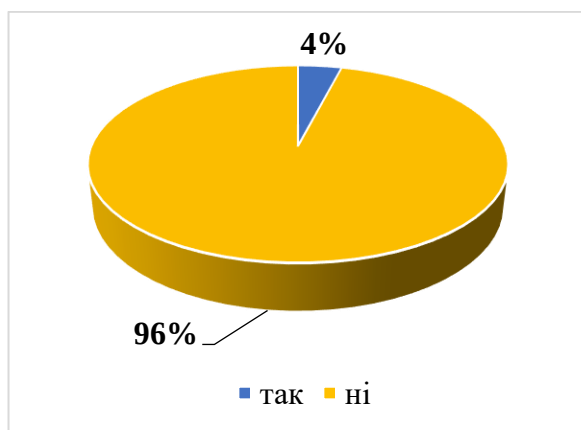


Рис. 16. Наявність холодних кінцівок під час лихоманки.

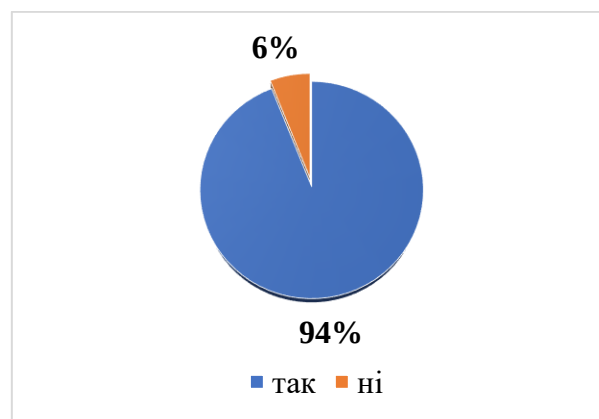


Рис. 17. Наявність больового синдрому або млявості під час лихоманки.

Під час опитування всі респонденти зазначили, що у дітей судом під час лихоманки не спостерігалось і під час прийому жарознижуючих препаратів у дітей не було жодних алергічних реакцій. Абсолютна більшість респондентів (94 %) зазначили, що у дитини під час лихоманки спостерігався больовий синдром або млявість (рис. 17).

Із 15 опитаних фармацевтичних працівників 20 % мали середню професійну освіту, 33 % -

незакінчену вищу фармацевтичну освіту і 47 % мали вищу фармацевтичну освіту (рис. 18).

Серед опитаних більшість фармацевтів по 33% мали стаж роботи 1-3 роки та 3-5 років, 14 % мали стаж роботи менше року і 20 % - стаж більше 10 років (рис. 19).

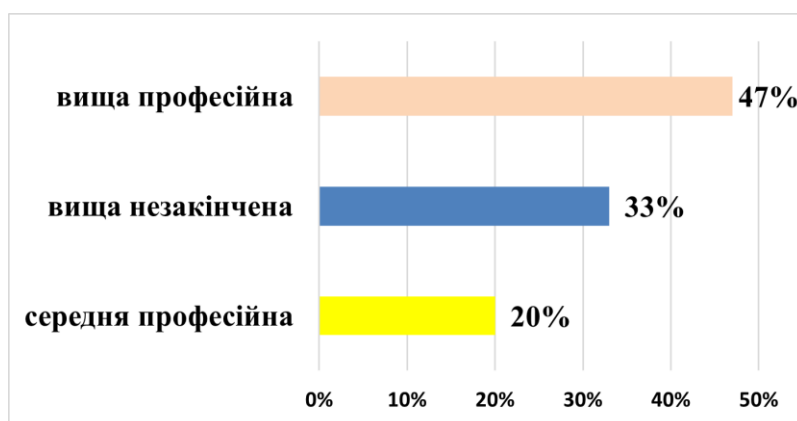


Рис. 18. Освіта фармацевтичних працівників аптек.

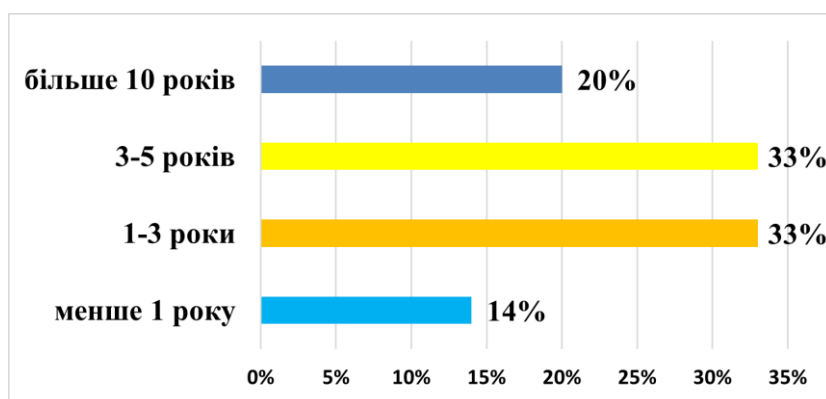


Рис. 19. Стаж роботи працівників аптек.

53 % фармацевтів відзначили, що протягом їх робочої зміни в аптеці до них за придбанням жарознижуючого ЛЗ для лікування підвищеної температури у дитини звертаються 1 раз, до 27 % респондентів за жарознижуючим препаратом звертаються 2-3 рази за

зміну і 20 % працівників аптеки відзначили, що до них звертаються до 5 разів за зміну щодо придбання жарознижуючого ЛЗ для лікування підвищеної температури у дитини (рис. 20).

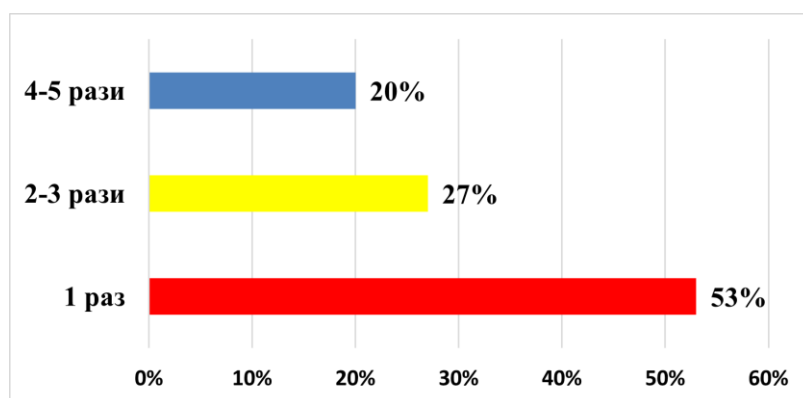


Рис. 20. Частота звертання за придбанням жарознижувального засобу.

Фармацевт в аптеці рекомендує жарознижуючий препарат для лікування лихоманки у дітей після збору анамнезу захворювання та виключення «загрозливих симптомів», які потребують консультації лікаря-педіатра (80 % респондентів), 20 % фармацевтів зазначили, що не завжди це роблять (рис. 21).

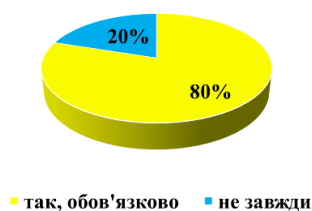


Рис. 21. Виключення загрозливих симптомів.

Для лікування лихоманки у дітей фармацевти в аптеці надавали перевагу діючій речовині ібупрофен (53 %), діючій речовині парацетамол – 27 %, а діючій речовині мефенамінова кислота – 20 % (рис. 22). 73 % фармацевтичних працівників аптек при відпуску жарознижуючих ЛЗ для дітей обов'язково консультували покупців щодо способу застосування, шляху

прийому та тривалості прийому, 20 % - іноді надають консультації, коли є вільний час, а 7 % не проводять фармацевтичну опіку при відпуску жарознижуючих ЛЗ, оскільки вважають, що необхідна інформація представлена в інструкції до ЛЗ (рис. 23).

Серед опитаних фармацевтичних працівників 53 % пропонують представникам дитини звернутися до лікаря для подальших порад щодо лікування підвищеної температури у дитини молодшого віку, 33 % не вважають за потрібне давати рекомендації і 14 % відповіли, що інколи пропонують звернутися до лікаря (рис. 24).

66 % фармацевтичних працівників рекомендують разом із застосуванням жарознижуючих засобів прийом вітамінів або імуностимуляторів, 20 % працівників аптеки не рекомендують і 14 % інколи рекомендують прийом вітамінів або імуностимуляторів разом із жарознижуючими (рис. 25).

47 % фармацевтичних працівників зазначили, що представники дитини надають перевагу сиропам, 33 % - супозиторіям, 20 % - таблеткам (рис. 26).

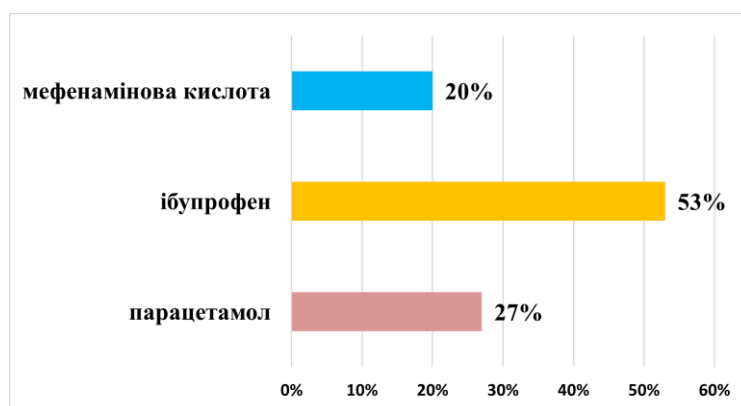


Рис. 22. Вибір діючої речовини жарознижуючого препарату.

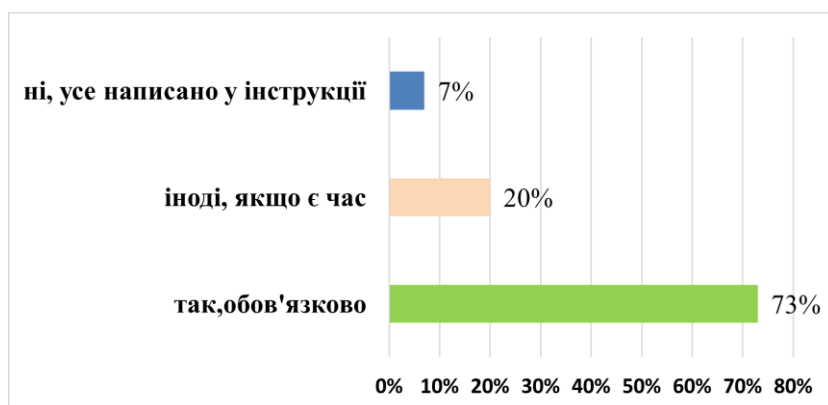


Рис. 23. Проведення фармацевтичної опіки при відпуску з аптеки жарознижуючих препаратів для лікування підвищеної температури тіла у дітей.

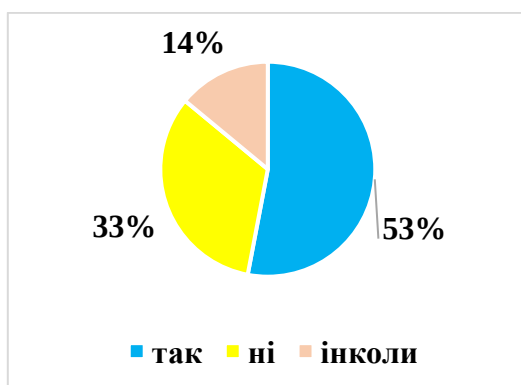


Рис. 24. Рекомендації щодо звернення до лікаря.

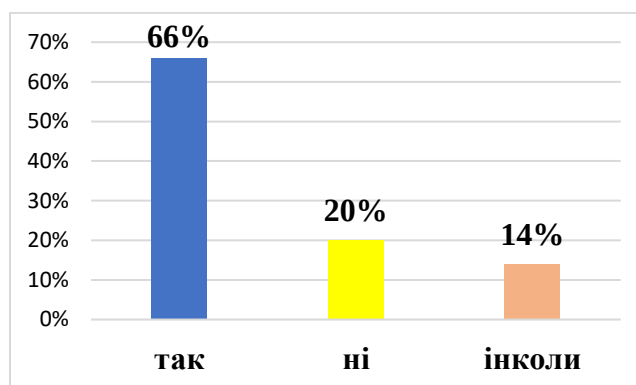


Рис. 25. Рекомендації щодо прийому вітамінів або імуностимуляторів.

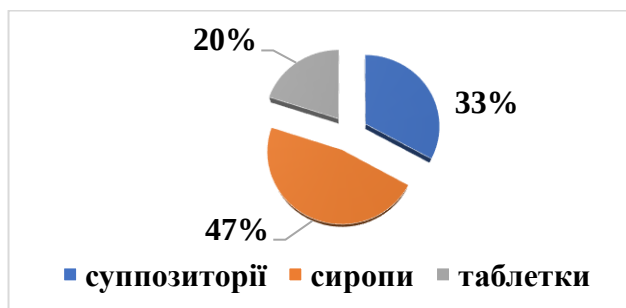


Рис. 26. Перевага лікарської форми.

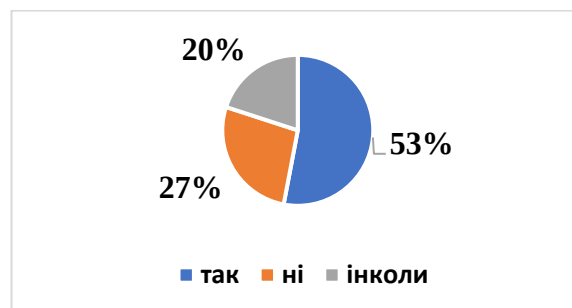


Рис. 27. Повідомлення про час настання ефекту.

Більшість фармацевтичних працівників (53 % опитаних) повідомляють про час настання ефекту в

залежності від лікарської форми, 27 % не повідомляють і 20 % інколи повідомляють (рис. 27).

Обговорення результатів. Протягом зимових місяців пацієнти звертаються за порадою щодо використання різних безрецептурних препаратів, які продаються для полегшення легких та помірних симптомів, пов'язаних із вірусами, такими як застуда, COVID-19, грип та респіраторно-синцитіальний вірус, щодо яких активності особливо зросла серед дітей. Жарознижуючі засоби зазвичай використовуються для зниження температури та пов'язаного з нею дискомфорту [17].

Фармацевти займають ключову позицію, щоб консультувати пацієнтів щодо безпечного використання безрецептурних жарознижуючих засобів та визначати можливі взаємодії між ліками та протипоказання у пацієнтів із захворюваннями та/або тих, хто приймає ліки, що відпускаються за рецептом. Фармацевти також можуть визначити, чи є доречним самолікування, і заохочувати пацієнтів звернутися до лікаря, якщо це виправдано.

Загалом більшість лихоманок не становлять загрози для життя та проходять самостійно, але можуть супроводжуватися сильним дискомфортом та вказувати на основний процес, наприклад на гострий респіраторний вірус. Виникнення лихоманки часто є приводом для занепокоєння багатьох пацієнтів, особливо батьків та опікунів дітей віком до 5 років. Фармацевти можуть допомогти, надаючи рекомендації щодо найкращих заходів для контролю та лікування лихоманки, включаючи надання вказівок щодо правильного використання безрецептурних жарознижуючих засобів. Поширеними помилками при лікуванні, які часто пов'язують із застосуванням безрецептурних анальгетиків/ жарознижуючих, є передозування, терапевтичне дублювання та неправильне дозування, особливо у дітей, через математичні прорахунки у дозуванні на основі ваги [10].

Під час консультування фармацевти повинні переконатися, що пацієнти та особи, які за ними доглядають, розуміють відповідне дозування, застосування та можливі побічні ефекти вибраних продуктів [19].

У дітей молодшого віку лихоманка протікає по-різному. Розрізняють «білу» і «рожеву» лихоманку. Коли в дитини відносно нормальне самопочуття при гіпертермії та тепловіддача відповідає теплопродукції, шкірні прояви дитини рожевого кольору чи помітно гіперемоване забарвлення, шкіра залишається вологою та теплою на дотик («рожева» лихоманка). Відсутність пітливості у дитини з рожевими шкірними покривами та лихоманкою має насторожувати у плані підозри на виражене зневоднення через діарею, блювоту та тахіпноє.

У разі «білої» лихоманки при підвищеній теплопродукції тепловіддача змінена бо присутнє порушення периферичного кровообігу, перебіг такої лихоманки прогностично несприятливий. Провідною патогенетичною ланкою "білої" лихоманки є надмірна гіперкатехоламінемія, що призводить до появи клінічних ознак централізації кровообігу. Клінічно при цьому відзначаються виражений озноб, блідість шкірних покривів, акроціаноз, холодні стопи та долоні, тахікардія, підвищення систолічного артеріального тиску, збільшення різниці між пахвовою та ректальною температурою (до 1°C та вище). Даний стан є загрозливим і потребує особливої уваги. Швидкість

зниження температури повинна становити 1-1,5 °C за 30-60 хв. Тривалість застосування жарознижувальних – не більше 3 діб, анальгетиків – до 5 діб.

За даними інформаційного пошуку, здійсненого в середовищі Державного реєстру ЛЗ [12], визначено, що станом на листопад 2023 року в Україні зареєстровано 132 торгових найменувань готових ЛЗ, з яких найбільша кількість (83 найменування) належить за кодом M01 «Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби» M01AE01 «Ібупрофен», 9 найменувань за кодом M01G01 «Кислота мефенамінова», 40 найменувань за кодом N02 «Анальгетики» N02BE01 «Парацетамол» згідно АТС-класифікації. За даними було проаналізовано: склад, лікарську форму, виробника, можливість застосування у дітей, схема застосування, особливості застосування тощо [19, 20].

Висновки. Проведений клініко-фармацевтичний аналіз показав, що до лікування лихоманки у дітей необхідно підходити дуже уважно, тому що асортимент безрецептурних ЛЗ в Україні є великим, присутня синонімічність назв ЛЗ окремих фірм, які вміщують різний склад активних субстанцій різної концентрації, що показані до застосування в окремих групах хворих. Зважаючи, що велика кількість ЛЗ є безрецептурними, вагомим аспектом є відповідальне ставлення фармацевтичного працівника до інформування та застереження покупця аптечного закладу, а також з боку пацієнта – відповідальне самолікування.

Ефективність жарознижувальної терапії буде вищою при спільній роботі педіатра з батьками дитини щодо підвищення медичної грамотності. З етико-деонтологічних позицій лише тісний контакт педіатра та батьків пацієнтів дозволить ефективно усунути гарячковий синдром і попереджати небезпечні і часом фатальні його наслідки.

References.

1. Kanabar D. A practical approach to the treatment of low-risk childhood fever. *Drugs R D*. 2014. 14 (2): 45-55. <https://health-ua.com/article/25685-praktichnij-pdhd-do-lkuvannya-lihomanki-nizkogo-riziku-v-dtej>
2. *Pediatrica: u 3-kh t. T. 1: pidruchnyk dlia stud. vyshchikh med. navch. zakladiv IV rivnia akred.* [Artemenko YeO, Babadzhanian OM, Belousova OYu ta in.; za red. Katilova OV, Varzaria AV, Valiulisa A, Dmytriieva DV]. Vinnytsia: Nova Knyha, 2022, 656 s.
3. Barutcu A, Barutcu S. Evaluation of knowledge, attitudes and practices of parents presenting to a hospital emergency department with a complaint of fever in a child. *Signa Vitae* 2020; 16:123. doi:10.22514/sv.2020.16.0016
4. de Bont EG, Francis NA, Dinant G-J, et al. Parents' knowledge, attitudes, and practice in childhood fever: an Internet-based survey. *Br J Gen Pract* 2014; 64:e10-16. doi: 10.3399/bjgp14X676401
5. Wong T, Stang AS, Ganshorn H, et al. Cochrane in context: combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Evid Based Child Health* 2014;9:730-2.doi:10.1002/ebch.1979
6. *Klinichna farmakologhiia: pidruchnyk.* OIa Babak, OM Bilovol, NP Bezuhla; za red. OIa Babaka, OM Bilovola, IS Chekmana. - 2-he vyd., pererob. ta dop. - Kyiv: Medysyna, 2010. 776 s.

7. Hamideh Kerdar S, Himbert C, Martin DD, et al. Cross-Sectional study of parental knowledge, behaviour and anxiety in management of paediatric fever among German parents. *BMJ Open* 2021; 11:e054742
8. Rx index – dovidnyk ekvivalentnosti likarskykh zasobiv. Spetsializovane medychne vydannia dlia fakhivtsiv. za red. I.A. Zupantsia, V.P. Chernykha 3-tie vyd. dop. ta pererob. Kyiv: Farmatsevt Praktyk, 2019. 832 s.
9. Rx index - dovidnyk ekvivalentnosti likarskykh zasobiv. - Kyiv: Farmatsevt Praktyk, 2020.
10. Farmatsevychna opika: praktychnyi posibnyk. IA Zupanets, VP Chernykh, SB Popov, VV Propisnova toshcho; za red. I Zupantsia ta V Chernykha. 3-tie vyd., pererobl. i dop. Kyiv: Farmatsevt Praktyk, 2018. 224 s.
11. Bachove I, Chang C. Anakinra and related drugs targeting interleukin-1 in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Open Access Rheumatol.* 2014; 6: 15-25. doi: 10.2147/OARRR.S46017
12. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs]. <http://www.drlz.com.ua/>
13. Derzhavna sluzhba Ukrainy z likarskykh zasobiv. <http://dls.gov.ua>
14. Nakaz MOZ Ukrainy №848 vid 05.05.2023 r. «Pro zatverdzhennia Pereliku likarskykh zasobiv, dozvolenykh dlia zastosuvannia v Ukraini, yaki vidpuskaiutsia bez retseptiv z aptek ta yikh strukturnykh pidrozdiliv» [Elektronnyi resurs]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0854-23#Text>.
15. Nakaz MOZ Ukrainy №898 vid 27.12.2006 (zi zmin. i dop., vnesenymy nakazamy MOZ Ukrainy №778 vid 14.09.2010 r., №568 vid 06.09.2011 r., №1005 vid 29.12.2011 r., № 1197 vid 09.11.2016 r., № 996 vid 26.09.2016 r.) «Pro zatverdzhennia Poriadku zdiisnennia nahliadu za pobichnymy reaktsihamy likarskykh zasobiv, dozvolenykh do medychnoho zastosuvannia» [Elektronnyi resurs]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0073-07>.
16. Nakaz MOZ Ukrainy vid 18.07.2023 r. № 1295 «Pro zatverdzhennia Pereliku likarskykh zasobiv, zaboronenykh do reklamuvannia, yaki vidpuskaiutsia bez retseptu». <https://www.apteka.ua/article/672799>
17. Nakaz MOZ Ukrainy №455 vid 30.05.2013 «Pro nastanovu VOOZ ta MFF «Nalezha aptechna praktyka: Standarty yakosti aptechnykh posluh» [Elektronnyi resurs]. <https://www.dec.gov.ua/mtd/normativni-dokument>.
18. Farmatsevychna opika: praktychnyi posibnyk. I Zupanets, V Chernykh, S Popov ta in.; za red I Zupantsia, V Chernykha. Kyiv: Farmatsevt Praktyk, 2016. 208 s.
19. Derzhavnyi formuliar likarskykh zasobiv [Elektronnyi resurs]. M-vo okhorony zdorovia Ukrainy, Tsentr. formuliar. komitet, Derzh. ekspert. tsentr. Kyiv, 2022. Vyp. 14. Rezhym dostupu: <https://dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>.
20. Kompendium 2021 likarski preparaty. za red. VM Kovalenko. Kyiv: MORION, 2021. 2560 s.

UDC 615.212.4+613.95

**ANALYSIS OF THE USE OF NON-RECEPTION
ANTI-FEVER MEDICINES IN CHILDREN**

G.Yu. Starchenko, O.A. Struk, T.I. Kolyazhin

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Pharmaceutical Management, Drug
Technology and Pharmacognosy,
Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-7125-0838,
e-mail: gavrangalya@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-4677-6894,
e-mail: sanichka5@gmail.com,
ORCID ID: 0000-0002-8762-1648,
e-mail: taraskolyadjin@gmail.com*

Abstract. The aim of the work was to analyze the use of over-the-counter antipyretic drugs in young children.

Methods and materials. Marketing, analytical, comparative analysis and generalization of information were chosen as research methods.

The study of the analysis of the needs of fever patients in the improvement of pharmaceutical care was conducted based on three pharmacies of the Podorozhnyk pharmacy chain, which were in the city of Ivano-Frankivsk. We conducted sociological research using questionnaires.

The survey was conducted from October 1 to 31, 2023. To ensure representativeness, according to the calculations, 50 respondents (visitors of pharmacies) were involved in the survey, who approached the pharmacy employee with the aim of purchasing an antipyretic drug for a younger child.

The results of the analysis were processed using computer programs.

The results. As of November 2023, the market of Ukraine is dominated by Ukrainian-made medical devices (66.7%). Among the dosage forms, tablets prevail - a total of 41 names and capsules (36 names), the least oral solutions and solutions for injections - 1 name each. Taking into account that the greater number of drugs refers to over-the-counter drugs, an important aspect of responsible self-medication by the patient and pharmaceutical care by the pharmacist is the clinical and pharmaceutical characteristics of the medicinal product in view of the API or its combination, its dose, dosage form, possibility and features application in separate groups of patients, in particular children, was the study and analysis of instructions for the medical use of drugs regarding the possibility of taking these drugs in children.

According to the analysis of the instructions for pharmaceuticals, it was found that 28% of drugs are allowed for use in children from birth to 1 year, from 1 year - 2.29%, from 3 years - 0.7%, from 5 years - 6.8%, from 6 years - 35.6%, from 10 years - 0.7%, from 12 years - 12.9%, more than 7 kg - 4.6%, more than 20 kg - 3.1%, more than 33 kg - 3.79%, as prescribed by a doctor taking into account the benefits/risks - 1.5%. To ensure representativeness, according to the calculations, 50 visitors to the pharmacy (representatives of the child) who came to the pharmacy to purchase an antipyretic drug for the treatment of a child's fever were involved in the survey.

Conclusions. The conducted clinical and pharmaceutical analysis showed that the treatment of hyperthermia in children must be approached very carefully, because the assortment of over-the-counter drugs in Ukraine is large, there is a synonymy of the names of drugs of individual companies, which contain different compositions of active substances of different concentrations, which are indicated for use in individual groups of patients. Considering that many pharmaceuticals are over the counter, an important aspect is the responsible attitude of the pharmaceutical worker to inform and warn the buyer of the pharmacy, as well as responsible self-medication on the part of the patient.

The effectiveness of antipyretic therapy will be higher when the pediatrician works together with the child's parents to improve medical literacy. From an ethical and deontological point of view, only close contact between the pediatrician and the patients' parents will allow to effectively eliminate febrile syndrome and prevent its dangerous and sometimes fatal consequences.

Keywords: fever, hyperthermia, drugs, antipyretics, over-the-counter drugs, children, acetaminophen, ibuprofen, mefenamic acid, questionnaires, marketing research.

Стаття надійшла в редакцію 11.07.2024 р.

Стаття прийнята до друку 19.11.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.94
УДК 616.314-085+616.314-007+616.314.163

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ПРЯМОЇ ТА НЕПРЯМОЇ РЕСТАВРАЦІЇ У ЧАСІ ПРИ ЛІКУВАННІ ДЕФЕКТІВ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ ПІСЛЯ ЕНДОДОНТИЧНОГО ВТРУЧАННЯ

В.В. Федорюк, М.М. Рожко

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра стоматології ПО,

м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0009-0005-7285-7438, e-mail: fedoriukvolodymyr@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6876-2533, e-mail: mrozhko@ifnmu.edu.ua

Резюме. Мета. Встановити динаміку змін дефектів твердих тканин зубів після ендодонтичного втручання у пацієнтів, пролікованих шляхом прямої та непрямой реставрації зі збереженим та незбереженим ферулом зуба.

Клінічне обстеження проведено у 110 пацієнтів із дефектами твердих тканин після ендодонтичного втручання.

Нами проведено обстеження 110 пацієнтів (n=110), де пряма реставрація була проведена (n=48 (43,64 %)) особам та непрямая реставрація (n=62 (56,36 %*)) особам. Також досліджували збереження ферула зуба після ендодонтичного втручання, який збережений у (n=53 (48,18 %)) та відсутній у (n=57 (51,82 %)) пацієнтів.

При збереженому ферулі зуба. Зуби уражені каріозним процесом (n=24 (50,00 %)), демінералізовані (n=10 (20,83 %)), щільні (n=14 (29,17 %)). Кореневі канали зуба запломбовані: смолами (n=33 (68,75 %)), резорцин-формаліновою пастою (n=14 (29,17 %)), цинк-евгенольною пастою (n=1 (2,08 %)). Наявність приясенного руйнування зуба: приясенний край зруйнований на рівні епітеліального прикріплення (n=23 (47,92 %)), приясенний край на 3мм над рівнем епітеліального прикріплення (n=3 (6,25%)), приясенний край на 2мм над рівнем епітеліального прикріплення (n=16 (33,33%)), приясенний край на 1мм над рівнем епітеліального прикріплення (n=6 (12,50%)).

При відсутності ферула зуба. Зуби уражені каріозним процесом (n=46 (74,19%*)), демінералізовані (n=4 (6,45%*)), щільні (n=12 (19,35%)). Кореневі канали зуба запломбовані: смолами (n=28 (45,16%*)), резорцин-формаліновою пастою (n=28 (45,16%*)), цинк-евгенольною пастою (n=6 (9,68%*)). Наявність приясенного руйнування зуба: приясенний край зруйнований на рівні епітеліального прикріплення (n=29 (46,77%)), приясенний край на 3мм над рівнем епітеліального прикріплення (n=5 (8,06%)), приясенний край на 2мм над рівнем епітеліального прикріплення (n=12 (19,35%*)), приясенний край на 1мм над рівнем епітеліального прикріплення (n=16 (25,81%)). Примітка: * означає достовірну різницю між частками ознаки у вибірках. (p<0.05).

Ключові слова: методи лікування, дефект твердих тканин зубів, реставрація, ендодонтичне втручання, ферул зуба.

Вступ. Відновлення зубів після ендодонтичного втручання є важливою складовою лікування, метою якого є відновлення функції зуба, досягнення естетичного результату та збереження залишкових твердих тканин від руйнування.

Зуби після ендодонтичного втручання мають кардинально інші властивості в порівнянні з інтактними зубами. До таких змін приводять: об'ємне руйнування твердих тканин зуба, карієс, некаріозні процеси, втрата твердих тканин під час препарування для доступу до ендодонтичного лікування [1-3].

Після ендодонтичного втручання вибір методу стоматологічного лікування потребує дотримання таких факторів як:

- Запобігання проникнення інфекції в кореневі канали.
- Відновлення зубних контактів.
- Відновлення жувальної функції.
- Захист від подальшого каріозного та некаріозного руйнування.
- Відновлення естетичного вигляду [4-6].

Продовжуючи тему про сучасний підхід до реставрації зубів після ендодонтичного втручання

приходимо до висновку, що це дуже важлива, але суперечлива тема. Провівши аналіз літератури, як минулих так і сучасних досліджень треба розуміти, що ендодонтичні та реставраційні втручання часто розглядаються як окремі одиниці, а не разом. Перевага одного виду реставраційних методів лікування над іншими вивчена недостатньо. Дедалі популярнішими стають цифрові методи лікування та діагностики дефектів твердих тканин після ендодонтичного втручання [7-9].

Використання скловолоконних штифтів в поєднанні з композитними матеріалами, а також литі металеві кукові вкладки були і є найпоширенішими для клініцистів щодо реставрації дефектів твердих тканин після ендодонтичного втручання. Суперечливим вибором є те, що використання скловолоконних штифтів пов'язано з вищим ризиком розфіксування, також перенавантаження скловолоконних штифтів призводять до їх переломів, а металеві кукові вкладки пов'язані з вищим ризиком перелому кореня. Їх виготовлення потребує лабораторних методів. Впровадження нових технологій, матеріалів та надання тому чи іншому виду реставрації потребує подальших досконалих наукових досліджень [10-11].

Мета дослідження. Метою даного дослідження є вивчення ускладнень від вибору сучасних методів лікування та вплив ферула під час лікування дефектів твердих тканин зубів після ендодонтичного втручання в Україні.

Матеріали і методи дослідження. На базі кафедри стоматології ННПО ІФНМУ нами було обстежено 110 пацієнтів, з дефектами твердих тканин зубів після ендодонтичного лікування, які мали скарги на ускладнене переживання їжі, естетичний дефект. Розподіл пацієнтів (гендерний): 35 чоловіків та 75 жінок (рис. 1).

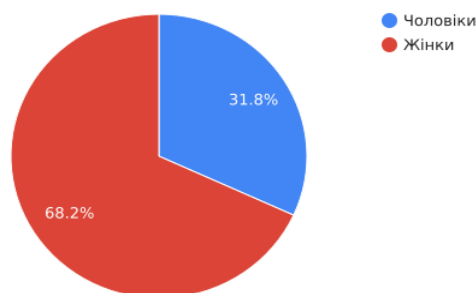


Рис. 1. Співвідношення чоловіків та жінок серед обстежених (в%).

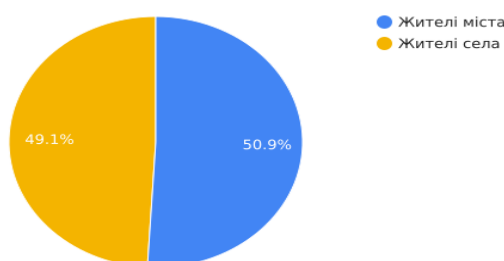


Рис. 2. Співвідношення пацієнтів які проживають у місті чи в селі (в %).

Співвідношення обстежених пацієнтів, які проживають у місті чи в селі: 56 жителі міста, 54 жителі сільських місцевостей (рис. 2.).

Створено спеціальну карту огляду для визначення основних скарг хворих. Діагноз захворювання ставили на основі результатів анамнезу, рентгенологічних та комп'ютерно-томографічних знімків та даних клінічного стоматологічного обстеження.

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою прикладних програм Microsoft Office Excel. Всі обчислення достовірності переформатовані у файлі xls. Microsoft Excel.

Представлена робота виконувалась в рамках науково-дослідної роботи кафедри стоматології ННПО ІФНМУ «Комплексне морфофункціональне дослідження та обґрунтування застосування сучасних технологій для лікування та профілактики стоматологічних захворювань» (№0121U09242)

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз карти огляду дозволив виявити ряд найчастіших методів лікування та стану твердих тканин після ендодонтичного лікування. Сформовано 2 клінічні групи (група I; II;) в залежності від вибору методу лікування (прямої та непрямої реставрації) (рис.3).

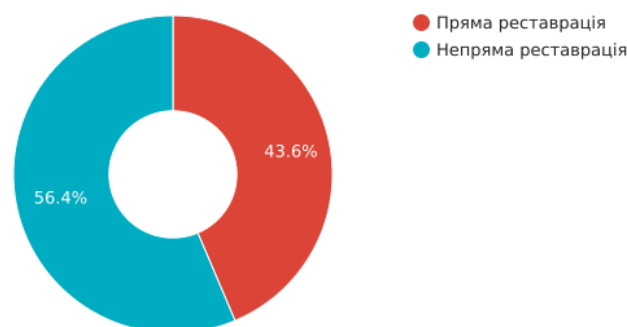


Рис. 3. Розподіл пацієнтів відповідно до проведеного методу лікування.

Наявність приясенного руйнування твердих тканин зубів та матеріали які використовувались при ендодонтичному лікуванні (табл. 1).

Таблиця 1

Приясеннео руйнування твердих тканин зубів та матеріали які використовувались при ендодонтичному лікуванні

Стан твердих тканин до препарування:	Прямая реставрація	Непряма реставрація
Щільні	29,17%	19,35%
Демінералізовані	20,83%	6,45%*
Уражені каріозним процесом	50,00%	74,19%*
Наявний ферул	52,08%	51,61%
Відсутній ферул	47,92%	48,39%
Наявність приясенного руйнування зуба:		
Приясенний край на 3мм і більше над рівнем епітеліального прикріплення	6,25%	8,06%
Приясенний край на 2мм і більше над рівнем епітеліального прикріплення	33,33%	19,35%*
Приясенний край на 1мм і більше над рівнем епітеліального прикріплення	12,50%	25,81%*
Приясенний край збережений на рівні епітеліального прикріплення	47,92%	46,77%
Кореневі канали запломбовані:		
Смолами	68,75%	45,16%*
Резорцин-формаліном	29,17%	45,16%*
Цинк-евгенольною пастою	2,08%	9,68%*

Примітка: * означає достовірну різницю між частками ознаки у вибірках. ($p < 0,05$)

Наявність приясенного руйнування та матеріали які використовувались при ендодонтичному лікуванні (табл. 1). Результати огляду показали високий рівень ураження твердих тканин зубів каріозним процесом, а також значним приясенним руйнуванням твердих тканин. У групі зі збереженим ферулом зуба. Зуби уражені каріозним процесом (n=24 (50,00 %)), демінералізовані (n=10 (20,83 %)), щільні (n=14 (29,17 %)). Кореневі канали зуба запломбовані: смолами (n=33 (68,75 %)), резорцин-формаліновою пастою (n=14 (29,17 %)), цинк-евгенольною пастою (n=1 (2,08 %)). Наявність приясенного руйнування зуба: приясенний край зруйнований на рівні епітеліального прикріплення (n=23 (47,92 %)), приясенний край на 3мм над рівнем епітеліального прикріплення (n=3 (6,25 %)), приясенний край на 2мм над рівнем епітеліального прикріплення (n=16 (33,33 %)), приясенний край на 1мм над рівнем епітеліального прикріплення (n=6 (12,50 %)).

У групі без збереженого ферула зуба. Зуби уражені каріозним процесом (n=46 (74,19 %*)), демінералізовані (n=4 (6,45 %*)), щільні (n=12 (19,35 %)). Кореневі канали зуба запломбовані: смолами (n=28 (45,16 %*)), резорцин-формаліновою пастою (n=28 (45,16 %*)), цинк-евгенольною пастою (n=6 (9,68 %*)). Наявність приясенного руйнування зуба: приясенний край зруйнований на рівні епітеліального прикріплення (n=29 (46,77 %)), приясенний край на 3мм над рівнем епітеліального прикріплення (n=5

(8,06 %)), приясенний край на 2мм над рівнем епітеліального прикріплення (n=12 (19,35 %*)), приясенний край на 1мм над рівнем епітеліального прикріплення (n=16 (25,81 %)).

При розрахунках збережений ферул зуба у (n=53 (48,18 %)) та відсутній у (n=57 (51,82 %)) пацієнтів (рис. 4.). враховувались такі показники: стан твердих тканин до препарування, методи реставрації твердих тканин зубів.

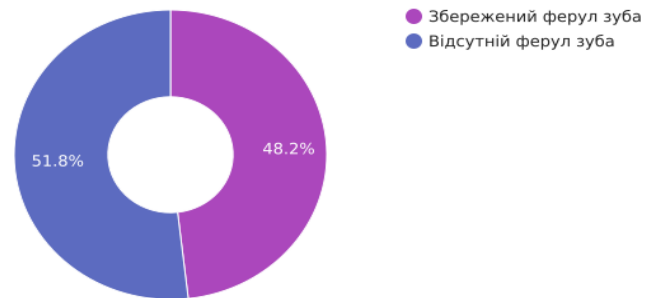


Рис. 4. Співвідношення збереження зубного ферула у пацієнтів (в%).

Наявність приясенного руйнування зуба, та матеріали які використовувались при ендодонтичному лікуванні (табл. 2).

Таблиця 2

Наявність приясенного руйнування зуба, та матеріали які використовувались при ендодонтичному лікуванні

Стан твердих тканин до препарування:	Збережений ферул зуба	Відсутній ферул зуба
Щільні	20,75%	26,32%
Демінералізовані	9,43%	15,79%
Уражені каріозним процесом	69,81%	57,89%
Кукса зуба відновлена:		
Скловолоконні системи	28,30%	22,81%
Скловолоконні системи+Пломба	18,87%	17,54%
Куксовою литою вкладкою	52,83%	59,65%
Наявність приясенного руйнування зуба:		
Приясенний край на 3мм і більше над рівнем епітеліального прикріплення	15,09%	0,00%*
Приясенний край на 2мм і більше над рівнем епітеліального прикріплення	41,51%	1,75%*
Приясенний край на 1мм і більше над рівнем епітеліального прикріплення	43,40%	15,79%*
Приясенний край збережений на рівні епітеліального прикріплення	0,00%	82,46%*
Кореневі канали запломбовані:		
Смолами	56,60%	54,39%
Резорцин-формаліном	35,85%	40,35%
Цинк-евгенольною пастою	7,55%	5,26%

Примітка: * означає достовірну різницю між частками ознаки у вибірках. (p<0.05).

У групі зі збереженим ферулом зуба. Зуби уражені каріозним процесом (n=37 (69,81 %)), демінералізовані (n=5 (9,43 %)), щільні (n=11 (20,75 %)). Кореневі канали зуба запломбовані: смолами (n=30 (56,60 %)), резорцин-формаліновою пастою (n=19 (35,85 %)), цинк-евгенольною пастою (n=4 (7,55 %)). Наявність приясенного руйнування зуба: приясенний край зруйнований на рівні епітеліального прикріплення (n=0 (0,00 %)), приясенний край на 3мм над рівнем епітеліального прикріплення (n=8 (1,75 %*)),

приясенний край на 2мм над рівнем епітеліального прикріплення (n=22 (41,51 %)), приясенний край на 1мм над рівнем епітеліального прикріплення (n=23 (43,40 %)).

У групі без збереженого ферула зуба. Зуби уражені каріозним процесом (n=33 (57,89 %)), демінералізовані (n=9 (15,79 %*)), щільні (n=15 (26,32 %)). Кореневі канали зуба запломбовані: смолами (n=31 (54,39 %)), резорцин-формаліновою пастою (n=23 (40,35 %)), цинк-евгенольною пастою (n=3 (5,26 %)).

Наявність приясненого руйнування зуба: прияснений край зруйнований на рівні епітеліального прикріплення ($n=47$ (82,46 %*)), прияснений край на 3мм над рівнем епітеліального прикріплення ($n=0$ (0,00 %)), прияснений край на 2мм над рівнем епітеліального прикріплення ($n=1$ (19,35 %*)), прияснений край на 1мм над рівнем епітеліального прикріплення ($n=9$ (15,79 %*)).

Висновки. Результати аналізу карт огляду пацієнтів показали, що стан твердих тканин зубів до препарування у більшості пацієнтів уражені каріозним процесом, що негативно впливає на можливість препарування зуба зі створенням ферула, який сприяє кращій механічній цілісності реставрації. Це можна пов'язати з тим, що пацієнти мають низьку проінформованість стосовно індивідуального догляду та гігієною ротової порожнини. Вибір прямої та непрямої реставрації повинні однаково розглядатись і використовуватись у лікуванні, щоб забезпечити пацієнтам найкращі результати.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є подальше вивчення ефективності вибору методів лікування дефектів твердих тканин зубів після ендодонтичного втручання, а також вплив ферула який сприяє кращій механічній цілісності реставрації.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References.

1. See ZW, Lee MS, Parolia A, Kanagasingam S, Gunjal S, Patel S. Effect of Dental Practicality Index training using an online video on decision-making and confidence level in treatment planning by dental undergraduates. *Restor Dent Endod.* 2024 Jan;49(1):e8. <https://doi.org/10.5395/rde.2024.49.e8>
2. Heyder, M.; Kranz, S.; Wehle, B.; Schulze-Späte, U.; Beck, J.; Hennig, C.-L.; Sigusch, B.W.; Reise, M. Suitability of Direct Resin Composites in Restoring Endodontically Treated Teeth (ETT). *Materials* 2024, 17, 3707. <https://doi.org/10.3390/ma17153707>
3. Fráter, M.; Sáry, T.; Vincze-Bandi, E.; Volom, A.; Braunitzer, G.; Szabó P., B.; Garoushi, S.; Forster, A. Fracture Behavior of Short Fiber-Reinforced Direct Restorations in Large MOD Cavities. *Polymers* 2021, 13, 2040. <https://doi.org/10.3390/polym13132040>
4. Albeshir EG, Alsahafi R, Albluwi R, et al. Low-shrinkage resin matrices in restorative dentistry-narrative review. *Materials.* 2022;15(8):2951. doi:10.3390/ma15082951
5. Fráter M, Sáry T, Molnár J, et al. Fatigue performance of endodontically treated premolars restored with direct and indirect cuspal coverage restorations utilizing fiber-reinforced cores. *Clin Oral Invest.* 2022;26(4):3501–3513. doi:10.1007/s00784-021-04319-3
6. Gamal W, Abdou A, Salem GA. Fracture resistance and flexural strength of endodontically treated teeth restored by different short fiber resin composites: a pre-clinical study. *Bull Natl Res Cent.* 2022;46(1):276. doi:10.1186/s42269-022-00964-0
7. Mangoush E, Garoushi S, Lassila L, Vallittu PK, Säilynoja E. Effect of fiber reinforcement type on the performance of large posterior restorations: a review of in vitro studies. *Polymers.* 2021;13(21):3682. doi:10.3390/polym13213682
8. Mannocci F, Bitter K, Sauro S, Ferrari P, Austin R, Bhuva B. Present status and future directions: The restoration of root filled teeth. *Int Endod J.* 2022 Oct;55 Suppl 4(Suppl 4):1059-1084. doi: 10.1111/iej.13796. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35808836; PMCID: PMC9796050.
9. AlSaleh E, Dutta A, Dummer PMH, Farnell DJJ, Viana ME. Influence of remaining axial walls on of root filled teeth restored with a single crown and adhesively bonded fibre post: A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2021 Nov;114:103813. doi: 10.1016/j.jdent.2021.103813. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34530058.
10. Luo B, Sun X, He L, Zhao L, Liu X, Jiang Q. Impact of different axial wall designs on the fracture strength and stress distribution of ceramic restorations in mandibular first molar. *BMC Oral Health.* 2022 Dec 1;22(1):549. doi: 10.1186/s12903-022-02577-5. PMID: 36456942; PMCID: PMC9714140.
11. Caussin E, Izart M, Ceinos R, Attal JP, Beres F, François P. Advanced Material Strategy for Restoring Damaged Endodontically Treated Teeth: A Comprehensive Review. *Materials (Basel).* 2024 Jul 28;17(15):3736. doi: 10.3390/ma17153736. PMID: 39124400; PMCID: PMC11313123.

UDC 616.314-085+616.314-007+616.314.163

STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF DIRECT AND INDIRECT RESTORATION OVER TIME IN THE TREATMENT OF DEFECTS OF HARD DENTAL TISSUES AFTER ENDODONTIC INTERVENTION

V.V. Fedoriuk, M.M. Rozhko

Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Dentistry of Postgraduate Education,
Ivano-Frankivsk, Ukraine.
ORCID ID: 0009-0005-7285-7438,
e-mail: fedoriukvolodymyr@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-6876-2533,
e-mail: mrozhko@ifnmu.edu.ua

Abstract. To determine the dynamics of changes in the defects of the hard tissues of the teeth after endodontic intervention in patients treated by direct and indirect restoration with preserved and non-preserved ferrule of the tooth.

Clinical examination was carried out in 110 patients with hard tissue defects after endodontic intervention.

We examined 110 patients ($n=110$), where direct restoration was carried out ($n=48$ (43.64 %)) persons and indirect restoration ($n=62$ (56.36 %*)) persons.

The preservation of the tooth ferrule after endodontic intervention was also studied, which was preserved in ($n=53$ (48.18 %)) and absent in ($n=57$ (51.82 %)) patients. When the ferrule of the tooth is preserved. Teeth affected by the carious process ($n=24$ (50.00 %)), demineralized ($n=10$ (20.83 %)), dense ($n=14$ (29.17 %)). The root canals of the tooth were sealed with: resins ($n=33$

(68.75 %)), resorcinol-formalin paste (n=14 (29.17 %)), zinc-eugenol paste (n=1 (2.08 %)). Presence of periodontal destruction of the tooth: periodontal margin destroyed at the level of epithelial attachment (n=23 (47.92 %)), periodontal margin 3mm above the level of epithelial attachment (n=3 (6.25 %)), periodontal margin 2mm above the level of epithelial attachment (n=16 (33.33 %)), periorbital edge 1 mm above the level of epithelial attachment (n=6 (12.50 %)). In the absence of a tooth ferrule. Teeth affected by the carious process (n=46 (74.19 %)*), demineralized (n=4 (6.45 %)*), dense (n=12 (19.35 %)). Root canals of the tooth were sealed with: resins (n=28 (45.16 %)*), resorcinol-formalin paste (n=28 (45.16 %)*), zinc-eugenol paste (n=6 (9.68 %)*). Presence of periodontal destruction of the tooth: periodontal margin destroyed at the level of epithelial attachment (n=29 (46.77 %)), periodontal margin 3 mm above the level of epithelial attachment (n=5 (8.06 %)), periodontal margin 2 mm above the level of epithelial attachment (n=12 (19.35 %)*), periorbital edge 1 mm above the level of epithelial attachment (n=16 (25.81 %)). Note: * means a reliable difference between the proportions of the trait in the samples. ($p^* < 0.05$).

Research rationale. The purpose of this study is to study the complications from the choice of modern treatment methods and the effect of the ferrule during the

treatment of defects of hard dental tissues after endodontic intervention in Ukraine.

Materials and methods. We examined 110 patients with defects in the hard tissues of the teeth after endodontic treatment, who had complaints of difficulty chewing food, aesthetic defects.

Results, Discussion. The analysis of the survey map revealed a number of the most frequent treatment methods and the state of hard tissues after endodontic treatment. 2 clinical groups were formed (group I; II;) depending on the choice of treatment method (direct and indirect restoration).

The results of the examination showed a high level of damage to the hard tissues of the teeth by the carious process, as well as significant periodontal destruction of the hard tissues.

Conclusions. The results of the analysis of patient examination charts showed that the condition of the hard tissues of the teeth before preparation in most patients was affected by the carious process, which negatively affects the possibility of preparing the tooth with the creation of a ferrule, which contributes to better mechanical integrity of the restoration. This can be related to the fact that patients have low awareness of individual care and oral hygiene.

Keywords: Methods of treatment, defect of hard teeth, restoration, endodontic intervention, tooth ferrule.

Стаття надійшла в редакцію 11.09.2024 р.
Стаття прийнята до друку 28.11.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.99
UDC 616-036.87+616-007.43

REHABILITATION OF WOMEN AFTER CAESAREAN SECTION AND PREVENTION OF MUSCLE DIASTASIS IN WOMEN RECENTLY CONFINED

I.K. Churpiy¹, M.H. Aravitska³, Yu.S. Kuravska¹, L.A. Pylypiv⁴, M.V. Zelinska¹, M.I. Hutsol¹,
M.A. Pachkiv²

¹ Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Physical Therapy and Occupational Therapy, Ivano-Frankivsk, Ukraine

² Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Medical Informatics, Medical and Biological Physics, Ivano-Frankivsk, Ukraine

³ Vasyl Stefanyk Precarpathian National University, Department of Physical Therapy, Occupational Therapy, Ivano-Frankivsk, Ukraine

⁴ KNP "Lysetsk Hospital" of the Lysetsk Settlement Council, Ivano-Frankivsk, Ukraine

ORCID ID: 0000-0003-1735-9418, e-mail: ch.igor.if@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-2000-823X, e-mail: aravmed@i.ua

ORCID ID: 0000-0002-1338-0757, e-mail: zxcvbnm2580@ukr.net

ORCID ID: 0009-0000-2523-8670, e-mail: lesyapylypiv1979@gmail.com

ORCID ID: 0009-0008-8623-4743, e-mail: mzelinska@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0003-7033-3070, e-mail: mgutsol@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-4040-3934, e-mail: mshufnarovich@ifnmu.edu.ua

Abstract. The article presents the results of the developed rehabilitation program for women after cesarean section, which was characterized by the presence of complaints related to physical limitations of movements due to weakness, pain, suppression of the psycho-emotional state, signs of weakness of the muscles of the pelvic floor and the muscles of the anterior abdominal wall and their diastasis.

Depression of the psycho-emotional state of women of all groups was assessed according to the results of the Edinburgh questionnaire Postnatal Depression Scale. The results of the questionnaire indicated the risk of postpartum depression. Deterioration of the quality of life after childbirth, determined by the SF-36 questionnaire, characterized her condition as low; women who underwent cesarean section, according to the Physical scales health, Role - Physical, General Health, Vitality showed a worse result than those who underwent vaginal birth. In the late postpartum period were observed signs dorsopathies, which are in the majority women were determined still in period pregnancy.

Deterioration of the physical condition of women in the postpartum period is determined by Functional parameters Movement Screen, which demonstrate physical capabilities from the standpoint of their practical application in movements close to everyday activities. The condition of women everyone groups was characterized decrease physical performance (according to PWC₁₇₀ and maximum consumption oxygen).

The presented program of physical therapy for women after cesarean section, taking into account the presence of physical and psycho-emotional disorders, developed on the basis of the results of determining the psycho-emotional state of women, their quality of life, assessment of physical condition and physical capacity, the presence of signs of dorsopathy and pelvic floor muscle dysfunction, has a comprehensive nature and includes the following elements, which are justified from the standpoint of physiological postpartum recovery and the features of the lifestyle of women in the late postpartum period: therapeutic exercises of various orientations, functional training, massage, orthosis of the abdominal cavity, kinesiological taping, teaching women complexes of therapeutic exercises. The complex nature of the developed physical therapy program is that it provides an impact on women's health from the standpoint of changes in all domains of the ICF - acceleration of the recovery of the physiological postpartum period at the "Structure and Function" level, improvement in the performance of activities taking into account the presence of a postoperative scar and changes caused by pregnancy ("Activity"), improving the quality of life of women and their health from the standpoint of motherhood (child care) and the need to perform activities of daily life and professional activity.

Keywords: diastasis of rectus abdominis muscles, cesarean section, rehabilitation interventions, postpartum period, physical therapy, rehabilitation.

Introduction. Pregnancy, childbirth and the postpartum period are difficult and responsible periods in the life of every woman.

The period when a mother's body goes into a recovery phase after giving birth is known as the postnatal or postpartum period.

Recovery begins after the birth of the fetus and is most intense during the first 6-8 weeks.

In addition to the division widely accepted in Ukraine into early (up to 24 hours) and late (up to 6-8 weeks) postpartum periods [1], it should be taken into account that physiological changes in a woman's body last much longer. Therefore, in this process, researchers tentatively distinguish three phases: the first (acute) - the first 24 hours after childbirth; the second (subacute) - 24 hours - 7 days after childbirth; third (late) - 7 days - 6 weeks (according to some data, up to 6 months) [2, 3]. The

third phase, which is late, associated with the recovery of the tone of the main muscles and connective tissue, proceeds more slowly than the acute and subacute phases.

In the postpartum period, in addition to the need for care and feeding of the child, changes due to this sleep and rest regime, the metabolic and psycho-emotional load increases, the pressure on the adaptive capabilities of the regulatory systems of the woman's body against the background of restructuring and restoration of structural and hormonal components [3].

Therefore, the problem of improving the recovery of women's health after childbirth against the background of a low birth rate and a high level of complications of pregnancy and childbirth requires the introduction of new medical knowledge and technologies into practical rehabilitation and obstetrics, in particular physical therapy methods, the use of which has a beneficial effect on the course of the postpartum period [4].

At the same time, the use of physical therapy among the thematic contingent of women is insufficiently covered in professional literary and scientific sources [5, 6], especially from the standpoint of long-term observation and a comprehensive approach, which proves the insufficient state of practical development of this issue in Ukraine in accordance with the modern needs of society, which determines the relevance of the presented work.

The duration of the late phase depends on the recovery of muscle tone and connective tissue in the postpartum period. Physiological changes occurring in the late phase are, as a rule, very gradual and inconspicuous: increased elasticity of ligaments, which can persist for 4-5 months after childbirth; risk of thromboembolism due to increased blood coagulation factors; length and separation of rectus abdominis muscles - diastasis; weakened musculature of the pelvic floor, including weakened muscles of the perineum, muscle abnormalities and weakness of the muscle that lifts the anus; enuresis; prolapse of pelvic organs; pelvic floor neuropathy; fecal incontinence and flatulence; swelling of the extremities - hands, feet and ankles; excessive weight gain; pain in the lower back [7].

The purpose of the work. The goal is to develop a complex long-term program of physical therapy aimed at improving functional capabilities and improving the quality of life of women in the postpartum period.

Materials and methods. The following indicators were quantitatively evaluated: psycho-emotional state (Edinburgh scale of postpartum depression), quality of life (SF-36), methods of determining physical condition: a long period of changed motor stereotype during pregnancy and its rapid change during the postpartum period caused changes in the

physical condition of women. Given that a number of researchers have proven a significant beneficial effect of functional training on the development of physical qualities of a person [8], and functional training should be carried out on the basis of establishing motor performance, a number of *Functional* tests were used to assess it *Movement Screen (FMS)*. FMS includes seven basic movement patterns, the quality of which was evaluated on a scale from 0 (non-performance) to 3 (optimal performance technique) points: deep squatting (Deep Squat); a step through the barrier (Hurdle Step); linear lunge (In Line Lunge); shoulder mobility (Shoulder Mobility); active lifting of the straight leg (Active Straight Leg Raise); trunk stability when arms are extended; circular stability (Rotary Stability) [9]. The calculation of points for three exercises (4, 6, 7) gave grounds to consider the test as passed or failed. If the woman did not perform part of the test, the total score was equal to 0.

Results and their discussion. The work was performed on the basis of the medical practice "Center of restorative medicine and rehabilitation "Aravmed", in 2019-2023. The comparison group (CP) consisted of 47 women (aged 26.3 ± 1.3 years), who had vaginal births (VB) performed according to the clinical protocol "Physiological childbirth" [10]; the dynamics of their condition demonstrated the natural recovery of the body after childbirth.

The main group consisted of 65 women who were delivered abdominally according to the clinical protocol "Caesarean section" [11], who were divided into two subgroups by a blind randomized method.

The main group 1 (MG1) consisted of 32 women aged 25.8 ± 0.9 years, who were given general recommendations for self-care in the postpartum period after KR (maintenance of hygiene, restriction of motor activity due to the presence of a postoperative scar, etc.). In order to support and improve the condition of women in the long term, they were also familiarized with the recommendations of the WHO regarding healthy nutrition [12] and normal levels of physical activity [13]; the dynamics of their condition demonstrated the natural recovery of the body after abdominal labor.

The main group 2 (MG2) consisted of 33 women aged 26.1 ± 1.5 years, for whom a FT program was developed, the effectiveness of which is presented in this study.

The subjective condition of women after discharge from the maternity hospital during the initial examination, both after vaginal and abdominal delivery, was characterized by a number of complaints that indicated physical and mental changes (Table 1).

Table 1

Complaints of women after childbirth (M $\pm$ SD)

Complaints of women	CP, n=47	MG1, n=32	MG2, n=33
physical difficulties during self-care	63.8	100*	93.9*
physical difficulties during child care	70.2	100*	100*
physical discomfort at rest	38.3	78.1*	81.8*
depressed mood	42.6	65.6*	66.7*
fast fatigue	74.5	93.8*	87.9*
signs of PFM weakness	66	62.5	63.6

Notes: * – $p < 0.05$ – statistically significant difference between the corresponding parameters of CP and MG;

• – $p < 0.05$ – a statistically significant difference between the corresponding parameters of MG1 and MG2. PFM - pelvic floor muscles

So, the analysis of complaints showed that after giving birth, women, regardless of the way of childbirth, experienced suppression of their psycho-emotional state. Our research confirmed that after giving birth, the condition of women indicated a high risk of postpartum depression in all groups, which was determined by the EPDS questionnaire (due to the detection of a high percentage of women with signs of depression), which was due to hormonal changes, unpleasant sensations during childbirth, etc. (Table. 2).

The postpartum QOL study showed a deterioration in the SF-36 questionnaire scales. The physical component of health (Physical health) in all women after childbirth showed an expectedly low level.

Results of determination of physical condition indicators. The state of motor performance of women in PP, regardless of the path of childbirth, was characterized by relatively low FMS indicators (Table 3).

Table 2

Psychoemotional state of women after childbirth according to EPDS (M±SD)

EPDS, points	Primary examination
CP, n=47	8.13±0.59
MG1, n=32	8.56±0.65
MG2, n=33	7.48±0.52

Notes: * – $p < 0.05$ – statistically significant difference between the corresponding parameters of CP and MG;

● – $p < 0.05$ – a statistically significant difference between the corresponding parameters of MG1 and MG2.

Table 3

FMS parameters of women in PPV after VP and KR (M±SD)

FMS test	CP (n=47)	MG1 (n=32)	MG2 (n=33)
deep squat	1.47±0.12	1.16±0.13*	1.52±0.12 ●
step over the barrier	2.02±0.11	1.84±0.13	2.15±0.11
linear lunge	1.72±0.11	1.34±0.13*	1.73±0.11 ●
shoulder mobility	1.77±0.12	1.69±0.12	1.88±0.11
active lifting of the straight leg	1.55±0.12	1.50±0.12	1.76±0.10 ●
stability of the trunk when extending the arms	1.55±0.12	1.63±0.12	1.91±0.12* ●
circular stability	1.68±0.12	1.59±0.14	1.85±0.13

Notes: * – $p < 0.05$ – statistically significant difference between the corresponding parameters of CP and MG;

● – $p < 0.05$ – a statistically significant difference between the corresponding parameters of MG1 and MG2.

This was due to a long period of reduced physical activity, changes in the biomechanics of the body, morpho-functional postpartum reorganization of the body against the background of increased psychological and physical stress due to a change in social role, child care, lactation, which is reflected in the FMS results. The analysis of the dynamics of the structural distribution of the obtained results showed the following trends. During the performance of the FMS test exercises during the initial examination, some women could not perform certain tasks of the test, explaining this by discomfort, unpleasant sensations in the abdomen and pelvis, which caused fear and forced them to stop moving. Obviously, this was associated with low mobility of the scar, structural restructuring of soft tissues, signs of dorsopathy, detraining both in general and as a result of pregnancy and the postpartum period.

Peculiarities of the physical state of women in the postpartum period were determined by the anamnesis of a motor stereotype changed during pregnancy and (for MG women) by the presence of a postoperative scar of the abdominal cavity. In particular, this was manifested in the reduced parameters of physical performance according to the results of the PWC_{170 test}. At the end of the PPV, the results of the PWC₁₇₀ in MG1 women were at a low level, and CP and MG2 were at a level below the average.

The results of determination of MSCs, which characterize aerobic power and cardiorespiratory reserves, were at a low level in all groups of women in PP.

The above-mentioned changes in the body of women after cesarean section revealed at this stage of the study, which reflect impaired functioning, limitations of vital activity and health in all domains of the ICF, were the argument and basis for the development of a comprehensive program of physical therapy aimed at correcting the physical and psycho-emotional state of women.

General principles of creating a physical therapy program for women in the postpartum period.

When developing a long-term program of physical therapy for women, we were guided by the results of conducted questionnaires and clinical and physiological examinations. They are the basis for the conclusion that the examined women need intervention in their state of health in order to improve it.

The existing guidelines and protocols actually do not pay attention to the postpartum recovery of women's physical condition. It contains only general recommendations regarding future pregnancies in terms of the strength of the uterine scar and the features of contraception in the postpartum period. General recommendations without specifying the recovery of the physical state are also provided to women within the clinical protocol "Physiological childbirth" [104]. We did not find any other standardized recommendations, in particular, rehabilitative ones, regarding the management of women in PP during the analysis of literature data.

Therefore, when developing the physical therapy program, we took into account the methodological

principles of creating multi-directional rehabilitation programs regarding the various aspects of the recovery of women in the postpartum period that we diagnosed [5, 14].

- Preparation for work.

For their correction, the following tools were used within the framework of the developed physical therapy program:

- kinesitherapy (therapeutic exercises, functional training);
- abdominal massage (for the prevention of the sebaceous process around the postoperative seam) and general;
- orthosis of the abdominal wall;
- kinesiological taping of the abdomen and back;
- education (training) of women.

Format of interventions: face-to-face (in a rehabilitation facility), independent classes, telerehabilitation (online video communication mode, control and answers to current questions using messengers).

The tasks of the physical therapy program were:

- prevention of sebaceous process of the abdominal cavity;
- improvement of mood, psychological state, reduction of anxiety and risk of postpartum depression;
- improving the function of internal organs and general fitness; reducing the risk of chronic diseases;
- normalization of the function of organs and muscles of the pelvic floor;
- prevention and correction of postpartum diastasis of abdominal muscles;
- improvement of the quality of life taking into account physiological and pathological changes in the body of women after childbirth, lactation, lifestyle changes taking into account contextual factors;
- return to usual household and professional activity with a high level of work capacity and psycho-emotional state.

The FT process was formed according to the consistent definition and achievement of individual short- and long-term rehabilitation goals formulated in the SMART format.

The logic and sequence of the applied measures were determined by the peculiarities of the physiological processes in women's bodies that occurred during pregnancy and PP.

As a result of stretching of the ligamentous apparatus of the internal genital organs, relaxation of the abdominal press, pelvic floor and vagina in the early and at the beginning of the late stage of PP, great mobility of the uterus and vagina is noted. After childbirth, the uterus gradually involutes (the epithelium of the mucous membrane, the structure of the myometrium is restored), but the epithelization of the placental site proceeds much more slowly than the rest of the inner surface of the uterus. Therefore, early excessive loads can harm the healing processes of internal wound surfaces, as a result of the stretching and loosening of the ligamentous apparatus, the uterus and vaginal walls can drop (which causes the sparing of the motor regime and the limitation of movements of the pelvic floor muscles (PFM), abdominal wall and trunk).

The groups of muscles that were overstretched by the static weight, which gradually increased, were the

muscles of the pelvic floor and the anterior abdominal wall. Accordingly, the weakness of PFM manifested itself in the form of signs of their weakness (ie, violation of the supporting and closing function of the output channels of the pelvic organs (vagina, urethra, rectum)). The use of TV for PFM (in particular, Kegel exercises), abdomen, thighs, buttocks, lower back, contributed to the toning and strengthening of stretched muscles and the prevention of diastasis of the abdominal muscles.

Weakness of the muscles of the abdominal cavity was manifested by a high risk or presence of diastasis of the white line of the abdomen, sagging of the front abdominal wall, atonic phenomena on the part of the organs of the abdominal cavity. In the program developed by us, this was corrected by orthosis (bandaging) of the abdominal cavity, kinesiology taping of the white line of the abdomen and the front abdominal wall, TV for the muscles of the front abdominal wall, trunk, and lower limbs.

As a result of stretching of the ligamentous apparatus of the internal genital organs, relaxation of the abdominal press, pelvic floor and vagina, great mobility of the uterus and vagina is noted. The lethargy of the abdominal integuments, reduced tone of the muscles of the anterior abdominal wall lead to sagging of the abdomen and changes in the position of internal organs and intra-abdominal pressure, increasing the load on the pelvic organs and on the PFM [6].

Orthosis of the abdominal cavity in postpartum period (PP) in women after CC was prescribed for the purpose of:

- reduction of excessive stretching of the postoperative scar due to CC;
- support of an overstretched anterior abdominal wall;
- prevention of diastasis of the white line of the abdomen;
- support and unloading of the lumbar spine;
- prevention of prolapse of internal organs;
- facilitation of activities of daily life due to reduction of pain and discomfort.

Contraindications to wearing a postpartum bandage were: discomfort in the area of the postoperative seam, inflammation of the scar, contact dermatitis, allergy to orthosis materials, flatulence, and flatulence. These contraindications are relative and temporary, were corrected by changing the mode of wearing the bandage, correcting the diet, adequate care of the scar, changing the orthosis.

The main conditions of wearing were comfortable sensations in the area of the seam and the abdominal cavity.

To correct postpartum changes, several options of postpartum bandages were used, depending on the woman's personal wishes: universal (suitable for the period of pregnancy, the belt is fixed with fittings in the upper and lower parts of the abdomen); in the form of a wide tape (suitable for the postoperative period, contributes to the prevention of hernias of the postoperative seam); bandage in the form of panties with fixation on the waist and hips (comfortable to wear, invisible under clothes).

All products corresponded to the anthropometric parameters of women (corresponding to the standard sizes of orthoses).

Wearing orthoses was recommended from early PP, if the woman did not have uncomfortable feelings of irritation of the postoperative seam. The latest time to start wearing an orthosis was 10-14 days (removal of postoperative skin sutures, the incomplete healing of which prevented wearing an orthosis).

It is not recommended to pull the orthosis too much, so as not to cause pain and not to injure the internal organs. The duration of wearing was up to 6 hours a day, during the period of maximum daily activity (taking care of the child, carrying it, going for walks). Sleeping in an orthosis was contraindicated.

The course of orthotics lasted approximately 1,5 months. It was discontinued under the condition of the woman's normal well-being, restoration of the anterior abdominal wall, and the individual state of healing, postoperative suture (which was confirmed by a doctor's consultation).

Conclusions.

1. The postpartum period in women, regardless of the type of delivery, was characterized by the presence of complaints related to physical limitations of movements due to weakness, pain, depression of the psycho-emotional state, and, with the exception of signs pelvic floor muscle weakness, all others were more pronounced in women after CC.

2. Depression of the mental and emotional state of women of all groups was assessed according to the results of the Edinburgh questionnaire Postnatal Depression Scale. The results of the questionnaire testified to the risk of blind depression. Deterioration of the quality of life after childbirth, determined by the SF-36 questionnaire, characterized her condition as low; women who underwent caesarean section, according to Physical health, Role-Physical, General Health, Vitality had a worse outcome than those who underwent vaginal delivery. In the late postpartum period were observed signs dorsopathies, which are mostly women were determined still in period pregnancy.

3. Deterioration of the physical condition of women in the postpartum period is determined by Functional parameters Movement Screen, which demonstrate physical capabilities and from the standpoint of their practical application in movements close to everyday activities. Everyone's condition groups was characterized decrease physical performance (according to PWC₁₇₀ and maximum consumption oxygen).

4. The presented program of physical therapy for women after CC, taking into account the presence of physical and psycho-emotional disorders, developed on the basis of the results of determining the psycho-emotional state of women, their quality of life, assessment of physical condition and physical capacity, the presence of signs of dorsopathy and pelvic floor muscle dysfunctions, has complex nature and includes the following elements, which are justified from the standpoint of physiological postpartum recovery and lifestyle features of women in the late postpartum period: kinesotherapy (therapeutic exercises of various orientations, functional training), massage, orthosis of the abdominal cavity, It is not logical taping, training women and men.

5. The complex nature of the developed program of physical therapy is that it provides an impact on

women's health from the standpoint of changes in all domains of the ICF - acceleration of the recovery of the physiological postpartum period at the "Structure and Function" level, improvement in the performance of activities taking into account the presence of a post-operative scar and changes caused by pregnancy ("Activity"), improvement of the quality of life of women and their state of health from the point of view of motherhood (child care) and the need to perform activities of everyday life and professional activity.

Conflict of interest. Authors declare their absence conflict interests.

Prospects for further research. In the future, it is planned to continue work on the development and implementation of a rehabilitation program for women in the postpartum period. Who underwent caesarean section.

Reference.

1. Kesariv roztyn klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Rezhym dostupu: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2021_12_01_kn_kr.pdf
2. Chauhan G, Tadi P Physiology, Postpartum Changes. StatPearls Publishing, 2020.
3. Liu X, Agerbo E, Li J, Meltzer-Brody S, Bergink V, Munk-Olsen T. Depression and Anxiety in the Postpartum Period and Risk of Bipolar Disorder: A Danish Nationwide Register-Based Cohort Study. J Clin Psychiatry. 2017;78(5):e469-e476. doi: 10.4088/JCP.16m10970.
4. Hryhus IM Otsinka efektyvnosti vplyvu zasobiv fizychnoi terapii na dynamiku asteno-depresyynykh proiaviv u zhinok pislia abdominalnoho polohorozrishennia. Rehabilitation & Recreation. 2023;15:34-41. DOI <https://doi.org/10.32782/2522-1795.2023.15.4>
5. Hryhus IM Korektsiia rukhovoho stereotypu zhinok z tsukrovym diabetom I typu, yaki perenesly kesariv roztyn, zasobamy fizychnoi terapii. Art of Medicine. 2023;2 (26):24-28. DOI: 10.21802/artm.2023.2.26.24
6. Danylchenko SI, Kanyhina SM. Dynamika parametriv poperekovo-tazovoho bolii u zhinok z endoprotezovanykh kulshovym suhlobom, yaki perenesly kesariv roztyn, pid vplyvom prohramy fizychnoi terapii. Medytsyna sohodni i zavtra. 2023;92(1):25-31. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.1.dak>
7. Patel O, Pradhan P, Das P, Mishra SK. Placental Pathology and Maternal Risk Factors for Stillbirth: A Case-Control Study. Cureus. 2023;15(5):e39339. doi:10.7759/cureus.39339.
8. Aravitska MH Zminy profilu rukhovoi diiezdatnosti cholovikiv ta zhinok z ozhyrinniam pid vplyvom prohramy fizychnoi terapii. Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu. 2020;4 (26):297-306. DOI: 10.26693/jmbs05.04.297
9. Cook G, Burton L, Hoogenboom BJ, Voight M. Functional movement screening: the use of fundamental movements as an assessment of function - part 1. Int J Sports Phys Ther. 2014;9(3):396-409.
10. Unifikovanyĭ klinichnyĭ protokol pervynnoĭ, vtorynnoĭ (spetsializovanoĭ), tretynnoĭ (vysokospetsializovanoĭ) medychnoĭ dopomohy «Fiziolohichni polohy» (nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy 26 sichnia 2022 roku № 170).

- Rezhym dostupu: https://moz.gov.ua/uploads/7/35621-dn_170_26_01_2022_dod.pdf
11. Unifikovanyĭ klinichnyĭ protokol pervynnoĭ, vtorynnoĭ (spetsializovanoĭ) ta tretynnoĭ (vysokospetsializovanoĭ) medychnoĭ dopomohy «Kesariv roztyin». (nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy 5 sichnia 2022 roku № 8). Rezhym dostupu: https://moz.gov.ua/uploads/7/35438-dn_8_05_01_2022_dod.pdf
 12. WHO. Healthy diet. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>.
 13. WHO. Physical activity. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>.
 14. Brekke M, Berg RC, Amro A, Glavin K, Haugland T. Quality of Life instruments and their psychometric properties for use in parents during pregnancy and the postpartum period: a systematic scoping review. *Health Qual Life Outcomes*. 2022;20(1):107. doi:10.1186/s12955-022-02011-y

УДК 616-036.87+616-007.43

РЕАБІЛІТАЦІЯ ЖІНОК ПІСЛЯ КЕСАРСЬКОГО РОЗТИНУ ТА ПРОФІЛАКТИКА ДІАСТАЗУ М'ЯЗІВ У ПОРОДІЛІ

І.К. Чурпій¹, М.Г. Аравіцька³, Ю.С. Куравська¹,
Л.А. Пилипів⁴, М.В. Зелінська¹, М.І. Гуцол¹,
М.А. Пачків²

¹Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра фізичної терапії та ерготерапії, м. Івано-Франківськ, Україна

²Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра медичної інформатики, медичної та біологічної фізики, м. Івано-Франківськ, Україна

³Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника, кафедра фізичної терапії, ерготерапії, м. Івано-Франківськ, Україна

⁴КНП «Лисецька лікарня» Лисецької селищної ради, м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0000-0003-1735-9418,

e-mail: ch.igor.if@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-2000-823X,

e-mail: aravmed@i.ua

ORCID ID: 0000-0002-1338-0757,

e-mail: zxcvbnm2580@ukr.net

ORCID ID: 0009-0000-2523-8670,

e-mail: lesyapypiv1979@gmail.com

ORCID ID: 0009-0008-8623-4743,

e-mail: mzelinska@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0003-7033-3070,

e-mail: mgutsol@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-4040-3934,

e-mail: mshufnarovich@ifnmu.edu.ua

Резюме. В даній статті було проаналізовано та надано результати авторської програми реабілітації для жінок, у яких в анамнезі був кесарський розтин, після проведення якого пацієнтки мали такі скарги, як: больові відчуття у ділянці рубця, ознаки дисфункції м'язів тазового дна та м'язів передньої черевної стінки, зокрема – діастазу м'язів, пригнічення психоемоційного стану та обмеженням фізичної активності внаслідок слабкості.

Кожен із можливих пунктів оцінювали за певними шкалами.

Показник пригнічення психоемоційного стану жінок усіх груп оцінювали за результатами анкетування за Edinburgh Postnatal Depression Scale. Результати анкетування свідчили про високий ризик виникнення післяпологової депресії. Погіршення якості життя після пологів визначене за опитувальником SF-36, характеризувало її стан як низький; жінки, які перенесли кесарів розтин, за шкалами Physical health, Role-Physical, General Health, Vitality виявили гірший результат, ніж ті, які перенесли вагінальні пологи. Також пацієнтки відмічали ураження заднього опорного комплексу, що провокували больовий синдром та обмеження рухливості як під час вагітності, так і в післяпологовому періоді.

Погіршення фізичного стану жінок у післяпологовому періоді визначено за параметрами Functional Movement Screen, які демонструють фізичні можливості з позицій їх прикладного застосування в рухах, наближених до повсякденної діяльності. Стан жінок всіх груп характеризувався зниженням фізичної працездатності (за PWC₁₇₀ та максимального споживання кисню).

Дана програма фізичної терапії для жінок після кесарського розтину була розроблена з урахуванням наявності порушень фізичної та психоемоційної сфери. Було проаналізовано та оброблено результати тестування психоемоційного стану жінок, якості їх життя, оцінки фізичного стану та фізичної працездатності, наявності ознак дорсопатії та дисфункцій м'язів тазового дна, що дало можливість розробити саме таку програму, яка має комплексний характер та включає наступні елементи, що є обґрунтованими з позицій фізіологічного післяпологового відновлення та особливостей стилю життя жінок у пізньому післяпологовому періоді. До таких методів входять: терапевтичні вправи різної спрямованості, функціональне тренування, масаж, ортезування черевної порожнини, кінезіологічне тейпування, навчання жінок комплексів терапевтичних вправ.

Ключові слова: діастаз прямих м'язів живота, кесарський розтин, реабілітаційні втручання, післяпологовий період, фізична терапія, реабілітація.

Стаття надійшла в редакцію 19.11.2024 р.

Стаття прийнята до друку 26.11.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.105
УДК 616.832.9-008.8-005-02**ДЕМОГРАФІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ЛОКАЛІЗАЦІЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ
МІШКОПОДІБНОЇ АНЕВРИЗМИ**

Д.В. Щеглов, О.Є. Свиридчук, В.Р. Паньків, О.В. Слободян

*ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейро рентгенохірургії НАМН України»,
Київ, Україна*

ORCID ID: 0000-0003-1465-8738, e-mail dsheglov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-7455-0396, e-mail osmelyan@gmail.com

ORCID ID: 0009-0003-9769-8977, e-mail valentina19101995@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3954-6759, e-mail oslobodyan@gmail.com

Резюме. Актуальність теми. Церебральні мішковидні аневризми (МА) розвиваються в різних басейнах. За даними аутопсійних досліджень, поширеність аневризм у всіх вікових групах становила 0,3-4,0 % для нерозірваних церебральних аневризм (НЦА) і 1,3-7,6 % для церебральних аневризм (СА), включаючи НЦА і розірвані церебральні аневризми.

Мета. Встановити залежність між локалізацією мікроаневризм, проявами захворювання та демографічними характеристиками.

Матеріали та методи. Дане дослідження є ретроспективним аналізом історій хвороби 48 пацієнтів з діагностованими МА церебральних судин різної локалізації, які перебували на лікуванні в НПЦ ЕНРХ НАМН України в період з 2020 по 2023 роки. Робота була затверджена етичною комісією НПЦ ЕНРХ НАМН України. Всі пацієнти надали інформовану згоду на обробку їх персональних даних та участь у дослідженні.

Діагноз мікроаневризм церебральних судин був встановлений за допомогою спіральної комп'ютерної томографії ангіографії (СКТ-АГ), магнітно-резонансної томографії ангіографії (МРТ-АГ) та церебральної ангіографії (ЦАГ). Усі пацієнти проходили обстеження на томографах «Somatom AR Star» та «SomatomPlus» («SIEMENS», Німеччина) та «Light Speed VCT» (General Electric Healthcare, США). Ангіографічне обстеження церебральних артерій проводилося на ангіографах «Artis VB» (Siemens, Німеччина) та «Infinix» (Toshiba, Японія) методом дигітальної субтракційної ангіографії.

Результати. Локалізація МА не впливає на важкість стану пацієнта із САК за класифікацією Фішера, інші змінні показали деякий рівень впливу локалізації аневризми, жоден з цих факторів не був статистично значимим. Це може вказувати на те, що локалізація мікроаневризм не корелює із демографічними характеристиками, проявами захворювання: виникнення САК, та тяжкістю СА за класифікацією Фішера.

Висновки. Дослідження показало, що ні демографічні характеристики (вік та стать), ні прояви захворювання (наявність СА та тяжкість крововиливу за класифікацією Фішера), не мають вірогідного зв'язку із локалізацією аневризми.

Ключові слова: мішковидні аневризми, мікроаневризми, субарахноїдальний крововилив, шкала Фішера, локалізація, демографічна характеристика, розлади кровообігу, хвороби системи кровообігу.

Вступ. Церебральні мішковидні аневризми (МА) розвиваються в різних басейнах. За даними аутопсійних досліджень, поширеність аневризм у всіх вікових групах становила 0,3-4,0 % для нерозірваних церебральних аневризм (НЦА) і 1,3-7,6 % для СА, включаючи НЦА і розірвані церебральні аневризми [1]. Превелювання МА є найвищою в області басейну артерій передньої мозкової і передньої сполучної (ПМА-ПСА), становлячи приблизно 34,8% усіх випадків [2]. Наступною за частотою є локалізація в басейні внутрішньої сонної артерії (ВСА), яка складає 32 %, після чого МА у середній мозковій артерії (СМА) з частотою 19 % та вертебробазиллярному басейні (ВББ) є найменш поширеними, складаючи від 4 % - 14 % випадків, враховуючи дані отриманих результатів дослідження ATENA AA [3] ВББ діагностовано у 60 (8,1 %) із 649 пацієнтів та у дослідженні ULTRA AA [4] ВББ виявлено 268 (29,3 %) із 818 пацієнтів. Найчастіше МА проявляються у віці 30-50 років та зустрічаються у 1,5-5 % всієї популяції [5].

Тривалий час тактика ведення пацієнтів із діагностованою асимптомною мікроаневризмою полягала у спостереженні та МРТ чи МСКТ моніторингу. Середній період спостереження коливався від 11 міс до 108 місяців, оскільки існує теорія про ріст аневризм про що у своїх статтях писали Keng Siang Lee Roanna Vine et al [6] які формували свої дослідження моніторингові бази даних в Medline, Embase та Cochrane central де проводили системні пошуки опублікованих досліджень, що свідчили про зростання та розрив невеликих аневризм. Результат досліджень свідчив про те, що загальна швидкість росту МА становила 6,0 %, а темп росту аневризм >5 та >3 мм становила 5,2 % відповідно. Зведена загальна частота розривів становила 1,0 %, на що впливало багато факторів що було обґрунтовано проведенням метареґресійним аналізом [7].

Матеріали та методи. Дане дослідження є ретроспективним аналізом історій хвороби 48 пацієнтів з діагностованими МА церебральних судин різної локалізації, які перебували на лікуванні в НПЦ ЕНРХ

НАМН України в період з 2020 по 2023 роки. Дослідження було затверджено етичною комісією НПЦ ЕНРХ НАМН України та проводилося із дотриманням положень Гельсінської декларації. Всі пацієнти надали інформовану згоду на обробку їх персональних даних та участь у дослідженні.

Діагноз мікроаневризми церебральних судин був встановлений за допомогою спіральної комп'ютерної томографії ангіографії (СКТ-АГ), магнітно-резонансної томографії ангіографії (МРТ-АГ) та церебральної ангіографії (ЦАГ). Усі пацієнти проходили обстеження на томографах «Somatom AR Star» та «SomatomPlus» («SIEMENS», Німеччина) та «Light Speed VCT» (General Electric Healthcare, США). Ангіографічне обстеження церебральних артерій проводилося на ангіографах «Artis VB» (Siemens, Німеччина) та «Infinix» (Toshiba, Японія) методом дигітальної субтракційної ангіографії.

Важкість СА оцінювалася за класифікацією Фішера, яка є загально визнаною шкалою для визначення ступеня крововиливу. Класифікація Фішера поділяє СА на чотири групи:

- Група 1: відсутність крові на комп'ютерній томографії.
- Група 2: дифузний або вертикально орієнтований шар крові менше 1 мм завтовшки.
- Група 3: локалізовані згустки або вертикально орієнтований шар крові більше 1 мм завтовшки.
- Група 4: внутрішньомозковий або внутрішньошлунчковий крововилив із субарахноїдальним компонентом або без нього.

Для статистичного аналізу даних використовувалося програмне забезпечення IBM SPSS 26.0. Були застосовані наступні методи аналізу: критерій хі-квадрат для аналізу якісних показників, критерій Ст'юдента та ANOVA для аналізу кількісних показників, кореляційний аналіз із використанням критерію Пірсона. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значимим.

Результати. В таблиці 1 наведені результати аналізу пацієнтів згідно вікових груп та локалізацій аневризм.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів згідно локалізацій аневризм

	Локалізація	ПМА	БА	ВСА	ПМА/ПСА	ПСА	СМА	ВМА
Вік, групи	<35	0 (0,00%)	0 (0,00%)	4 (20,00%)	2 (12,50%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	35-39	1 (25,00%)	1 (100,00%)	4 (20,00%)	4 (25,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	40-44	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (5,00%)	4 (25,00%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)
	45-49	2 (50,00%)	0 (0,00%)	2 (10,00%)	2 (12,50%)	0 (0,00%)	2 (40,00%)	0 (0,00%)
	50-54	0 (0,00%)	0 (0,00%)	4 (20,00%)	2 (12,50%)	0 (0,00%)	1 (20,00%)	0 (0,00%)
	55-59	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (5,00%)	1 (6,30%)	0 (0,00%)	2 (40,00%)	0 (0,00%)
	60-64	0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (15,00%)	1 (6,30%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	65-69	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	≥70	1 (25,00%)	0 (0,00%)	1 (5,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Стать	Жіноча	1 (25,00%)	0 (0,00%)	12 (60,00%)	9 (56,30%)	1 (100,00%)	2 (40,00%)	1 (100,00%)
	Чоловіча	3 (75,00%)	1 (100,00%)	8 (40,00%)	7 (43,80%)	0 (0,00%)	3 (60,00%)	0 (0,00%)

Середній вік пацієнтів з МА у різних локалізаціях коливався. Найвищий середній вік був у пацієнтів з аневризмами у передній мозковій артерії (ПМА) – $51,5 \pm 16,76$ років, а наймолодші пацієнти мали аневризми у базиллярній артерії (БА) – 37 років. Статистично значущої різниці у віці пацієнтів між групами не виявлено ($p = 0,642$).

Серед пацієнтів з МА переважали чоловіки у більшості локалізацій, за винятком задньої мозкової артерії (ПСА) та верхньої мозочкової артерії (ВМА), де були лише жінки. Зокрема, 60% пацієнтів із МА в басейні внутрішньої сонної артерії (ВСА) були жінками, у передній мозковій/передній сполучній артерії (ПМА/ПСА) – 56,3 %, 100 % у ПСА – 100,0 %, та

у середній мозковій артерії (СМА) – 40,0 %. Однак, різниця у статевому розподілі між групами не була статистично значимою ($p = 0,55$).

В таблиці 2 наведені результати статистичного аналізу проявів захворювання.

Аналіз показав, що серед пацієнтів без САК 50 % мали аневризми у ПМА та ПМА/ПСА, 100 % у БА, 30 % у ВСА, 40 % у СМА та 100 % у ПСА і ВМА. Пацієнти з САК складали 70% у ВСА, 50 % у ПМА/ПСА та 60 % у СМА. Жоден з пацієнтів з аневризмами у БА, ПСА та ВМА не мав САК. Різниця у розподілі пацієнтів з та без САК між групами не була статистично значущою ($p = 0,453$).

Таблиця 2

Прояви захворювання (САК, асимптомні)

		Асимптомні	САК	χ^2	p	Φ	p
Вік, групи	<35	3 (14,30%)	3 (11,10%)	9,571	0,214	0,41	0,78
	35-39	2 (9,50%)	8 (29,60%)				
	40-44	5 (23,80%)	2 (7,40%)				
	45-49	6 (28,60%)	2 (7,40%)				
	50-54	2 (9,50%)	5 (18,50%)				
	55-59	1 (4,80%)	3 (11,10%)				
	60-64	1 (4,80%)	3 (11,10%)				
	65-69	0 (0,00%)	0 (0,00%)				
	≥ 70	1 (4,80%)	1 (3,70%)				
Стать	Жіноча	13 (61,90%)	13 (48,10%)	0,9	0,343	0,137	0,353
	Чоловіча	8 (38,10%)	14 (51,90%)				

За класифікацією Фішера, всі пацієнти з САК, які мали аневризми у БА, належали до 0 групи. У пацієнтів з аневризмами у ПМА 100 % належали до 2 групи. Пацієнти з аневризмами у ВСА розподілилися наступним чином: 71,4 % – 2 група, 21,4 % – 3 група, 7,1 % – 4 група. У пацієнтів з аневризмами у ПМА/ПСА 88,9 % належали до 2 групи, а 11,1 % – до

4 групи. У СМА 75% пацієнтів належали до 2 групи, а 25 % – до 0 групи. Жоден з пацієнтів з аневризмами у ПСА та ВМА не мав САК 3 або 4 групи. Статистично значущої різниці за класифікацією Фішера між групами не виявлено ($p=0,506$). В таблиці 3 наведені результати кореляційного аналізу.

Таблиця 3

Кореляційний зв'язок між демографічними показниками та проявами захворювання.

		САК	Асимптомний	χ^2	p	Φ	p
Вік, групи	<35	2 (9,10%)	2 (15,40%)	5,701	0,575	-0,07	0,967
	35-39	6 (27,30%)	1 (7,70%)				
	40-44	3 (13,60%)	2 (15,40%)				
	45-49	2 (9,10%)	4 (30,80%)				
	50-54	3 (13,60%)	2 (15,40%)				
	55-59	3 (13,60%)	1 (7,70%)				
	60-64	2 (9,10%)	0 (0,00%)				
	65-69	0 (0,00%)	0 (0,00%)				
	≥ 70	1 (4,50%)	1 (7,70%)				
Стать	Жіноча	10 (45,50%)	8 (61,50%)	0,846	0,358	-0,155	0,372
	Чоловіча	12 (54,50%)	5 (38,50%)				

Кореляційний аналіз показав, що локалізація аневризми не має статистично значущих взаємозв'язків з іншими клінічними та демографічними характеристиками пацієнтів (рис. 1). Зокрема, кореляційні значення для локалізації аневризми були наступні: з наявністю субарахноїдального крововиливу (САК) кореляція = -0,089 ($p = 0,550$), з класифікацією Фішера кореляція = -0,123 ($p = 0,516$), зі статтю пацієнтів кореляція = -0,123 ($p = 0,405$), з віком кореляція = -0,039 ($p = 0,790$), з періодом захворювання кореляція = -0,001 ($p = 0,997$). Ці результати свідчать про те, що локалізація аневризми не впливає вірогідно на інші досліджувані змінні, такі як наявність субарахноїдального крововиливу, важкість крововиливу за класифікацією Фішера, стать, вік пацієнтів або період захворювання.

Локалізація МА не впливає на важкість стану пацієнта із СА за класифікацією Фішера, інші змінні показали деякий рівень впливу локалізації аневризми, проте жоден з цих факторів не був статистично значущим. Це може вказувати на те, що демографічні

характеристики, наявність САК, тяжкість крововиливу за класифікацією Фішера, не корелює із локалізацією МА.

Не було виявлено вірогідної залежності між віком і статтю та локалізацією аневризми як за даними критерію χ^2 ($p = 0,457$ та $0,550$ відповідно), так і за даними кореляційного аналізу ($p = 0,886$ та $0,475$ відповідно). Аналогічно, не спостерігалось значущої різниці щодо виникнення розриву (за критерієм χ^2 $p = 0,214$ та $p = 0,343$ відповідно, за даними кореляційного аналізу – $p = 0,780$ та $p = 0,353$ відповідно). Щодо тяжкості САК за шкалою Фішера – не спостерігалось вірогідної різниці як в залежності від віку ($p = 0,421$ за критерієм χ^2 , $p = 0,468$ за даними кореляційного аналізу), так і від статі ($p = 0,152$ за критерієм χ^2 , $p = 0,763$ за даними кореляційного аналізу). Також не відмічалось достовірної різниці щодо періоду оперативного втручання (за критерієм χ^2 $p = 0,575$ та $p = 0,358$ відповідно, за даними кореляційного аналізу – $p = 0,967$ та $p = 0,372$ відповідно).

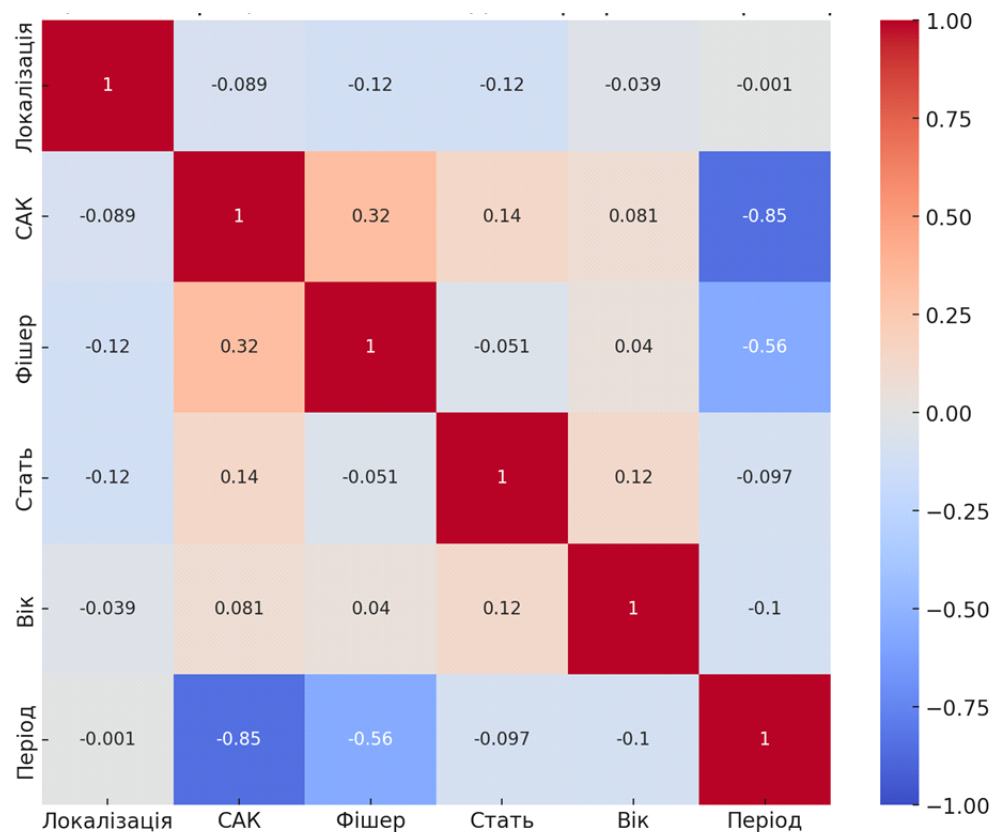


Рис. 1. Кореляційна матриця клінічних та демографічних характеристик.

Обговорення. Із розвитком нейровізуалізаційних методів їх популяризація та доступність сприяє частішому виявленню асимптомних мікроаневризм. Результати Міжнародного дослідження нерозірваних внутрішньочерепних аневризм (ISUIA) показали, що невеликі нерозірвані аневризми мають доброякісний природний перебіг і дуже низький ризик кровотечі, якщо їх не лікувати [8]. Проте, невеликі внутрішньочерепні аневризми (мікроаневризми) діаметром 2 ± 3 мм також можуть розриватися і тому є потенційними мішенями для ендovasкулярного підходу в лікуванні. Рішення про лікування мікроаневризм приймається в кожному конкретному випадку з урахуванням таких фактів:

- 1) попередня історія СА,
- 2) клінічні фактори (вік, стан здоров'я),
- 3) локалізація, рентгенанатомічні особливості

МА. Лише з точки зору розташування, це може бути одним із найбільш суперечливих питань. Однак, розмір аневризми не є єдиним провісником розриву. Відомо, ще кілька інших факторів, зокрема тяжкі супутні захворювання, такі як хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і діастолічна гіпертензія, пов'язані з підвищеним ризиком розриву, цукровий діабет у стадії декомпенсації, не контрольована артеріальна гіпертензія, морфологічні особливості аневризм. Новітні методи візуалізаційної діагностики забезпечують потенціал для детального передопераційного морфологічного аналізу аневризм.

У багатьох дослідженнях зокрема Michel Roethlisberger, Soheila Aghlmandi et al [9] а також Masaki Ikegami, Tomoya Kamide, Kaima Suzuki et al [10]

автори акцентують увагу на тому, що у значної частини пацієнтів із СА (САК) у клінічній практиці розриваються невеликі МА, особливо мікроаневризми (ВЧА; < 3 мм). Висновки зроблені на основі ретроспективного аналізу 609 пацієнтів з розривами внутрішньочерепних аневризм, діагностованих з січня 2012 року по грудень 2018 року. розділено пацієнтів на 2 групи залежно від розміру розриву аневризм (≥ 3 мм). Про те, що мікроаневризми передньої сполучної артерії (ПСА) мають високий ризик розриву у своїх дослідженнях також висвітлювали Ting Xu et al [11].

Висновки. Дослідження показало, що ні демографічні характеристики (вік та стать), ні прояви захворювання (наявність субарахноїдального крововиливу та тяжкості крововиливу за класифікацією Фішера), не мають статистично значущого зв'язку із локалізацією аневризм.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження у цій галузі можуть зосередитися на глибшому вивченні зв'язків між морфологічними характеристиками аневризм і ризиком їх розриву. Важливо виявити, які рентгенанатомічні особливості, такі як форма, розмір та розташування аневризм, мають найбільший вплив на клінічні наслідки. Оскільки результати нашого дослідження показують відсутність значущого зв'язку між локалізацією аневризм і тяжкістю субарахноїдального крововиливу, доцільно вивчити інші фактори ризику, включаючи генетичні маркери та супутні захворювання, такі як артеріальна гіпертензія і цукровий діабет.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

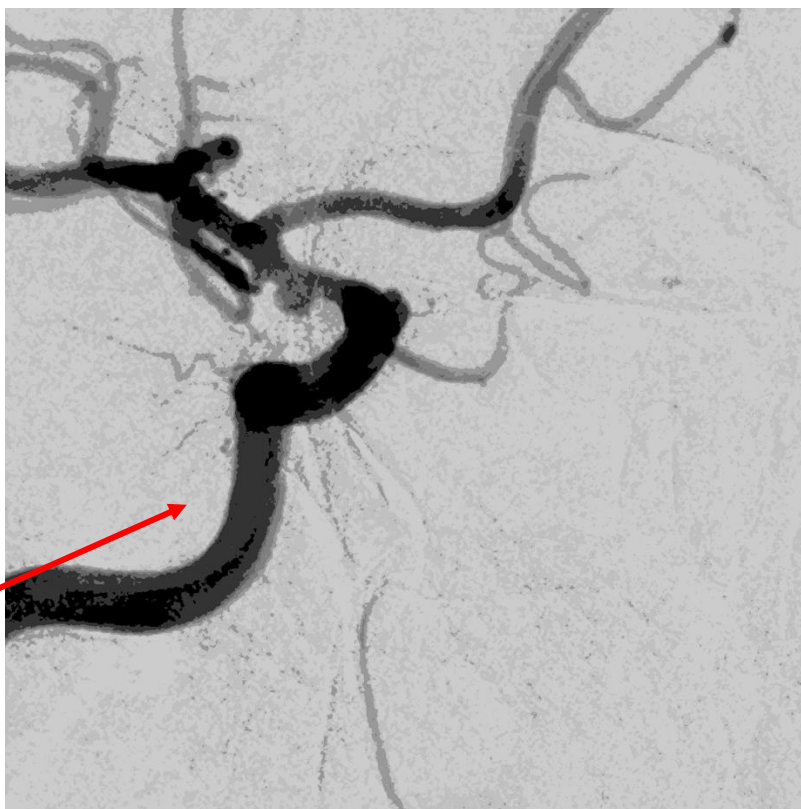


Рис. 2. ЦАГ пацієнта Д. ГПМК по типу ССАК 08.02.2023 р. діагностовано клінічно, при проведенні МСККТ - ангиографії судин головного мозку, МА не виявлено. При проведенні ЦАГ виявлено мікроаневризми обох ВСА. ССАК спричинений розривом МА ВСА справа. МА ВСА зліва. Асимптомна. Виявлена в ході дообстеження.

References.

1. Inagawa T. Prevalence of cerebral aneurysms in autopsy studies: a review of the literature. *Neurosurg Rev.* 2022;45(4):2565–82. DOI: 10.1007/s10143-022-01783-7
2. Rinaldo L, Nesvick CL, Rabinstein AA, Lanzino G. Differences in Size Between Unruptured and Ruptured Saccular Intracranial Aneurysms by Location. *World Neurosurg.* 2020;133:e828–34. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.10.027
3. Pierot L, Spelle L, Vitry F. Immediate Clinical Outcome of Patients Harboring Unruptured Intracranial Aneurysms Treated by Endovascular Approach. *Stroke.* 2008;39(9):2497–504. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.512756
4. Post R, Germans MR, Tjerkstra MA, Vergouwen MDI, Jellema K, Koot RW, et al. Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid haemorrhage (ULTRA): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2021;397(10269):112–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32518-6
5. You W, Meng J, Yang X, Zhang J, Jiang G, Yan Z, et al. Microsurgical Management of Posterior Circulation Aneurysms: A Retrospective Study on Epidemiology, Outcomes, and Surgical Approaches. *Brain Sci.* 2022;12(8):1066. DOI: 10.3390/brainsci12081066
6. Lee KS, Zhang JJY, Alalade AF, Vine R, Lanzino G, Park N, et al. Radiological surveillance of small unruptured intracranial aneurysms: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 8428 aneurysms. *Neurosurg Rev.* 2021;44(4):2013–23. DOI: 10.1007/s10143-020-01420-1
7. Rinaldo L, Nesvick CL, Rabinstein AA, Lanzino G. Differences in Size Between Unruptured and Ruptured Saccular Intracranial Aneurysms by Location. *World Neurosurg.* 2020;133:e828–34. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.10.027
8. Eaton RG, Powers CJ. Commentary: Aging Patient Population With Ruptured Aneurysms: Trend Over 28 Years. *Neurosurgery.* 2021;88(3):E248–9. DOI: 10.1093/neuros/nyaa520
9. Roethlisberger M, Aghlmandi S, Rycken J, Chiappini A, Zumofen DW, Bawarjan S, et al. Impact of Very Small Aneurysm Size and Anterior Communicating Segment Location on Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery.* 2023;92(2):370–81. DOI: 10.1227/neu.00000000000002212
10. Ikegami M, Kamide T, Ooigawa H, Take Y, Teranishi A, Suzuki K, et al. Clinical Features of Ruptured Very Small Intracranial Aneurysms (<3 mm) in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2022;164:e1087–93. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.05.108
11. Xu T, Lin B, Liu S, Shao X, Xia N, Zhang Y, et al. Larger size ratio associated with the rupture of very small (≤ 3 mm) anterior communicating artery aneurysms. *J Neurointerv Surg.* 2017;9(3):278–82. DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012294

UDC 616.832.9-008.8-005-02

**DEMOGRAPHIC AND CLINICAL
IMPLICATIONS OF SACCULAR CEREBRAL
ANEURYSM LOCALIZATION**D.V. Shcheglov, O.Y. Svyrydiuk, V.R. Pankiv,
O.V. Slobodyan*SI "Scientific and Practical Center for Endovascular
Neuroradiology of the National Academy of Medical
Sciences of Ukraine", Kyiv**ORCID ID: 0000-0003-1465-8738,**e-mail dsheglov@gmail.com**ORCID ID: 0000-0001-7455-0396,**e-mail osmelyan@gmail.com**ORCID ID: 0009-0003-9769-8977,**e-mail valentyana19101995@gmail.com**ORCID ID: 0000-0003-3954-6759,**e-mail oslobodyan@gmail.com*

Abstract. Introduction. Saccular cerebral aneurysms (SAs) are small, sac-like outpouchings that occur within the cerebral vasculature. These lesions, although often asymptomatic, can pose significant clinical risks if they rupture, leading to subarachnoid hemorrhage (SAH). The prevalence of SAs varies across different arterial basins, with a higher incidence reported in the anterior cerebral and anterior communicating arteries (ACA-ACoA). This study aims to explore the relationship between the localization of SAs, their clinical manifestations, and the demographic characteristics of affected patients.

Objective. The primary objective of this study is to establish the correlation between the localization of saccular cerebral aneurysms, their clinical manifestations, and the demographic characteristics of the patients, such as age and gender.

Materials and Methods. This retrospective study analyzed the medical records of 48 patients diagnosed with saccular cerebral aneurysms of various localizations who received treatment at the Scientific and Practical Center for Endovascular Neuroradiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine from 2020 to 2023. Ethical approval was obtained from the institutional review board, and informed consent was secured from all patients. Diagnostic tools included spiral computed tomography angiography (SCTA), magnetic

resonance angiography (MRA), and cerebral angiography (CA). The severity of subarachnoid hemorrhage (SAH) was assessed using the Fisher grading scale. Statistical analyses were performed using IBM SPSS 26.0, employing chi-square tests for qualitative data, Student's t-tests and ANOVA for quantitative data, and Pearson correlation analysis. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results. The study population consisted of patients with a mean age of 45.1 ± 16.76 years, reflecting a diverse age range within the cohort. A detailed analysis of the anatomical locations of saccular aneurysms (SAs) revealed that the anterior cerebral artery (ACA) was the most frequently affected site, exhibiting a notable prevalence of 51.5%. This was followed by the internal carotid artery (ICA), which accounted for 32% of the cases, and the middle cerebral artery (MCA), where the prevalence was recorded at 19%. Interestingly, the distribution of SAs across these different arterial locations showed no significant differences when analyzed in relation to the patients' age or gender. Furthermore, a comprehensive analysis indicated that there was no significant correlation between the localization of SAs and the severity of subarachnoid hemorrhage (SAH), as classified by the Fisher scale. Patients who exhibited SAH showed a higher prevalence of SAs in the ICA at 70%, with 50% of cases located in the ACA-ACoA and 60% in the MCA. Despite these observations, no statistically significant differences were found between the groups of patients with SAH and those without, indicating that the presence of SAH did not markedly alter the pattern of aneurysm localization.

Conclusion. The study indicates that neither the demographic characteristics (age and gender) nor the clinical manifestations (presence and severity of subarachnoid hemorrhage) are statistically significantly associated with the localization of saccular cerebral aneurysms. These findings suggest that the location of SAs does not influence the clinical outcome or demographic distribution, highlighting the need for further research to understand the factors contributing to the rupture and clinical progression of saccular cerebral aneurysms.

Keywords: saccular aneurysms, microaneurysms, subarachnoid hemorrhage, Fisher scale, localization, demographic characteristics, circulatory disorders, cardiovascular diseases.

Стаття надійшла в редакцію 09.08.2024 р.

Стаття прийнята до друку 19.11.2024 р.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.111
UDC 616-07+611.018.74+616-092.9

THE USE OF VARIOUS MATERIALS AND METHODS FOR ASSESSMENT THE STATE OF THE ENDOTHELIUM IN SCIENTIFIC RESEARCH. REVIEW OF THE LITERATURE

I.M. Gayova, I.V. Tymkiv, M.V. Blyzniuk, V.E. Neyko

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine:
The Chair of Propaedeutics of Internal Medicine Named After Professor M. Berezhnyskyi
ORCID ID: 0009-0007-5118-7820, e-mail: igayova@ifnmu.edu.ua;
ORCID ID: 0000-0002-1759-4576, e-mail: itymkiv@ifnmu.edu.ua;
ORCID ID: 0000-0002-0612-785X, e-mail: mblyzniuk@ifnmu.edu.ua;
ORCID ID: 0000-0002-6033-2387, e-mail: vnejko@ifnmu.edu.ua*

Abstract. Endothelial functioning is one of the key topics of theoretical and practical medicine. Endothelial dysfunction (or endothelial dysfunction, ED) is understood as an imbalance of vasoconstriction/vasodilation, which occurs due to changes in the release of vasoactive biological substances (hormones, mediators, growth factors). The role of ED in hypertension, atherosclerosis, other vascular lesions is being studied. Methods for determining ED are divided into two groups: the first includes invasive and non-invasive methods for studying vascular tone in conditions of altered blood flow (this includes ultrasound, angiography), the second group is the study of the content, concentrations of circulating markers. Analysis of the literature showed that there are no new research methods in this matter yet. Atherosclerosis is a clinical manifestation of ED and the prevalence of this pathophysiological condition is extraordinary. There are numerous works where attempts are made to analyze the patterns of changes in the endothelium, and therefore vasoconstriction/vasodilation in various experiments: in animals and in humans; on vessels of different diameters; patients were chosen for all ages, healthy, with monopathology or with comorbid conditions. Dopplerography has proven a decrease in flow-dependent dilation as one of the reliable criteria for ED. Numerous works are devoted to the role of lipid peroxidation in the development of ED, among the markers of atherogenesis initiation are the products of free-radical oxidation of proteins in serum, the products of free-radical oxidation of proteins in lipoproteins, diene conjugates in platelets, malonic dialdehyde. Disturbances in the hemoglobin system due to activation of free-radical oxidation in red blood cells correlate with metabolic indicators such as glutathione peroxidase, superoxide dismutase, reduced glutathione, which are predictors of ED. An important role of nitric oxide (NO) in the regulation of the functional state of the endothelium has been proven, increased activity of NO-synthetase leads to an increase in the content of nitric oxide, which is confirmed by an increase in the level of its metabolites in the blood. Studies have established the relationship of the blood coagulation system and the state of the endothelium: an increase in the level of Willebrand factor reflects the state of the endothelium in patients with coronary artery disease. Insufficiency of sex hormones is named among the factors that provoke changes in the functioning of the endothelium. Conclusions on humoral factors: increased levels of adhesion molecules (VCAM-1S), insulin-like growth factor (IGF-1), aldosterone content in arterial hypertension confirm endothelial dysfunction. Using the radioimmune method, it is proved that in older people less vasodilators and more vasoconstrictors are synthesized by the endothelium. A separate group of studies is the study of ED patterns in various diseases, in particular, following data are available: endothelial dysfunction suggests a complicated course of chronic obstructive pulmonary disease against the background of coronary heart disease. Thus, damage to the endothelium by lipid peroxidation products, violation of the balanced synthesis of vasoactive factors by the endothelium worsens its protective properties, makes it sensitive to the effects of damaging factors, disrupts the wall homeostasis and promotes atherogenesis.

Keywords: endothelium, endothelial dysfunction, research methods, atherosclerosis, reactive hyperemia, vascular ultrasonography, lipid peroxidation, nitric oxide.

Pathological modification of the endothelium and disorder of its barrier-transport and regulatory functions are considered today as the main link of atherogenesis. Such endothelial changes are accompanied by an imbalance of vasoconstriction/vasodilation and are designated by the term "endothelial dysfunction" (ED). For many years, the problems of structural and functional changes in blood vessels are relevant, studied in atherosclerosis, arterial hypertension, comorbid conditions.

The aim of the study. Conduct a study of the scientific literature on the isolation of the most relevant methods for identifying and evaluating endothelial dysfunction.

During the investigation there was detected a considerable variety of the materials and methods in different authors and researching groups. To investigate a state of endothelium the experimental animals chose: the rabbits [1-2] and rats [3]; there were the patients: the young healthy and the old practically healthy persons [4-6], the patients with arterial hypertension [7-9], ischemic heart disease [10-13]; the patients with the combined diseases: COPD and ischemic heart disease [14-17]. A significant group of studies (experimental and clinical) was conducted to study the effect of lipid peroxidation, oxidadative stress on the development of endothelial dysfunction [18-21].

The next step of the research was the analyses and conclusions' assessment for the state of endothelium at using different objects and methods of investigation.

In one of such multiply research the abdominal parts of aorta in the rabbits on the hypercholesterol diet were investigated [22]. By angiography it was established that in the group of study rabbits who had a hypercholesterol diet, starting from the 8th week of the study, an uneven narrowing of the abdominal aorta, less pronounced in the proximal end of this vessel, was even more pronounced from the 12th week of observation. Histological and morphological examination showed progression of damage to the internal elastic membrane, thickening of the aortic intima. In the control group (with normal nutrition) no such changes were detected.

Experimental studies have confirmed the well-known fact that before menopause, women have a lower risk of hypertension, coronary heart disease, and therefore cardiovascular disasters than their male peers. A study of the influence of sex hormones on the state of the vascular wall was conducted [23]. Mice deficient in endothelial nitric oxide synthetase (eNOS) and with gonadectomy that had been subcutaneously implanted with estradiol depot were examined. Compared with groups without gonadectomy and/or without additional estradiol administration. It was found that the combined effect of endothelial synthetase nitric oxide and estradiol had the maximum protective effect. In the absence of sex hormones, eNOS had a weak effect on vascular tone and exogenous estradiol had a powerful overprotective effect even in the absence of eNOS.

Influence of a few humoral factors on vasoregulatory function was investigated in the patients with the essential hypertension (EH) [7]. Using the method of dopplerography, the flow-dependent dilation of the brachial artery during the test with reactive hyperemia was checked. Using the immunoenzymatic method (IEMA) the level of the soluble vascular cell adhesion molecule (VCAM-1S) was controlled. Aldosterone and IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor-1) contents were investigated with the method of radioimmunoassay. One of the humoral factors examined in the research was an aggregation ability of platelets induced by ADP. At the research of the flow-dependent dilation of the brachial artery during the test with reactive hyperemia, increase of the vessel's diameter $d(\Delta d)$ was equal $2 \pm 7,46\%$, while in the control group, in the practically healthy persons - $12,0 \pm 2,9\%$. Level of adhesion molecules (VCAM-1S) in the patients with AH was equal $713,9 \pm 123,2$ ng/ml and in the group of healthy persons - $590,8 \pm 51,8$ ng/ml. Aldosterone's content in the investigated group was $101,41 \pm 50,17$ ng/ml while in the control group - $42,7 \pm 13,1617$ ng/ml. The scientists remarked in their conclusion that level of the adhesion molecules (VCAM-1S) and an aggregation ability of platelets induced by ADP to a greater degree correlate with impaired vasoregulatory function of the endothelium. In the patients with EH there was detected a real connection of increase in the blood IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor-1), the adhesion molecules (VCAM-1S), aldosterone and an aggregation ability of platelets that was associated with marked violation of endothelium-dependent dilatation of the brachial artery.

Endothelial dysfunction was investigated as a possible predictor of complicated course of COPD on the background of ischemic heart disease [14]. There were

examined the patients with combined cardiopulmonary pathology in dynamic with 2 years of interval. 4 groups of the patients were selected: the control, group of the patients with COPD, patients with ischemic heart disease (IHD) and the patients with COPD and IHD.

Non-invasive examination of the endothelial regulation of the vascular tone was conducted with high resolution ultrasound. Pressure was pumped in the cuff to get the level of systolic blood pressure increased by 50 mm Hg for 5 minutes. The brachial artery's (BA) diameter was estimated after 30, 60, 90 seconds and 5 minutes later. A nitroglycerin tablet sublingually was administered to the patients and 2 minutes later the brachial artery's diameter was checked again.

The reaction by increase blood flow was calculated as a difference in BA diameters on the background of reactive hyperemia (RH) and the initial one. The reaction by nitroglycerin – as the difference of BA diameters on the second minute after nitroglycerine intake and the initial. The indicator of the growth deficit fraction of brachial artery was calculated as the reactions by nitroglycerin and by reactive hyperemia. The brachial artery reaction was considered as normal when its dilation on the background of reactive hyperemia was by 10% more than initial. The less degree of vasodilatation (vasoconstriction) was considered as pathological reaction.

The content of nitrous oxide in serum was made by the nitrites' concentration determination. Thickness of the intima-media complex compared in the patients of four groups. The increase of brachial artery diameter after the test with its compression was minimal in the patients with combined cardiopulmonary pathology ($4,39 \pm 0,10$ mm) while in the control group the index was ($4,68 \pm 0,9$ mm). The indicator of growth deficit fraction of brachial artery in the group of the patients with COPD and IHD was maximal ($9,85 \pm 0,79\%$) while in the group COPD ($7,02 \pm 0,35\%$) and in the group IHD ($8,5 \pm 0,61\%$). In control group the indicator was absent. Thickness of the intima-media complex was minimal in the control group ($0,72 \pm 0,03$ mm) in the group with IHD it was ($1,24 \pm 0,03$ mm) somewhat less than in the group with COPD and IHD ($1,23 \pm 0,04$ mm). As the result of the conducted research, the conclusion was made that endothelial dysfunction predicts a complicated course of COPD on the background of ischemic heart disease.

To examine the nitric oxide's level in the vascular endothelium of the patients with diabetes the next research was made [4]. Lipidogram was administered to the patient; the intensity of free-radical oxidation of lipids was estimated according to the level of malonaldehyde; the level of nitric oxide detected using the summary content in plasma its stable metabolites – nitrites and nitrates; the nitrites' concentration was fixed using electrophotometry and Griss reaction; the endothelial function was checked according to its vascular motor activity, in the test with endothelium-dependent dilatation of the brachial artery using high-resolution ultrasound. The normal reaction of brachial artery was considered that one at which its diameter at the period of reactive hyperemia was increased by more than 8,5% from the initial.

The purpose of an investigation PERTINENT was to discover the mechanisms of antihypertensive medicines' influence on the humoral indexes of state of endothelium [10, 24]. In this research an influence of the

inhibitor of ACE Perindopril on the endothelial function, in vitro, on the cellular level. In addition, the levels of angiotensin-2, bradykinin and the metabolites of nitrogen (nitrites, nitrates) were monitored in plasma. The research discovered that treatment with Perindopril causes the reliable decrease of angiotensin-2 level and increase of bradykinin's level (the natural phenomenon of renin-angiotensin system's block), the natural increase of the levels on nitric oxide metabolites' level by 17 %. The increase of nitric oxide metabolites was proved by the natural growth of endothelial synthetase of nitric oxide by 27 %. So, there were clinically proved the increase of nitric oxide's formation and the endothelial function's improvement due to the treatment with the ACE - inhibitor Perindopril.

The markers of the functional endothelial state and inflammation were studied in the patients with arterial hypertension [8]. Epadol (omega-3 polyunsaturated fatty acids) and the folic acid were administered to the patients. There were investigated the markers of the endothelial dysfunction: the Willebrand factor, the soluble adhesion molecules, homocysteine, C-reactive protein, interleukin-6, L-selectin. The immuno-enzymatic method was used. Non-invasive investigation of the functional state of endothelium was made using the tests with an reactive hyperemia.

Age changes of the endothelial vasodilators' and vasoconstrictors' levels were examined in plasma of the healthy young and old patients (60-74 years old) [5]. The functional state of endothelium was estimated by the method of dopplerography. The volume velocity of the skin blood flow was checked on the back surface of the forearm, in the beginning, after the formation of reactive hyperemia and after the subcutaneous adrenalin injection. The reactive hyperemia was created by compression of the shoulder's vessels for 3 minutes (pressure in the cuff was 50mm Hg more than level of systolic blood pressure). There were estimated a maximal volumetric velocity of blood flow and time of its achievement. Adrenaline hydrotartrate solution, in the dose 0,1ml was injected subcutaneously, 5mm above the sensor of the skin flow meter. There were detected a minimal volumetric velocity of blood flow of the skin, the time of its achievement after adrenaline injection and time to restore the values of the initial indicators. The levels of prostacyclin, prostaglandin E and $F_{2\alpha}$, thromboxane A_2 and angiotensin II in plasma were determined by the radioimmunoassay method. Endothelin content was measured by immunoenzymatic method using reagents Endothelin-1 ELISA system, NO_2 level was determined using the reagent Griss.

As a result, it was established that increase of volumetric velocity of skin blood flow, on the peak of reactive hyperemia, as well as the duration of hyperemia, when performing a cuff test, in the elderly persons are significantly smaller than in the young people. The increase of volumetric velocity in the group of the young was equal 5,3 ml/min (min·100g), in the group of the elderly – 3,2ml/min (min·100g) ($p<0,05$; $p<0,01$) in comparison with the young. The time of hyperemia (the cuff test) in the young was $125,3 \pm 7,1$ seconds, in the elderly - $93,2 \pm 5,2$ seconds ($p<0,05$). The reaction to adrenaline injection in elderly patients was much more considerable than in the young. Time to restore the initial volumetric velocity in the young group was equal $63,2 \pm 4,1$ seconds and at the same time in the elderly group - $78,3 \pm 7,2$ seconds ($p<0,01$). Level

of the vasoactive substances that synthesize in endothelium in the elderly patients was different significantly. Endothelin content in the young was $4,1 \pm 0,2$ pmol/l, in the elderly group - $6,2 \pm 0,2$ pmol/l ($p<0,01$). The nitrous oxide in the young was $16,7 \pm 1,3$ mmol/l, in the group with age 60-74 years old - $8,4 \pm 1,1$ mmol/l ($p<0,01$). The thromboxane A_2 in the young group was equal $265,1 \pm 21,3$ mmol/l, at the same time in the group of the elderly healthy persons - $396,4 \pm 19,5$ mmol/l. The conclusion that follows from the results of research: the changes of endothelial reactions with aging can be relate to the disorders of hormone synthetic function of endothelium depends on the age. Determination of the level of vasoactive substances that are synthesized in endothelium at different ages serves as confirmation of this hypothesis. Violation of the vascular wall homeostasis contributes to the atherosclerotic process. The results of research demonstrate that with aging the levels of endothelial relaxing factor (NO), prostacyclin, prostaglandin E are decreased significantly. At the same time, the levels of endothelin-1, thromboxane and angiotensin-II increase. One of the reasons of violation of synthesis of the endothelial vasodilators (NO) with aging – possibly there is a lack of the substrate-precursor of L-arginine. Experimentally was proved that injections of L-arginine to elderly animals increased the endothelium-dependent vasodilatation. So, in the aging organism there are physiological precursors for decreased synthesis of vasodilators. The same precursors can cause an excessive synthesis of vasoconstrictors.

The investigation examined lipid peroxidation connected with interaction of oxidation products with endothelium, that was considered as the initial damage causing the initiation of atherogenesis [11]. An assumption was made that a process of free-radical modification and destruction of proteins is a possible reason of the enzymes' inactivation at oxidant stress. The oxidant modification of proteins can be a reason of appearance of antigen characteristics in them and development of an autoimmune process to own proteins. To reply to the questions the patients with a progressing ischemic heart disease were chosen. There were investigating the products of free-radical oxidation of proteins in serum, the products of free-radical oxidation of proteins in lipoproteins of low density and lipoproteins of very low density, diene conjugates in platelets, malondialdehyde, catalase activity. The results of the investigation have proved that the products of free-radical oxidation of proteins are the markers of progress of ischemic heart disease. Damage of proteins in endothelium by the products of free-radical oxidation of lipids is one of the first steps of atherogenesis that leads to appearance of endothelial dysfunction.

One of the factors that initiates atherosclerosis and promotes its progression is considered today the Willebrand factor [12]. At mechanical damage of carotid artery endothelium there was discovered the same increase of expression of the WF as after balloon angioplasty. The WF is synthesized in megakaryocytes from which platelets are released; at the same time, the factor is synthesized in endothelium as well. This WF creates a complex with the VIII factor of blood coagulation. This complex makes the VIII factor stable to participate as a cofactor for a thrombus formation. The WF has two groups of the active centers, the first for the connection with collagen and glycosaminoglycans of the subendothelial matrix, another for the

connection with the receptors of platelets. The platelets attach to the altered endothelium with their receptors GP-I-b, the endothelium changes due to the interaction of WF and microfibrils of sub endothelium. The WF becomes a kind of bridge between the platelets and the subendothelial. The WF was investigated in the patients with different degrees of atherosclerosis in coronary arteries. In the conclusions there is a statement that the greater is the prevalence of atherosclerosis in coronary arteries in the patients with ischemic heart disease, the higher is level of WF. The patients with IHD and the signs of destroyed atherosclerotic plaque level of WF is increased. In the patients with IHD and diabetes, dyslipidemia of II-b, II-a types, in the smokers the WF is higher than in the patients without these disorders. The changes of the level of WF reflect a state of the endothelium in the patients with IHD. The WF in the patients with the endothelial dysfunction is elevated on average of 53,7 %, after the compression of brachial artery, in the patients with the preserved endothelial function its content is decreased on average of 29,3 %.

The processes of an oxidant stress and its influence on the structural – functional state of erythrocytes and endothelium were examined in the patients with post-infarction cardiosclerosis, during aorto-coronary bypass operations [25]. The main indices of the metabolism of free radicals there were detected: the glutathione peroxidase, superoxide dismutase, reduced glutathione, binreductase (ferricyanide reductase activity, FRA), methemoglobin, MetHb and membrane-bound hemoglobin, MbHb. The intensiveness of free-radical oxidation in the erythrocytes' membranes was estimated by the content of malondialdehyde. Activation of free-radical oxidation in the erythrocytes was stimulated by the disorders in the system of hemoglobin: a pronounced decrease of FRA, a pronounced increase of MetHb and MbHb. As a result of these changes, the system of secondary generation of reactive oxygen species emerged, that strengthened the processes of free-radical oxidation in erythrocytes. Formation of toxic compounds, peroxynitrites and nitrates associated with hyperproduction of reactive oxygen species can act as the leading factors of damage of lipid-protein structures during the formation of oxidant stress. This mechanism is possible at the period of reperfusion of myocardium that develops at such complications of aorta-coronary bypass as acute coronary syndrome, disorders of rhythm and acute cardiac insufficiency. To prevent and to adjust the oxidant stress at the surgery of aorta-coronary bypass the effective antioxidants should be prescribed with a complex treatment.

Conclusions.

Electronic and histochemical methods detected the changes of the landscape of endothelium by changing the morphology of endotheliocytes.

Dopplerography has proven a decrease in flow-dependent dilation as one of the reliable criteria for endothelial dysfunction. This method is one of the most often used to study ED.

Activation of lipid peroxidation, as a probable cause of the initiation of atherogenesis, was indicated by an increase in the chemiluminescence intensity from the surface of the affected endothelium, a decrease in the activity of catalase and glutathione reductase. Among the indicators of lipid peroxidation, as proven markers of atherogenesis initiation, are the products of free-radical

oxidation of proteins in serum, the products of free-radical oxidation of proteins in lipoproteins, diene conjugates in platelets, malonic dialdehyde.

With hyperproduction of reactive oxygen species is connected the toxic complexes formation such as peroxynitrites and nitrates that can be the leading damaging factors for lipid-protein structures at formation of oxidant stress.

Activation of free radical oxidation in red blood cells, as one of the causes of endothelial dysfunction, has been proven by abnormalities in the hemoglobin system (levels of methemoglobin, membrane-bound hemoglobin). The main predictors of endothelial dysfunction are glutathione peroxidase, superoxide dismutase, reduced glutathione, ferricyanide reductase activity.

It has been proven that a sufficient quantity of sex hormones has a vasoprotective effect.

There was proved an important role of nitric oxide (NO) for regulation of functional state of endothelium, the increased activity of NO-synthetase is the reason of nitric oxide content that is confirmed by the increased level of its metabolites in the blood.

The influence of humoral factors on ED has been established: the aggregation ability of platelets induced by ADP in patients on arterial hypertension is 5 times higher than in healthy individuals. Levels of adhesion molecules (VCAM-1S), insulin-like growth factor (IGF-1) and aldosterone content are elevated in hypertension and attest to ED.

Studies have established the relationship of the blood coagulation system and the state of the endothelium: changes in the level of Willebrand factor reflect the state of the endothelium in patients with coronary artery disease (in patients with ED the level of WF is increased).

In elderly healthy persons the endothelium synthesizes less vasodilators and more vasoconstrictors (proven by the radioimmune method).

Damage of endothelium by the products of lipid peroxidation, disorder of the balanced synthesis of vasoactive factors in endothelium impair its protective properties making it sensitive to the influence of damaging factors, destroying wall hemostasis and promotes atherogenesis.

References.

1. Kakauridze N, Tsagareli Z, Khunashvili N. Aorta wall, myocardial and brain structural parallel changes in early stage of experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2021. 33: e58-59. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.166
2. Havrysh AS, Lisovets MA, Blahodarov VM, Isaiechkina IM. Osoblyvosti morfofunktsionalnoi perebudovy endoteliiu aorty pry alimentarnomu aterosklerozi ta hiperadrenalinemii. *Likarska sprava*. 1998. 8:61-5.
3. Davis CM, Fairbanks SL, Alkayed NJ. Mechanism of the sex difference in endothelial dysfunction after stroke. *Transl Stroke Res*. 2013 Aug 1; 4(4): 381–389. DOI: 10.1007/s12975-012-0227-0
4. Takeda Y, Matoba K, Sekiguchi K, Nagai Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R. Endothelial Dysfunction in Diabetes. *Biomedicines*. 2020. 8(7):182. DOI: 10.3390/biomedicines8070182
5. Korkushko VIu, Lyshnevskiaia VIu, Asynova MY. Vikovi zminy rivnia endotelialnykh vazodyliatoriv i

- vazokonstryktoriv v plazmi krovi praktychno zdorovykh liudei. Zhurnal Akademii medychnykh nauk Ukrainy. 2003. 9 (1):164-9.
6. Cheng Y, Sun T, Yin C, Wang S, Li Z, Tao Y, Zhang H. Correlations of high-frequency ultrasound evaluation of brachial artery endothelial dilatation and carotid atherosclerosis with glucose and lipid metabolism, inflammatory cytokines, severity of coronary artery disease and vascular endothelial function in elderly patients. *Cellular and Molecular Biology*. 2022. 68(5):207-12. DOI: 10.14715/cmb/2022.68.5.28
7. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front Med (Lausanne)*. 2022. Jan 20, 8: 798958. DOI: 10.3389/fmed.2021.798958
8. Shchepina NV. Vplyv epadolu (omeha-3 PNZhK) ta foliievoi kysloty na markery funktsii endoteliu ta zapalennia u khvorykh na arterialnu hipertoniю. *Liky Ukrainy*. 2007. 111:52-55.
9. Maio R, Sciacqua A, Bruni R, Pascale A, Carullo G, Scarpino PE, Addesi D et al. Association between Hemoglobin Level and Endothelial Function in Uncomplicated, Untreated Hypertensive Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2011. March; 6(3):648-55. DOI: 10.2215/CJN.06920810
10. Ceconi C, Fox K, Remme W et al. On behalf of the EUROPA. Investigators on behalf of the PERTINENT Investigators. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc. Res*. 2007. 73:237-46. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.10.021
11. Lomakovskiy OM. Zv'язok dyslipidemii ta oksydatyvnoho stresu zi stanom humoralnoho imunitetu u patsiientiv z ishemichnoiu khvoroboioiu sertsia zi stabilnoiu stenokardiieiu. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal*. 2022. 2, (88):1-6. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.88.17167
12. Lutai MI, Holikova IP, Deiak SI, Slobodskoi VA, Nemchyna OA. Vzaiemozv'язok faktoriv Villebranda z sudynorukhovoiu funktsiieiu endoteliu u khvorykh z riznym stupenem vyrazhenosti aterosklerozu koronarnyi arterii. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2003. 6:3-17.
13. Zuchi C, Tritto I, Carluccio E, Mattei C, Cattadori G, Ambrosio G. Role of endothelial dysfunction in heart failure. *Heart failure reviews*. 2020.25(1):21-30.
14. Xiao-Fang Li, Cheng-Quan Wan, Yi-Min Mao. Analysis of pathogenesis and drug treatment of chronic obstructive pulmonary disease complicated with cardiovascular disease. *Front Med (Lausanne)*. 2020. Nov.4:9:979959. DOI: 10.3389/fmed.2022.979959
15. Vaes AW, De Boever P, Franssen FME, Uszko-Lencer NH, Vanfleteren LE. Endothelial function in patients with COPD: an updated systematic review of studies using flow-mediated dilatation. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2023.17(1):53-69. DOI: 10.1080/17476348.2023.2176845
16. Theodorakopoulou MP, Alexandrou ME, Bakaloudi DR, Pitsiou G, Stanopoulos I, Kontakiotis T, Boutou AK. Endothelial dysfunction in COPD: a systematic review and meta-analysis of studies using different functional assessment methods. *ERJ Open Research* Apr 2021, 7 (2) 00983-2020; DOI: 10.1183/23120541.00983-2020
17. Tudorache E, Fira-Mladinescu O, Traila D, Marc M, Rajnovanu RM, Tofolean DE, Fildan AP. Endothelial dysfunction: The possible link between cardiovascular comorbidities and phenomenon of inflammaging from COPD. *Medicine*. 2022, August 19. 101(33):pe30078. DOI: 10.1097/MD.00000000000030078
18. Pacinella G, Ciaccio AM, Tuttolomondo A. Endothelial Dysfunction and Chronic Inflammation: The Cornerstones of Vascular Alterations in Age-Related Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022.23(24):15722. DOI:10.3390/ijms232415722
19. Padmaja S, Huke RE. The reaction of nitric oxide with organic peroxy radicals. *Biophys Res Commun*. 2003.195:539-44. DOI: 10.1006/bbrc.1993.2079
20. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Critical Care Clinics*. April 2020. Volume 36(2):307-321. DOI:https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009
21. Higashi Y. Roles of Oxidative Stress and Inflammation in Vascular Endothelial Dysfunction-Related Disease. *Antioxidants*. 2022.11(10):1958. DOI: 10.3390/antiox11101958
22. Liang SN, Xu K, Zhong HS. Establishment of Rabbit Abdominal Aortic Atherosclerosis Model by Pancreatic Elastase Infiltration Associated with High Fat Diet. *Acta Cardiol Sin*. 2015. Sep.31(5):406-13. DOI: 10.6515/acs20141027c.
23. Hodgins JB, Knowles JW, Kim Hyung-Suk, Smithies O, Maeda N. Interactions between endothelial nitric oxide synthase and sex hormones in vascular protection in mice. *J Clin Invest*. 2002. Feb 15.109(4): 541-548. DOI: 10.1172/JCI14066
24. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S, Salvetti A. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension*. 2003.Jun;41(6):1281-6. DOI: 10.1161/01.HYP.0000070956.57418.22
25. Akila, D'souza B, Vishwanath P, D'souza V. Oxidative injury and antioxidants in coronary artery bypass graft surgery: off-pump CABG significantly reduces oxidative stress. *Clin Chim Acta*. 2007 Jan;375(1-2):147-52. DOI: 10.1016/j.cca.2006.07.001

УДК 616-07+611.018.74+616-092.9

**ВИКОРИСТАННЯ РІЗНИХ МАТЕРІАЛІВ ТА
МЕТОДІВ ДЛЯ ОЦІНКИ СТАНУ ЕНДОТЕЛІО
В НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

І.М. Гайова, І.В. Тимків, М.В. Близнюк, В.Є. Нейко

*Івано-Франківський національний медичний
університет, Івано-Франківськ, Україна;
Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини імені
професора М.М. Бережницького
ORCID ID: 0009-0007-5118-7820,
e-mail: igayova@ifnmu.edu.ua;
ORCID ID: 0000-0002-1759-4576,*

e-mail: itymkiv@ifnmu.edu.ua;
ORCID ID: 0000-0002-0612-785X,
e-mail: mblyzniuk@ifnmu.edu.ua;
ORCID ID: 0000-0002-6033-2387,
e-mail: vnejko@ifnmu.edu.ua

Резюме. Ендотеліальна дисфункція є однією з ключових тем теоретичної та практичної медицини. Під ендотеліальною дисфункцією (ЕД) розуміють дисбаланс вазоконстрикції/вазодилатації, що відбувається за рахунок змін у виділенні вазоактивних біологічних субстанцій. Вивчається роль ЕД при гіпертензії, атеросклерозі та інших ураженнях судин. Методи визначення ЕД поділяють на дві групи: перша включає інвазивні та неінвазивні методики вивчення тону судин в умовах зміненого кровотоку (сюди відносять ультразвукові дослідження, ангіографії), друга група – це вивчення вмісту, концентрацій циркулюючих маркерів. Атеросклероз є клінічним проявом ЕД і поширеність цього патофізіологічного стану надзвичайна. Є численні роботи, де проведені спроби проаналізувати закономірності змін в ендотелії, а значить і вазоконстрикції/вазодилатації в різних експериментах: у тварин і у людини; на судинах різного діаметру; пацієнтів обирали для будь-якого віку, здорових, з монопатологією або з коморбідними станами.

Допплерографія довела зниження потоково-залежного розширення як один з надійних критеріїв ЕД. Численні роботи присвячені ролі перекисного окислення ліпідів у розвитку ЕД, серед маркерів ініціації атерогенезу – продукти вільнорадикального окиснення білків у сироватці крові, продукти вільнорадикального окиснення білків у ліпопротеїнах, дієнові кон'югати у тромбоцитах, малоновий діальдегід. Підтверджено важливу роль оксиду азоту в регуляції функціонального стану ендотелію. Недостатність статевих гормонів названа серед факторів, що провокують зміни у функціонуванні ендотелію. Обґрунтовано, що підвищення рівня адгезії молекул (VCAM-1S), інсуліно-подібний фактор росту (IGF-1), вміст альдостерону при артеріальній гіпертензії підтверджують ендотеліальну дисфункцію. Таким чином, пошкодження ендотелію продуктами перекисного окислення ліпідів, порушення збалансованого синтезу вазоактивних факторів ендотелієм погіршує його захисні властивості, робить його чутливим до впливу вражаючих факторів, порушує гомеостаз стінки і сприяє атерогенезу.

Ключові слова: ендотелій, ендотеліальна дисфункція, методи досліджень, атеросклероз, реактивна гіперемія, ультрасонографія судин, перекисне окислення ліпідів, оксид азоту.

Стаття надійшла в редакцію 28.08.2024 р.

Стаття прийнята до друку 24.11.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.117
УДК 613.98

РОЛЬ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ В ПІДТРИМЦІ ЗДОРОВ'Я ТА ПІДВИЩЕННІ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ЛІТНІХ ЛЮДЕЙ

І.В. Мезенцева¹, О.С. Павлович², В.Д. Ярликова³*Заклад вищої освіти "Академія рекреаційних технологій і права", м. Луцьк, Україна*

ORCID ID: 0000-0002-1455-9708, e-mail: mezencevainna2@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-3840-6933, e-mail: olhapavlovychbio@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6993-9433, e-mail: yarlykovas@gmail.com

Резюме. Дана стаття присвячена проблемі оптимізації програми фізичної реабілітації літніх людей. Актуальність теми зумовлена збільшенням кількості людей похилого віку серед населення та необхідністю підтримки їх фізичного та психологічного благополуччя. Фізіологічний процес старіння супроводжується якісними та кількісними змінами практично у всіх органах людини. Ці складні, але незворотні природні процеси зрештою призводять до обмеження психофізичних та відновних можливостей організму. Одним зі шляхів забезпечення нормального функціонування організму літніх людей є ведення здорового способу життя та оптимальний рівень фізичної активності. Фізична реабілітація має важливе значення для збереження здоров'я людей похилого віку, покращення їх рухливості, зниження ризику падінь і підвищення загального життєвого тону. Основна мета діяльності у літніх людей, з особливим акцентом на фізичні вправи, самостійне функціонування, гальмування прогресивних інволюційних змін, поліпшення самопочуття, збереження правильної фігури, поліпшення рівноваги. Відповідна фізична активність для людей похилого віку може значно вплинути на їх ставлення до себе та середовища, в якому вони функціонують, підвищуючи «якість життя» і таким чином приносить задоволення. Особлива увага в статті приділяється практичним аспектам впровадження фізичної реабілітації, включаючи розробку індивідуалізованих програм вправ, адаптованих до потреб і можливостей літніх людей. Вказується на необхідність постійного моніторингу прогресу і коригування програм фізичних вправ відповідно до індивідуальних результатів. Стаття підкреслює значення фізичної реабілітації як важливого інструмента для покращення здоров'я, так і якості життя літніх людей, а також надає рекомендації для практичного застосування фізичних вправ у реабілітаційних програмах. Подальші дослідження будуть спрямовані на встановлення оптимальних методів і стратегій фізичної реабілітації.

Ключові слова: фізична реабілітація, реабілітаційні програми, тренування, мотивація, старіння, функціональна здатність, опорно-руховий апарат, якість життя, окислювальний стрес, аеробні вправи, кардіореспіраторна підготовка.

Вступ. З початку 20-го століття спостерігається тенденція зростання тривалості життя людей. В деяких країнах цей показник збільшився вдвічі. За статистичними даними, станом на 2015 рік, кількість людей старше 65 років у світі становила близько 617 мільйонів. Згідно з оцінками демографів, очікується, що до 2050 року кількість людей старше 80 років зросте до 447 мільйонів. Це становитиме третину чисельності населення станом на 2024 рік [1]. Згідно прогнозу даних вчених, на процес старіння населення вирішальний вплив мають культурні та соціально-економічні фактори. Процес старіння супроводжується не тільки погіршенням стану здоров'я, але й інвалідністю. Функціональний статус впливає на якість життя та ризик смерті, госпіталізацію, інституціоналізацію, використання медичних та соціальних ресурсів тощо. Всесвітня організація охорони здоров'я, підкреслює важливість функціонального стану для підтримки добробуту в літньому віці [2, 3]. Здорове старіння - це розвиток і підтримка функціональних здібностей, які сприяють добробуту в подальшому житті. Це означає, що навіть люди з кількома захворюваннями все ще можуть відчувати здорове старіння, якщо вони зберігають свою поточну функціональну здатність.

Однак ця внутрішня здатність починає поступово зменшуватися після досягнення зрілості, приблизно у віці 20-25 років, і темп зниження складає близько 1 % на рік [4, 5]. Коли рівень внутрішньої функціональної здатності досягає критичного порогу, здатність впоратися з навантаженнями середовища стає недостатньою, що може призвести до розвитку інвалідності. У літніх людей перехід від здоров'я до інвалідності є довготривалим процесом, що може тривати роками [6, 7]. Зі зменшенням внутрішньої функціональної здатності також знижується функціональний резерв. Функціональний резерв є важливим для того, щоб уникати негативного впливу стресових факторів і для відновлення організму після їхнього впливу [8, 9]. Коли внутрішня функціональна здатність і функціональний резерв знижуються, ризик розвитку додаткових проблем, таких як інвалідність, збільшується, а можливість відновлення організму суттєво зменшується. На етапі, коли внутрішня функціональна здатність вже низька, але ще не досягла порогу інвалідності, і функціональний резерв зменшений, важливо застосовувати заходи для часткового або повного відновлення організму [10]. На цьому етапі люди мають високий ризик несприятливих наслідків, таких як інвалідність, госпіталізація, інституціоналізація або смерть, але все ще зберігають потенціал

для покращення стану здоров'я [11, 12]. Фізична реабілітація відіграє ключову роль у підтримці здоров'я та підвищенні якості життя літніх людей. Вона допомагає зберегти й навіть покращити функціональні можливості, що критично важливо для уповільнення процесу інвалідності та підвищення здатності адаптуватися до стресових факторів [13, 14]. Реабілітація сприяє зменшенню рівня слабкості, підвищує функціональний резерв і знижує ризик розвитку серйозних ускладнень, таким чином сприяючи збереженню автономії та покращенню загального стану літніх людей.

Обґрунтування дослідження. Дана стаття ґрунтується на аналізі світової практики застосування комплексів фізичних вправ для реабілітації літніх людей. Необхідною умовою підбору правильної стратегії реабілітації людей старшого віку є систематизація інформації про засади фізичної реабілітації цієї групи населення. Старіння супроводжується зниженням фізичної активності, збільшенням ризику хронічних захворювань, зменшенням м'язової сили, погіршенням гнучкості й балансу. Своєю чергою, зниження фізичної активності призводить до порушення функцій опорно-рухового апарату, що може призвести до обмеження мобільності та підвищення ризику падінь. З огляду на це, розробка індивідуальних програм фізичної реабілітації є необхідною умовою підтримки здоров'я та покращення якості життя осіб похилого віку. Значний відсоток літніх людей з тої чи іншої причини має обмежений доступ та низьку мотивацію щодо виконання структурованих програм фізичної реабілітації.

На сьогодні існує безліч наукових доказів, що підтверджують ефективність різних типів фізичних вправ. Основними вправами, що застосовується у програмах фізичної реабілітації людей похилого віку є аеробні та силові навантаження, вправи на гнучкість та баланс. Світова практика підтверджує їх ефективність у покращенні загального стану здоров'я та функціональних можливостей організму. Дослідження впливу фізичної реабілітації на відновлення функціональної здатності організму дозволяє розробити найбільш ефективні стратегії для підтримки фізичної активності у літніх людей. Ключовою проблемою є розробка та впровадження персоналізованих програм фізичної реабілітації для людей із різними рівнями фізичної підготовки. Тому метою даної роботи було дослідження впливу фізичної реабілітації на підтримку здоров'я та підвищенні якості життя літніх людей, а також визначення найбільш ефективних методів та програм, що сприятимуть реалізації цих цілей.

Матеріали і методи. Дослідження включали комплексне вивчення наукових праць, сучасних технологій та оцінку діагностичних підходів, які використовуються у фізичній реабілітації для збереження здоров'я та підвищення якості життя людей похилого віку. Оцінено різноманітні техніки, їх ефективність та досконалість. Для того, щоб порівняти методи та визначити найкращі рішення для забезпечення фізичної реабілітації та загального здоров'я літніх людей були проаналізовані наукові бази даних Scopus, PubMed, Crossref та Google Scholar та ін.

Результати дослідження. Результати глобального аналізу показали, що такі характеристики

учасників, як звички, бар'єри та стимули, відіграють критичну роль у підвищенні мотивації до виконання фізичних вправ серед пацієнтів з хронічними захворюваннями та літніх людей [2, 13, 14]. Родрігес та колеги розглядають вплив силових тренувань на саркопенію, падіння та загальний стан здоров'я людей похилого віку, які проживають у громаді. Огляд підтверджує ефективність тренувань з опором для пом'якшення саркопенії та запобігання падінь [13]. Зокрема, тридцять шість оглядів підтвердили важливість попередньої оцінки як фізичного, так і психічного здоров'я учасників для створення ефективних програм. Аналіз також виявив, що потенційні бар'єри й фактори, які можуть полегшити виконання вправ, необхідно враховувати ще до початку програми, щоб забезпечити її успішність. Фаррелл і Фокс дослідили вплив прогресивних силових тренувань на стан саркопенії серед людей похилого віку, які проживають у громаді. Вони виявили, що прогресивне тренування з опором ефективно бореться із саркопенією та покращує фізичне здоров'я [14]. Ще одним важливим аспектом є інтегрування фізичних вправ у їхній спосіб життя. Це передбачає створення програм, які відповідають індивідуальним потребам і інтересам учасників. Автори відзначили, що розробка індивідуальних вправ є критично важливим фактором для підвищення рівня позитивного ставлення пацієнтів літнього віку до фізичної реабілітації. Є дані щодо застосування інтелектуальних допоміжних технологій у реабілітації літніх людей. Вони вважають, що такі технології пропонують цінну підтримку в покращенні результатів реабілітації та сприянні незалежності [15]. Індивідуалізація програми дозволяла краще відповідати потребам і можливостям кожного учасника, що значно підвищує ймовірність успіху. Хоча психологічні аспекти не були настільки сильно представлені в загальному аналізі, було зазначено, що підвищення самомотивації і самоефективності учасників є одним з найбільш корисних психологічних факторів для підтримки регулярного виконання вправ. У наукових працях є дані, що танцювальні вправи можуть покращити різні аспекти фізичних функцій і загального самопочуття [16]. Програма фізичної реабілітації включає розробку стратегій, які допомагають учасникам відчувати себе здатними до досягнення своїх цілей і боротися з труднощами, що виникають під час виконання вправ.

Дослідження показують, що фізична реабілітація відіграє ключову роль у підтримці здоров'я та підвищенні якості життя літніх людей [1, 3]. Зокрема, регулярні фізичні вправи та реабілітаційні програми допомагають уповільнити процес старіння та зменшити ризик розвитку серйозних захворювань. Одне з досліджень підтвердило, що фізичні вправи значно покращують функціональний стан літніх людей, зокрема їхню м'язову силу, витривалість і мобільність [17]. Автори стверджують, що це знижує ризик інвалідності та сприяє такій активності як підйом по сходах або ходьба на короткі відстані. За літературними даними, найбільш ефективними комплексами вправ є такі, що поєднують у собі аеробні навантаження, силові тренування та вправи на гнучкість. Дані комплекси вправ для фізичної реабілітації літніх людей показали найкращі результати у покращенні

загального стану здоров'я [16]. Багато дослідників стверджують, що фізична реабілітація має позитивний вплив на функціонування серцево-судинної системи. Фізична активність сприяє зменшенню ризику серцево-судинних захворювань, сприяє зниженню артеріального тиску і стабілізує серцевий ритм. Є свідчення про те, що фізичні вправи сприяють покращенню дихальної функції у літніх людей та застосовуються у складі комплексної терапії респіраторних захворювань. Кардіотренування також допомагають урегулювати рівень цукру в крові та пришвидшити обмін речовин, що є важливим для профілактики і контролю цукрового діабету [18].

Огляд праці Струліка і Вернера підкреслює, що регулярна фізична активність сприяє продовженню тривалості життя та покращенню фізичного здоров'я осіб похилого віку [19]. Авторами встановлено вплив рівня фізичного навантаження на стан здоров'я та тривалість життя. Їхні висновки свідчать про те, що оптимальне фізичне навантаження має позитивний вплив на стан здоров'я похилих людей і має позитивну кореляцію з тривалістю життя. У наукових працях багатьох авторів є свідчення позитивного впливу регулярних фізичних навантажень на підтримку нормального рівня таких гормонів, як інсулін і кортизол, що в свою чергу знижує ризик розвитку метаболічних захворювань.

Доведено значний вплив фізичної активності на розвиток окислювального стресу і виникнення запальних процесів [1, 20]. Автори [20] встановили, що фізична активність дозволяє зменшити ризик хронічних захворювань і покращити загальний стан здоров'я. Зокрема, Ель Ассар та колеги дослідили вплив фізичної активності на окислювальний стрес і запалення, пов'язані зі старінням м'язів і судин [21]. Вони виявили, що фізична активність допомагає зменшити окислювальний стрес і запалення, сприяючи більш здоровому старінню. Фізична реабілітація сприяє підтримці функціонального резерву організму. Це сприяє адаптації літніх людей до стресових ситуацій і допомагає відновленню після захворювань або травм. Фізична активність позитивно впливає на психо-емоційний стан та допомагає літнім людям зберігати фізичну активність, незалежність і якість життя. Описано різні типи програм вправ, кожна з яких має свої особливості та вплив на скелетні м'язи і загальну функцію організму. Фізична активність охоплює будь-який рух тіла, що викликаний роботою м'язів, і веде до підвищення витрат енергії. Фізичні вправи, в свою чергу, є структурованими рухами, виконуваними з певною частотою і з метою покращення конкретних аспектів фізичної форми, таких як м'язова сила, гнучкість, баланс чи серцево-судинна витривалість. Основним принципом фізичних вправ є специфічність: для досягнення адаптацій в м'язах, кардіореспіраторній та центральній системах необхідно включати вправи, що впливають на всі ці компоненти [4]. Для осіб зі слабкістю рекомендовано багатокomпонентні програми фізичних вправ, що включають різні види навантажень і вважаються найбільш ефективними.

Попри встановлену ефективність різних програм фізичних вправ, ідеальний склад такої програми для кожної особи ще не визначено. Тренування

повинні бути призначені як лікування вікової слабкості та адаптовані відповідно до індивідуального прогресу. Лікарі, які розробляють програми вправ, повинні коригувати дозування (тривалість, тип, інтенсивність і частоту) відповідно до потреб кожного пацієнта, щоб створити ефективний і обґрунтований протокол для клінічної практики [1, 5].

Аеробні вправи відіграють важливу роль у покращенні аеробної потужності, яка визначається здатністю серця і легень постачати м'язам кисень. Зниження цієї здатності, що спостерігається після тридцятирічного віку, негативно впливає на виконання повсякденних завдань. Тренування на витривалість здатні підвищити пікове значення VO_2 , що є критично важливим для боротьби зі слабкістю у літніх людей. Адаптація м'язів до аеробних навантажень підвищує їх окислювальну здатність, що веде до збільшення стійкості до втоми та покращенню м'язової витривалості [4].

Для оцінки серцево-легеневої функції використовуються різні методи, зокрема серцево-легеневе тестування з фізичним навантаженням, яке базується на аналізі газообміну під час фізичної активності. Серцево-легеневе тестування з фізичним навантаженням є найточнішим інструментом для оцінки непереносимості фізичного навантаження і кардіореспіраторної придатності, хоча його використання обмежене дорогим обладнанням і специфічними умовами [3, 4]. Але тест є важливим для діагностики та лікування таких захворювань, як серцева недостатність і легенева гіпертензія, і може використовуватися в старшій віковій групі для покращення фізичної активності.

Вивчено кілька стандартних тестів для оцінки фізичної здатності літніх людей, таких як 6-хвилинний тест ходьби та тест на 400 метрів. Ці тести зазвичай проводяться в довгому коридорі (рекомендована довжина ≥ 30 метрів) з використанням секундоміра. Для підвищення безпеки та точності тестування можуть бути розставлені стільці вздовж коридору, а також присутній фахівець, який йде за пацієнтом. Тест на 400 метрів виявився прогностичним інструментом для оцінки ризику серцево-судинних захворювань, обмежень рухливості та проблем із рухливістю у літніх людей, навіть у тих, хто не повідомляє про труднощі при ходьбі [2]. Існують також додаткові методи оцінки, такі як тест на 4 метри зі старту стоячи, який добре перевірений і демонструє корисні результати. Швидкість ходьби понад 1,4 м/с свідчить про можливість самостійного виконання повсякденних завдань, тоді як швидкість менш ніж 0,8 м/с вказує на ймовірну слабкість, підвищений ризик падіння і залежність від допомоги при виконанні повсякденних та професійних завдань [5].

Американський коледж спортивної медицини та Американська кардіологічна асоціація рекомендують літнім людям не менше 150 хвилин аеробного тренування середньої інтенсивності на тиждень (по 30 хвилин п'ять днів на тиждень) або 60 хвилин інтенсивної активності три дні на тиждень. Хоча ослаблені люди можуть не досягати цих рекомендацій, помірне збільшення активності та силові вправи можуть позитивно вплинути на функціональне покращення [1, 6]. Існує багато способів підвищення аеробної витривалості, таких як швидка ходьба, біг, водна аеробіка,

плавання, танці та їзда на велосипеді. Нещодавно досліджені програми високої інтенсивності з інтервалами (HIIT) також показали позитивні результати. Ходьба є найбільш [2] доступним і ефективним методом, який легко вбудувати в повсякденне життя та оцінити в клінічних умовах. Хоча існують різні підходи, стандартизовані рекомендації щодо аеробних вправ для ослаблених людей поки що відсутні [4].

Силові вправи визначаються як тренування, що спрямоване на розвиток сили м'язів. Втрата м'язової сили з віком, бездіяльністю, травмами або іммобілізацією зумовлена порушенням нервово-м'язової активації і зменшенням м'язової маси. Силові тренування є важливими для запобігання саркопенії та падінням, зберігаючи при цьому функціональну здатність [13, 14]. Один з найбільш популярних методів вимірювання м'язової сили – це тест на силу захоплення, який зазвичай проводиться за допомогою гідравлічного динамометра JAMAR. Для визначення максимального рівня сили часто використовується метод одного повторення (1-RM), який є золотим стандартом для оцінки м'язової сили. Силові тренування слід проводити через день, особливо на початкових етапах, з використанням простих інструкцій і технік підтримки [15].

Втрата м'язової сили з віком відбувається приблизно на 3 % щорічно після 50 років, що втричі швидше, ніж втрата сили. Сила ніг сильно впливає на фізичну працездатність літніх людей, і м'язову силу можна виміряти за допомогою різних вправ. Одним з простих і недорогих тестів є "5 разів сидячи-стоячи" (5STS), який виявився ефективним і клінічно значущим. Інтенсивність силового тренування повинна коливатися від 30 % до 60 % від максимальної ваги, яку можна підняти (1-RM), щоб максимізувати вихідну потужність. Учасники повинні виконувати концентричні вправи якомога швидше [7]. Силові тренування особливо важливі для літніх людей, оскільки вони покращують швидкість ходи, стійкість на стільці і час підйому по сходах. Мета-аналізи показують, що високошвидкісні тренування можуть поліпшити короткочасну фізичну продуктивність, хоча не завжди впливають на інші функціональні показники. Менші обсяги тренувань часто пов'язані з більшими покращеннями в м'язовій силі [10].

Гнучкість визначається як діапазон рухів (ROM) одного або кількох суглобів. Вимірювання гнучкості рідко зустрічається в дослідженнях, і жоден з існуючих методів не отримав широкого визнання. Один з найкращих варіантів для оцінки змін у ROM – використання гоніометра для вимірювання діапазону рухів кожного конкретного суглоба. Програма розтягування спрямована на збільшення ROM шляхом підвищення толерантності до статичного та динамічного розтягування. Статичне розтягування передбачає утримання позиції в кінці діапазону руху, тоді як динамічне розтягування включає поступове збільшення ROM через повторювальні рухи. Динамічне розтягування можна включити в розминку, тоді як статичні вправи краще виконувати на етапі охолодження [2, 11].

Рівновага забезпечується комплексною роботою нервово-м'язової системи, сенсорних систем (вестибулярна, зорова, соматосенсорна) та когнітивних

систем (мозочок, гіпокамп, префронтальна та тім'яна кора). З віком ці системи поступово втрачають свою ефективність, що збільшує ризик падінь. Порушення міжсуглобової координації та затримки у реакціях м'язів також грають роль у цьому процесі. Тест балансу Берга є одним з найбільш поширених методів для оцінки рівноваги у літніх людей, але він є досить тривалим. Альтернативою тестові балансу Берга є оцінка балансу за допомогою тесту SPPB (Short Physical Performance Battery), що є швидшим і зручнішим для клінічної практики [2, 16].

Вправи на рівновагу, включаючи як динамічні, так і статичні елементи, можуть зменшити частоту падінь на 24% та зменшити число осіб, які зазнали падінь, на 13%. Багатокомпонентні програми, що поєднують вправи на рівновагу, функціональні вправи та силові вправи, можуть зменшити частоту падінь на 34 % та зменшити кількість осіб, які зазнали падінь, на 22 %. Контрольовані програми вправ на рівновагу продемонстрували кращі результати порівняно з неконтрольованими. Рекомендовано виконувати вправи на рівновагу тричі на тиждень, з яких принаймні два заняття мають бути під наглядом. Залежно від потреб, вправи можуть включати стійку на одній нозі, напівтандемну та тандемну стійку, ходьбу на носках, п'ятах, в тандемі, на дошці для балансування та координацію очей-рук або очей-ніг [17, 19]. Зміна умов виконання (відкриті чи закриті очі, різні поверхні, додавання когнітивних завдань) може значно вплинути на ефективність тренування. Програма повинна включати як статичні, так і динамічні завдання, зміну основи опори, варіації висоти центру ваги і чіткі поверхні для стояння. Складність вправ повинна поступово зростати, включаючи рухові та когнітивні завдання [18].

Нещодавні дослідження [1] показали ефективність таких методів, як рухові образи (РО) та спостереження за діями (СД), що набувають популярності завдяки їхній здатності активувати нейрони без фізичних навантажень. РО включає розумову симуляцію дій, що активує нейрони без фактичного виконання рухів, тоді як СД використовує принципи нейронауки і дзеркальних нейронів для посилення нейронної активації через розумову практику. Ці методи вважаються безпечними і ефективними, не викликаючи додаткового нервово-м'язового стресу. Проте їх ефективність ще потребує подальшого підтвердження. Найважливіший аспект фізичної активності – це регулярність її виконання. Часто рейтингові показники програм фізичних вправ є недостатніми, і порівняння між дослідженнями може бути ускладнене через різні звіти [20].

За дослідженнями провідних вчених було з'ясовано наступні випадки успішної реабілітації літніх людей [1]. У дослідженні взяли участь 100 літніх людей (72-98 років), які проживали в будинку для людей похилого віку. Після 10 тижнів виконання програми фізичної реабілітації, що включала тренування з підвищення м'язової сили, мультивітамінні добавки або обидва методи, було помічено поліпшення м'язової сили, швидкості ходьби та м'язової маси. Група, що отримувала обидва методи (фізичні вправи і добавки), набрала вагу в порівнянні

з групами, що отримували лише фізичні вправи чи до-
бавки.

У іншому дослідженні брали участь 424 літніх людей (70-89 років) з низьким балом тесту SPPB (менше або дорівнює 9). Пацієнти проходили 24-тижневу програму фізичної реабілітації (аеробні вправи, силові вправи, вправи на баланс та гнучкість). Це призвело до покращення результатів тесту SPPB і тесту на 400 метрів порівняно з контрольною групою [2].

216 літніх людей (≥ 70 років) з ознаками слабкості, за критеріями Фріда, пройшли 12-місячну комплексну інтервенцію. Це включало оцінку харчування, психологічну допомогу та фізіотерапію. Інтервенція покращила результати тесту SPPB і зменшила слабкість через 12 місяців.

24 літніх людей (≥ 90 років) з ознаками слабкості та передслабкості пройшли 12-тижневу програму фізичних вправ, яка включала тренування м'язової сили, баланс і відновлення ходьби. Було зафіксовано покращення результатів тесту TUG, зменшення кількості падінь і підвищення м'язової сили.

818 літніх людей (70-89 років) брали участь у структурованій програмі помірної інтенсивності фізичних вправ, яка включала аеробні вправи, опірність і гнучкість. Результати показали зменшення основних проблем з мобільністю порівняно з програмою здоров'я.

89 літніх людей (65-91 років) з ознаками передслабкості пройшли 12-тижневу програму фізичних вправ, яка включала тренування сили, балансування та харчування. Програма не забезпечила тривалих покращень в м'язовій силі, але контрольна група також не показала значних змін.

100 літніх людей (≥ 70 років) з ознаками слабкості пройшли 24-тижневу програму фізичних вправ, яка включала пропріоцепцію, аеробні вправи, силу та розтяжку. Це сприяло зменшенню слабкості, покращенню когнітивних та емоційних показників, а також зменшенню кількості візитів до лікаря.

20 літніх людей (77-95 років) з ознаками слабкості пройшли 6-тижневу програму фізичних вправ, що включала силові тренування й інтервальні тренування високої інтенсивності (HIIT). Результати показали зменшення слабкості, покращення результатів на тестах SPPB, м'язової сили та аеробної здатності.

370 літніх людей старше 75 років, які перебували в стаціонарі, пройшли індивідуалізовану програму помірних фізичних вправ. Застосування даного комплексу вправ дозволило покращити результати тестів SPPB і Barthel, а також знизити рівень функціонального регресу.

У даному дослідженні брали участь 964 літніх людей зі слабкістю, які хворіли на цукровий діабет 2 типу. Учасники дослідження пройшли 16-тижневу комплексну терапію, яка включала прогресивні вправи на баланс і навчальну програму з оптимізації харчування. Дослідники встановили, що застосування фізичної реабілітації до цієї групи пацієнтів призвело до покращення результатів тесту SPPB і підвищення загального функціонального стану учасників експерименту.

127 літніх людей з ознаками слабкості (≥ 50 років) пройшли 12-тижневу програму фізичних вправ, що включала аеробні вправи, силові навантаження,

когнітивні тренування та настільні ігри. За результатами експерименту, у літніх людей було відмічено зниження рівня слабкості та покращення витривалості, балансу, мовленнєвої здатності та загального стану здоров'я.

Результати дослідження С. Хана та співавторів [10] представили результати тестування нового підходу до догляду за госпіталізованими літніми людьми, який орієнтований на відновлення їхньої автономії через персоналізовані втручання. Цей підхід включав передачу контролю за лікуванням від медичних закладів до пацієнтів через самокеровані програми. Комплексна програма реабілітації поєднувала у собі фізичні вправи, збалансоване харчування та підтримку як в стаціонарі та вдома. Авторами було використано змішані режими втручання. Вони включали телемедицину та особисті консультації за участю медичних асистентів, фізіотерапевтів і дієтологів [1]. Ця наукова праця дозволяє оцінити ефективність комплексного підходу до фізичної реабілітації літніх людей в порівнянні зі стандартним доглядом, зокрема в контексті ослаблення та запобігання розвитку слабкості у літніх пацієнтів. Модель самоконтролю, що включала фізичне навантаження та збалансоване харчування виявилася практичною та отримала позитивні відгуки від літніх людей. Найвищі результати було отримано при використанні даної програми на ранніх стадіях слабкості [8]. Пацієнти показали високу прихильність до програми, як під наглядом, так і без нього, з низьким рівнем відмови від участі. Вплив втручання виявився тривалим, з позитивними результатами, що зберігалися протягом 6 місяців. Результати показали середній і високий ефект на показники слабкості, що має клінічне значення. Наприклад, пацієнт з легкою слабкістю міг покращити свій стан до такого рівня, що після втручання його більше не класифікували як ослабленого. Поліпшення в оцінках фізичної працездатності (SPPB) можна пояснити високим рівнем прихильності до програми вправ, як під наглядом, так і без нього. Вищий рівень прихильності до втручання має більший вплив на фізичну працездатність, як це показало попереднє дослідження [15]. Вплив силових тренувань, зокрема вправ для сидіння та вставання, був значним. Однак розбіжності між загальними і окремими оцінками компонентів SPPB можуть бути зумовлені початковими відмінностями та траєкторією відновлення учасників після госпіталізації [20]. Поліпшення балансу через 6 місяців може бути частиною загального відновлення після госпіталізації, хоча тренування для балансу не були основною частиною програми. Авторами зроблено припущення, що силові тренування, навіть якщо вони не були спеціально націлені на баланс, сприяли його покращенню через вплив на м'язи нижніх кінцівок. Представлені вище результати досліджень підкреслюють важливість включення силових вправ у програми фізичної реабілітації, особливо коли час для фізичних навантажень обмежений [21]. Майбутні дослідження можуть також бути спрямовані на роль участі громади та зміни в способі життя після госпіталізації для встановлення впливу фізичної реабілітації на якість життя літніх людей.

Висновки. У статті розглянуто програми вправ, що включають аеробні, силові, а також вправи

на гнучкість та баланс. Результати аналізу праць провідних вчених показали, що фізичні навантаження сприяють зниженню ризику захворювань і поліпшенню функціональних можливостей людей похилого віку. Встановлено, що такі аеробні вправи, як швидка ходьба чи плавання, покращують серцево-судинну витривалість та загальний стан здоров'я. Силкові вправи запобігають саркопенії та сприяють підтриманню м'язової сили, дозволяють зберегти фізичну активність та зменшити ризики падінь. Вправи на гнучкість допомагають підтримувати діапазон рухів у суглобах і зменшують ризик травм. Балансувальні вправи важливі для покращення координації і зменшення частоти падінь, що є особливо актуальним для літніх людей. Встановлено, що можливість адаптації програми вправ відповідно до індивідуальних потреб та можливостей кожної людини. У статті приведено результати досліджень, що показали взаємозв'язок між регулярним виконанням фізичних вправ та зменшенням ризику розвитку хронічних захворювань і покращенням фізичного стану і загальної якості життя літніх людей.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References.

- Angulo J, El Assar M, Álvarez-Bustos A, Rodríguez-Mañas L. Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. *Redox Biology* [Internet]. 2020 Aug;35:101513. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2020.101513>
- Collado-Mateo D, Lavín-Pérez AM, Peñacoba C, Del Coso J, Leyton-Román M, Luque-Casado A, et al. Key Factors Associated with Adherence to Physical Exercise in Patients with Chronic Diseases and Older Adults: An Umbrella Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2021 Feb 19;18(4):2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18042023>
- Xing Y, Yang SD, Wang MM, Feng YS, Dong F, Zhang F. The Beneficial Role of Exercise Training for Myocardial Infarction Treatment in Elderly. *Frontiers in Physiology* [Internet]. 2020 Apr 24;11. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2020.00270>
- Physical Activity as a Determinant of Healthy Aging. Prevention and Management of Cardiovascular and Metabolic Disease [Internet]. 2023 Apr 14;159–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/9781119833475.ch11>
- Healthy Aging. Prevention and Management of Cardiovascular and Metabolic Disease [Internet]. 2023 Apr 14;91–104. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/9781119833475.ch7>
- Lazosky A. Mental Health, Aging, and Physical Activity. *Physiology of Exercise and Healthy Aging* [Internet]. 2021;165–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.5040/9781718235922.ch-009>
- Chittrakul J, Siviroj P, Sungkarat S, Sapbamrer R. Multi-System Physical Exercise Intervention for Fall Prevention and Quality of Life in Pre-Frail Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2020 Apr 29;17(9):3102. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17093102>
- Otones P, García E, Sanz T, Pedraz A. A physical activity program versus usual care in the management of quality of life for pre-frail older adults with chronic pain in primary care: randomized controlled trial. 2020 Jun 19; Available from: <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-33919/v1>
- Effectiveness of a Physical Activity Intervention for Pre-frail Older Adults With Chronic Pain. *Case Medical Research* [Internet]. 2019 Aug 5; Available from: <http://dx.doi.org/10.3152/ct1-nct04045535>
- Han CY, Sharma Y, Yaxley A, Baldwin C, Woodman R, Miller M. Individualized Hospital to Home, Exercise-Nutrition Self-Managed Intervention for Pre-Frail and Frail Hospitalized Older Adults: The INDEPENDENCE Randomized Controlled Pilot Trial. *Clinical Interventions in Aging* [Internet]. 2023 May;Volume 18:809–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/cia.s405144>
- Izquierdo M, Duque G, Morley JE. Physical activity guidelines for older people: knowledge gaps and future directions. *The Lancet Healthy Longevity* [Internet]. 2021 Jun;2(6):e380–3. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s2666-7568\(21\)00079-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2666-7568(21)00079-9)
- Garcia Meneguci CA, Meneguci J, Sasaki JE, Tribess S, Júnior JSV. Physical activity, sedentary behavior and functionality in older adults: A cross-sectional path analysis. Reppermund S, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2021 Jan 29;16(1):e0246275. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246275>
- Rodrigues F, Domingos C, Monteiro D, Morouço P. A Review on Aging, Sarcopenia, Falls, and Resistance Training in Community-Dwelling Older Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2022 Jan 13;19(2):874. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19020874>
- Farrell E, Fox S. 149 Power-agers: the effect of Progressive Resistance Training (PRT) on sarcopenia status of community dwelling older adults. Age and Ageing [Internet]. 2023 Sep;52(Supplement_3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afad156.013>
- MacNeil M, Hirslund E, Baiocco-Romano L, Kuspinar A, Stolee P. A scoping review of the use of intelligent assistive technologies in rehabilitation practice with older adults. *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology* [Internet]. 2023 Jul 27;19(5):1817–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17483107.2023.2239277>
- Liu X, Shen PL, Tsai YS. Dance intervention effects on physical function in healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clinical and Experimental Research* [Internet]. 2020 Jan 1;33(2):253–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-019-01440-y>
- Guo X bin, Tang L, Zhang X yang. Effects of different exercise types on balance function in healthy older adults and Parkinson's patients : A systematic review and meta-analysis [Internet]. *INPLASY - International Platform of Registered Systematic Review and Meta-analysis Protocols*; 2024 Jul. Available from: <http://dx.doi.org/10.37766/inplasy2024.7.0042>
- Physical Activity, Longevity, and Physical Health. *Physical Activity ampnumx0026; Behavioral*

- Medicine Physical activity ampnumx0026; behavioral medicine [Internet]. :16–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.4135/9781452233765.n2>
19. Strulik H, Werner K. Time-inconsistent health behavior and its impact on aging and longevity. *Journal of Health Economics* [Internet]. 2021 Mar;76:102440. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhealeco.2021.102440>
 20. Barranco-Ruiz Y, Paz-Viteri S, Villa-González E. Dance Fitness Classes Improve the Health-Related Quality of Life in Sedentary Women. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2020 May 26;17(11):3771. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17113771>
 21. El Assar M, Alvarez-Bustos A, Sosa P, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Effect of Physical Activity/Exercise on Oxidative Stress and Inflammation in Muscle and Vascular Aging. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022 Aug 5;23(15):8713. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23158713>

UDC 613.98

THE ROLE OF PHYSICAL REHABILITATION IN MAINTAINING HEALTH AND IMPROVING THE QUALITY OF LIFE OF THE ELDERLY

I.V. Mezentseva, O.S. Pavlovych, V.D. Yarlykova

Private Higher Education Institution "Academy of Recreational Technologies and Law"
 ORCID ID: 0000-0002-1455-9708,
 e-mail: mezencevainna2@gmail.com
 ORCID ID: 0000-0002-3840-6933,
 e-mail: olhapavlovychbio@gmail.com
 ORCID ID: 0000-0002-6993-9433,
 e-mail: yarlykovas@gmail.com

Abstract. The article is devoted to the problem of supporting the physical and psychological well-being of the elderly. The relevance of the topic "The role of physical rehabilitation in maintaining health and improving the quality of life of the elderly" is due to the increase in the number of elderly people in the population and the need to support their physical and psychological well-being. Ageing is accompanied by decreased physical activity and functional capabilities and an increased risk of developing chronic diseases, negatively affecting quality of life. Physical rehabilitation is essential in maintaining the health of the elderly, improving their mobility, reducing the risk of falls, and increasing overall vitality. Because the effectiveness of rehabilitation programs can vary, research in this

area will help to develop optimal strategies to improve the quality of life of older adults. This article examines the importance of physical activity for older people. The primary attention is paid to the impact of physical activity on the general state of health, functional capabilities and quality of life of the elderly. The purpose of the work is to study the impact of physical rehabilitation on the health and quality of life of the elderly and evaluate the effectiveness of various types of physical exercises in maintaining functional capabilities and reducing the risk of age-related diseases.

Different types of physical exercises, including aerobic, strength, flexibility and balance exercises, were analyzed in the context of their effectiveness in maintaining and improving the health of the elderly. The role of these exercises in reducing the symptoms of age-related diseases, improving physical functions and reducing the risk of falls has been studied. Balance and strength training exercises effectively decrease the frequency of falls and related injuries. Multi-component exercise programs that combine balance, strength, and aerobic training are particularly effective. Regular exercise has been found to increase muscle strength and improve balance, flexibility and aerobic endurance, which in turn positively affects the overall quality of life. The article pays special attention to the practical aspects of physical rehabilitation implementation, including the development of individualized exercise programs adapted to the unique needs and capabilities of each elderly individual. The need for constant monitoring of progress and adjustment of physical exercise programs according to individual results is indicated. In general, the article emphasizes the importance of physical rehabilitation as a tool for improving the health and quality of life of the elderly, and also provides recommendations for the practical application of physical exercises in rehabilitation programs. While physical rehabilitation is beneficial, maintaining adherence to exercise programs remains a challenge. Strategies to improve adherence include personalized exercise plans, ongoing support from healthcare providers, and community-based programs. The effectiveness of physical rehabilitation varies among individuals. Tailoring exercise programs to meet the specific needs and capabilities of each elderly person is essential for maximizing benefits. Further research will be aimed at establishing optimal methods and strategies for physical rehabilitation. The article will be of interest to medical workers, scientists, representatives of health care authorities, elderly people and their families, as well as public and charitable organizations.

Keywords: physical rehabilitation, rehabilitation programs, training, motivation, ageing, functional capacity, musculoskeletal system, quality of life, oxidative stress, aerobic exercises, cardiorespiratory training.

Стаття надійшла в редакцію 21.08.2024 р.

Стаття прийнята до друку 22.11.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.124
УДК 616.853-053.2/.5]616-07:316.27

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ХІРУРГІЧНОГО ПЛАНУВАННЯ У ДІТЕЙ З ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЮ ЕПІЛЕПСІЄЮ: 18 F-ФДГ ПЕТ/КТ У ПОЄДНАННІ З ІНШИМИ НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНИМИ МЕТОДАМИ

О.Г. Олійніченко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м.Київ, Україна
ORCID ID: 0000-0001-5544-6526, e-mail: elenosol86@gmail.com

Резюме. Фармакорезистентна епілепсія, що характеризується тривалою схильністю до епілептичних випадків, є одним із найпоширеніших неврологічних розладів. Приблизно одна третина хворих на епілепсію має напади, резистентні до протиепілептичних препаратів, і потребує хірургічного видалення епілептогенної області.

Мета дослідження. Визначити ефективність 18 F-ФДГ ПЕТ/КТ у поєднанні з іншими нейровізуалізаційними методами при плануванні хірургічного лікування дітей з фармакорезистентною епілепсією.

Матеріали та методи. Матеріалами роботи були сучасні наукові публікації авторів, які вивчають фармакорезистентну епілепсію у дітей, методи нейровізуалізації та способи її лікування. Пошук було проведено в наукометричних базах даних Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar. Під час проведення дослідження було використано методи теоретичного узагальнення та групування, аналізу, синтезу та узагальнення отриманих результатів.

Результати. За останнє десятиліття відбулося багато розробок у радіофармацевтичних препаратах, нових методів аналізу зображень і нове програмне забезпечення для визначення локалізації епілептогенної зони. Однак, епілептичне вогнище дуже важко ідентифікувати шляхом візуальної оцінки, оскільки воно може являти собою гіпо- або гіперметаболічні порушення з нечіткими межами. Незважаючи на це ще спостерігаються несприятливі результати хірургічного лікування. Це вказує на необхідність застосування додаткового радіоіндикатора та більшого вдосконалення методів аналізу зображень або програмного забезпечення для кращої локалізації епілептогенної зони. Багато досліджень показали, що кількісна ФДГ-ПЕТ надає важливу інформацію. Використання 18 F-ФДГ ПЕТ/КТ дозволяє визначити більш точно локалізацію епілептогенної зони, яку магнітно-резонансна томографія може пропустити, тоді як область гіпометаболізму, що виявляється за допомогою 18 F-ФДГ ПЕТ/КТ, може бути більшою, ніж площа анатомічного ураження, виявленого на МРТ. Інтеграція мультимодальної візуалізації продемонструвала значну цінність як у діагностиці області ураження, так і в розробці ефективних хірургічних стратегій при лікуванні дітей з фармакорезистентною епілепсією.

Висновки. ПЕТ/КТ 18F-ФДГ є необхідним методом для визначення дітей зі структурними ураженнями головного мозку та визначення причини нападів. Поєднання радіофармацевтичних розробок, нових методик і програмного забезпечення, покращує локалізацію епілептогенної зони та забезпечує краще розуміння епілепсії. Доведено, що вони не тільки передбачають прогноз, але й покращують результат хірургічного лікування епілепсії.

Ключові слова: фармакорезистентна епілепсія, діти, нейровізуалізація, методи лікування, хірургія, радіофармацевтичні препарати, епілептогенна зона, позитронно-емісійна томографія з комп'ютерною томографією, 18F-фтордизоксиглюкози, магнітно-резонансна томографія, комп'ютерна томографія.

Вступ. Встановлено, що епілепсія відноситься до одного з найпоширеніших неврологічних захворювань, яке має стійку схильність до виникнення епілептичних нападів. В результаті цього розвиваються нейробиологічні, когнітивні, психологічні та соціальні порушення [1, 2].

Питання етіології епілепсії ще до кінця не вивчено. Вона розвивається після різноманітних пошкоджень головного мозку, а саме, черепно-мозкових травм, труднощів при народженні або після перенесених інфекцій (менінгіт). Крім того, у частини пацієнтів визначається генетична схильність до епілепсії [3, 4]. На визначення тактики лікування дітей з епілепсією впливає тип нападів, вік дитини, застосування інших препаратів.

Для прийняття рішення про операцію з приводу епілепсії, пацієнти повинні пройти серію тестів у рамках звичайної стандартної передопераційної оцінки, щоб визначити «передбачувану» епілептогенну зону (ЕЗ) та визначити кандидатів на хірургічне

втручання. Для цього існує декілька неінвазивних методів, таких як збір анамнезу, неврологічне обстеження, нейропсихологічна оцінка, електроенцефалограма (ЕЕГ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), одnofотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT), позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) та інвазивний метод, тобто внутрішньочерепна ЕЕГ за допомогою електродів. Для локалізації ЕЗ жоден тест не є ідеальним для ідентифікації, тому він потребує консенсусу кількох досліджень [5, 6].

Обґрунтування дослідження. Більшість пацієнтів (близько 70 %) лікуються за допомогою медикаментозної терапії, тоді як інші залишаються з фармакорезистентною епілепсією (ФРЕ). Для допомоги таким дітям використовують хірургічне лікування, яке сприяє контролю над судомами, допомагає зменшити частоту епілептичних нападів, затримку нервового розвитку та покращити якість життя дітей [7]. Для успішного хірургічного втручання необхідно проведення

якісної передопераційної діагностики, рівень якої залежить від методів нейровізуалізації.

Мета роботи – визначити ефективність 18 F-ФДГ ПЕТ/КТ у поєднанні з іншими нейровізуалізаційними методами при плануванні хірургічного лікування дітей з фармакорезистентною епілепсією.

Матеріали та методи. Матеріалами роботи були сучасні наукові публікації авторів, які вивчають фармакорезистентну епілепсію у дітей, методи нейровізуалізації та способи її лікування. Пошук було проведено в наукометричних базах даних Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar. Під час проведення дослідження було використано методи теоретичного узагальнення та групування, аналізу, синтезу та узагальнення результатів.

Виклад основного матеріалу. В наш час встановлюється зростання поширеності захворюваності на епілепсію у всьому світі, що є проблемою для охорони здоров'я. Діти з епілепсією зазвичай лікуються протиепілептичними препаратами. Однак, понад 30 % пацієнтів стають невиліковними з медичної точки зору і проходять серію обстежень, щоб визначити кандидатів на операцію з лікування епілепсії [5]. Фармакорезистентна епілепсія (ФРЕ) у дітей визначається як: напади, які не припиняються, попри прийом максимально допустимих доз принаймні двох відповідно підібраних протиепілептичних препаратів, з середньою частотою одного нападу на місяць, протягом більше 18 місяців і менше 3 місяців періоду без нападів протягом цих 18 місяців [8].

Встановлено, що діти з ФРЕ мають постійні судоми, що призводить до інвалідності, затримки нейрокогнітивного розвитку і потребують хірургічного лікування. Результат якого, в переважній більшості, залежить від якості й вірно обраної передопераційної діагностики. За останнє десятиліття відбулося багато методологічних розробок у діагностиці захворювання. Розробили нові методи аналізу зображень і впровадили нове програмне забезпечення із залученням штучного інтелекту для локалізації ЕЗ. Крім того, раннє виявлення нападів може допомогти підвищити безпеку, зменшити тривожність пацієнта і забезпечити невідкладне лікування [2, 5].

В наш час ЕЗ визначена як «мінімальна кількість кори головного мозку, яку необхідно відрізати (інактивувати або повністю від'єднати), щоб позбавити пацієнта від нападу». Доведено, що повна хірургічна резекція має більш важливе значення для повного або неповного позбавлення від судом, точна передопераційна локалізація може не тільки сприяти зниженню ризику операції, але й допомогти розробити ідеальну стратегію операції, яка також може мати значний вплив на зменшення післяопераційних ускладнень та покращення прогностичних результатів. Тому дуже важливо точно визначити ЕЗ і функціональні зони мозку.

Методи ядерної медицини відіграють важливу роль у численних дослідженнях на етапі передопераційної оцінки пацієнтів з ФРЕ. У поєднанні з іншими методами, методи ядерної медицини можуть допомогти ідентифікувати ЕЗ, особливо у випадках суперечливих даних, негативної магнітно-резонансної томографії (МРТ), фокальної кортикальної дисплазії або позаскрової епілепсії. І одним з основних

сучасних методів цього вимірювання є ПЕТ з використанням комп'ютерної томографії (КТ) з використанням 18F-флудеооксилюкози (18F-ФГД) [7, 9, 10].

ПЕТ/КТ дозволяє оцінити фізіологічні та патофізіологічні процеси у дітей з ФРЕ за допомогою вимірювання молекулярних і біохімічних змін, що визначаються в мозку ще до початку структурних змін, але які не завжди можна виявити за допомогою КТ або МРТ. Вимірювання метаболізму глюкози служить сурогатним біомаркером неврологічної патології при різних неврологічних захворюваннях. Здорові клітини мозку сильно метаболізуються глюкозою і тому активно поглинають 18F-ФГД – аналог глюкози. 18F-ФГД ПЕТ/КТ вважається непрямим маркером енергетичного метаболізму нейронів шляхом вимірювання розподілу глюкози [11].

Однак при ФРЕ, поглинання 18-ФДГ знижується в уражених ділянках мозку, тому спостерігається вогнищевий або дифузний гіпометаболізм. Області гіпометаболізму 18F-ФДГ на ПЕТ/КТ-скануваннях значно корелюють з ділянками майже безперервних епілептиформних розрядів на іСЕЕГ і часто збігаються з результатами гістопатологічного дослідження кортикальної мальформативної тканини [8].

Застосування 18 F-ФГД ПЕТ/КТ може допомогти в визначенні області гіпометаболізму, яку не встановили на МРТ, а також виявлена зона може мати більшу площу ураження ніж визначена на МРТ. Крім того, саме 18F-ФГД ПЕТ/КТ може визначити дітей із кількома структурними ураженнями головного мозку та встановити яке саме з них є причиною нападів. 18F-ФГД ПЕТ/КТ допомагає підвищити рівень виявлення епілептичних вогнищ у дітей, хоча ще не дуже широко використовується в деяких країнах [12, 13].

Багато досліджень присвячено вивченню патогенезу ФРЕ. Було встановлено, що фокальна кортикальна дисплазія (ФКД) є однією з найпоширеніших причин ФРЕ [14, 15, 16, 17] і хірургічна резекція є найефективнішим методом лікування. Більш ранній початок епілепсії був пов'язаний з ураженням первинних сенсорних областей, тоді як більш пізній початок епілепсії був пов'язаний з ураженням асоціативної кори. Ураження скроневої та потиличної часток, як правило, були більшими, ніж ураження лобової частки [1]. Потрібне детальне передопераційне обстеження, включаючи історію хвороби, симптоматику, ЕЕГ і МРТ. Під час передопераційної оцінки слід враховувати шість кортикальних зон, включаючи ЕЗ, зону початку нападу, зону подразнення, епілептогенне ураження, зону іктальних симптомів та функціональну зону [9]. Слід також оцінити функціональну область. Точна та повна резекція ЕЗ та зон початку нападу та епілептогенного ураження пов'язана з успішними результатами хірургічного втручання. Повна резекція ЕЗ асоціюється зі звільненням від судом [2]. Оцінка функціональної зони для запобігання післяопераційної дисфункції є важливою при плануванні операції. Локалізація поширеності ЕЗ у дітей із ФРЕ в основному залежить від нейроектофізіологічного дослідження та МРТ головного мозку. Типові прояви ФКД на МРТ включають зміни товщини кори, розмитість з'єднання сіро-білої речовини, підвищення інтенсивності сигналу (головним чином на T2-зважених послідовностях) і трансмантальний знак [3]. На жаль, ці ознаки

варіабельні, їх важко розрізнити, особливо при ФКД IIIa типу. Диференціація підтипу ФКД на МРТ може бути важкою, що є клінічно важливим через їх зв'язок із результатом хірургічного втручання. Крім того, деякі дослідники вважають, що просте структурне дослідження має значну частоту хибнопозитивних результатів через подібність кортикальної структури острівця та гіпокампу з гістопатологічними ознаками ФКД [4]. Виходячи з цього, використовують 18 F-ФДГ ПЕТ/КТ і МРТ для оцінки дітей з ФРЕ перед операцією, щоб знайти ЕЗ та епілептичні ураження, які неможливо розпізнати на структурному зображенні.

Параметри 18 F-ФДГ ПЕТ/КТ також можуть бути пов'язані з ідентифікацією ФКД. Оптимізація параметрів ПЕТ/КТ, таких як індикатори та біологічні маркери, може покращити швидкість виявлення. Деякі дослідники використовували ПЕТ/КТ для дослідження наявності метаболічного глутаматного рецептора типу 5 (mGluR5) у пацієнтів із фокальною епілепсією, спричиненою ФКД. У цих дослідженнях ПЕТ/КТ показали, що доступність mGluR5 була знижена при ФКД, що полегшало б передопераційну діагностику МРТ-негативної ФРЕ [12, 13]. Кількісна ПЕТ з морфометричним аналізом МРТ після обробки зображення ефективніша при позаскоровій епілепсії з негативним МРТ, ніж при епілепсії скорової частки з негативним МРТ. Для скорової епілепсії з негативним результатом МРТ він ефективніший при неокортикальній скоровій епілепсії, ніж при класичній мезіальній скоровій епілепсії [14].

ПЕТ/КТ може додати важливу інформацію для діагностики ФКД, особливо для пацієнтів із тонкими ураженнями. Крім того, це корисно для планування хірургічної стратегії. Епілептичні вогнища ФКД часто демонструють гіпометаболізм на міжнападній ПЕТ/КТ і гіперметаболізм під час нападів. Дослідження встановили, що результати ПЕТ/КТ були позитивними у 93,52 % пацієнтів з ФКД, що було значно вище, ніж частота МРТ+ (20,37 %) [9].

Автори Wang, F., Hong, S. T., Zhang, et al. (2024) вважають, що вищий показник ПЕТ/КТ-позитивних результатів може бути пов'язаний з тим, що метаболічні аномалії виникають не лише в області епілептогенного ураження, але також у зонах початку нападу, подразнення, симптоматики та функціонального дефіциту [9]. Хоча ПЕТ/КТ може додати корисну інформацію, результати часто відрізняються від результатів МРТ. Yokota та інші повідомили, що ФКД у скоровій частці має більші гіпометаболічні зони на ПЕТ/КТ порівняно з аномальними ділянками на МРТ; навпаки, жодне ураження ФКД у лобовій частці не показало більших гіпометаболічних ділянок, ніж відповідні аномальні ділянки МРТ [18]. Крім того, усі ураження ФКД з меншими гіпометаболічними ділянками, ніж аномальні ділянки МРТ, були локалізовані лише у лобовій частці, що може бути пов'язано з тим, що епілепсія скорової частки поширюється легше, а кора скорової частки має нижчу метаболічну активність, ніж інші частки. Локалізація ФКД у лобовій частці може відображати обмежене поширення, що включає лише сусідню зону. Більшість ділянок ФКД у лобовій частці розташовані в нижній частині глибоких борозен і з'єднані з поверхневою нормальною корою головного мозку [9, 18].

18 F-ФДГ ПЕТ/КТ має додаткову перевагу для локалізації та латералізації ЕЗ, особливо у пацієнтів з нормальною або безрезультатною МРТ [8, 9, 15, 17, 18]. Порівняно з МРТ або ПЕТ/КТ окремо, їх комбінація може покращити передопераційне виявлення ЕЗ. Пацієнти з ФКД типу IIIa частіше показували МРТ та ПЕТ/КТ+, ніж пацієнти з іншими типами. Це свідчить про те, що ПЕТ/КТ має високу додаткову діагностичну цінність для цих пацієнтів з негативними результатами МРТ [11]. Під час передопераційної мультимодальної оцінки локалізація обсягу ЕЗ принаймні 2 методами візуалізації допомагає досягти відсутності нападів у приблизно двох третин дітей. 18 F-ФДГ ПЕТ/КТ є найбільш чутливим методом візуалізації для усунення нападів, особливо у пацієнтів із ФКД I та II типу [11, 16].

Zhang, Q., Liao, Y., Wang, X., et al., (2021) було запропоновано штучний інтелект для 18 F-ФДГ ПЕТ/КТ може точно й ефективно ідентифікувати епілептичні вогнища, що може бути застосоване як комп'ютерний підхід для майбутньої діагностики дітей з ФРЕ [13].

Останнім часом спостерігається збільшення кількості прогресивних методів латералізації та локалізації ЕЗ, які зосереджені на регіональних аномаліях головного мозку, але більше наголошується на аналізі метаболічних мереж мозку. Карти Z-показника кінетичного параметра (K_i) на рівні вокселів, створені за допомогою динамічної 18 F-ФДГ ПЕТ/КТ з пороговим значенням Z-показника <-1,65, можна використовувати для виявлення тимчасового гіпометаболізму із нормальними статичними зображеннями ПЕТ [19]. Динамічна 18 F-ФДГ ПЕТ/КТ виявила фокальні області зміненого метаболізму в тих випадках, у яких стандартна клінічна ФДГ-ПЕТ не виявила аномалій [5, 17, 19].

В останнє десятиліття дослідження в області епілепсії все ще тривають. Основними цілями були не лише кращий розмежування ЕЗ, але й краще розуміння захворювання. Співпраця між мультидисциплінарними командами та поєднання багатьох методів нейровізуалізації є ключовими для точної локалізації ЕЗ. Узгоджені результати кожного методу візуалізації зазвичай передбачають хороші результати хірургічного втручання. Розробляються нові радіофармацевтичні препарати та зростає кількість показань до їх використання. Специфічні радіофармацевтичні препарати все ще потребують більш конкретного визначення епілептогенного вогнища не лише в цілому, але й для конкретних епілептичних синдромів. Комбінована 18F-ФДГ ПЕТ/КТ в поєднанні з іншими методами нейровізуалізації можуть покращити узгодженість локалізації ЕЗ з хірургічною резекцією у дітей з ФРЕ.

На даний час в Україні такі дослідження дітей з ФРЕ за допомогою 18 F-ФДГ ПЕТ/КТ проводяться в КНП «Київського міського клінічного онкологічного центру» в Центрі ядерної медицини. Аналіз отриманих результатів допоможе в розробці стандартних настанов та визначенні ефективності для хірургічного планування лікування у дітей з ФРЕ.

Висновки. 18F-ФДГ ПЕТ/КТ є корисним інструментом для локалізації епілептогенної зони, визначення гіпометаболізму або гіперметаболізму, а моніторинг ЕЕГ є важливим засобом кореляції результатів. Крім того, 18F-ФДГ ПЕТ/КТ допомагає визначити

кандидатів для хірургічного лікування, особливо коли результати МРТ в межах норми або коли є суперечливі результати у виявлених вогнищах.

References.

1. Wagstyl K, Whitaker K, Raznahan A, Seidlitz J, Vértés PE, Foldes S, Humphreys Z, Hu W, Mo J, Likeman M, Davies S, Lenge M, Cohen NT, Tang Y, Wang S, Ripart M, Chari A, Tisdall M, Adler S. Atlas of lesion locations and postsurgical seizure freedom in focal cortical dysplasia: A MELD study. *Epilepsia*. 2022 Jan;63(1):61-74. doi: 10.1111/epi.17130.
2. Yao P, Xu M, Yu L, Kang D, Lin Y. Surgical outcomes of focal cortical dysplasia patients with “difficult to locate” intractable epilepsy and their influencing factors. *Int J Med*. 2021;20(8):793-798.
3. Wang I, Oh S, Blümcke I, Coras R, Krishnan B, Kim S, McBride A, Grinenko O, Lin Y, Overmyer M, Aung TT, Lowe M, Larvie M, Alexopoulos AV, Bingaman W, Gonzalez-Martinez JA, Najm I, Jones SE. Value of 7T MRI and post-processing in patients with non-lesional 3T MRI undergoing epilepsy presurgical evaluation. *Epilepsia*. 2020 Nov;61(11):2509-2520. doi: 10.1111/epi.16682.
4. Gill RS, Lee HM, Caldaïrou B, Hong SJ, Barba C, Deleo F, D'Incerti L, Mendes Coelho VC, Lenge M, Semmelroch M, Schrader DV, Bartolomei F, Guye M, Schulze-Bonhage A, Urbach H, Cho KH, Cendes F, Guerrini R, Jackson G, Hogan RE, Bernasconi N, Bernasconi A. Multicenter Validation of a Deep Learning Detection Algorithm for Focal Cortical Dysplasia. *Neurology*. 2021 Oct 19;97(16):e1571-e1582. doi: 10.1212/WNL.00000000000012698. Epub 2021 Sep 14. Erratum in: *Neurology*. 2022 May 24;98(21):907. doi: 10.1212/WNL.000000000000200 293.
5. Sukprakun C, Tepmongkol S. Nuclear imaging for localization and surgical outcome prediction in epilepsy: A review of latest discoveries and future perspectives. *Front Neurol*. 2022 Dec 16;13:1083775. doi: 10.3389/fneur.2022.1083775.
6. Kaewchur T, Chamroonrat W, Thientunyakit T, Khiewvan B, Wongsurawat N, Chotipanich C, Chinvarun Y, Bunyaratavej K, Amnuaywattakorn S, Poonlad N, Sontrapornpol T, Pasawang P, Tepmongkol S. Thai National Guideline for Nuclear Medicine Investigations in Epilepsy. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2021 Spring;9(2):188-206.
7. Caminiti SP, Sala A, Presotto L, Chincarini A, Sestini S, et al. Validation of FDG-PET datasets of normal controls for the extraction of SPM-based brain metabolism maps. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2021;48(8):2486-2499. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05175-1>.
8. Abdul Aziz AF, Mohamed AR, Murugesu S, Siti Zarina AH, Lee BN. 18F-FDG PET/CT for the pre-surgical localization of epileptogenic focus among paediatric patients with drug resistant epilepsy in Malaysia: perspective of a nuclear medicine physician. *Med J Malaysia*. 2021 Jul;76(4):502-509.
9. Wang F, Hong ST, Zhang Y, Xing Z, Lin YX. ¹⁸F-FDG-PET/CT for Localizing the Epileptogenic Focus in Patients with Different Types of Focal Cortical Dysplasia. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2024;20:211-220. <https://doi.org/10.2147/NDT.S442459>.
10. Adin ME, Spencer DD, Damisah E, Herlopian A, Gerard JL, Bronen RA. Imaging of Neuromodulation and Surgical Interventions for Epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021 Oct;42(10):1742-1750. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7222>.
11. Jayalakshmi S, Nanda SK, Vooturi S, Vadapalli R, Sudhakar P, Madigubba S, Panigrahi M. Focal Cortical Dysplasia and Refractory Epilepsy: Role of Multimodality Imaging and Outcome of Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019 May;40(5):892-898. doi: 10.3174/ajnr.A6041.
12. DuBois JM, Mathotaarachchi S, Rousset OG, Sziklas V, Sepulcre J, Guiot M. C, Hall JA, Massarweh G, Soucy JP, Rosa-Neto P, Kobayashi E. Large-scale mGluR5 network abnormalities linked to epilepsy duration in focal cortical dysplasia. *NeuroImage. Clinical*. 2021;29:102552. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102552>.
13. Zhang Q, Liao Y, Wang X, Zhang T, Feng J, Deng J, Shi K, Chen L, Feng L, Ma M, Xue L, Hou H, Dou X, Yu C, Ren L, Ding Y, Chen Y, Wu S, Chen Z, Zhang H, Zhuo C, Tian M. A deep learning framework for 18F-FDG PET imaging diagnosis in pediatric patients with temporal lobe epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Jul;48(8):2476-2485. doi: 10.1007/s00259-020-05108-y.
14. Lin Y, Fang YD, Wu G, Jones SE, Prayson RA, Moosa ANV, Overmyer M, Bena J, Larvie M, Bingaman W, Gonzalez-Martinez JA, Najm IM, Alexopoulos AV, Wang ZI. Quantitative positron emission tomography-guided magnetic resonance imaging postprocessing in magnetic resonance imaging-negative epilepsies. *Epilepsia*. 2018 Aug;59(8):1583-1594.
15. Qian Z, Lin J, Jiang R, Jean S, Dai Y, Deng D, Tagu PT, Shi L, Song S. Evaluation of MRI post-processing methods combined with PET in detecting focal cortical dysplasia lesions for patients with MRI-negative epilepsy. *Seizure*. 2024 Apr;117:275-283. doi: 10.1016/j.seizure.2024.03.011.
16. Yao Y, Wang X, Zhao B, Mo J, Guo Z, Yang B, Li Z, Fan X, Cai D, Sang L, Zheng Z, Shao X, Ai L, Hu W, Zhang C, Zhang K. Hypometabolic patterns are related to post-surgical seizure outcomes in focal cortical dysplasia: A semi-quantitative study. *Epilepsia Open*. 2024 Apr;9(2):653-664. doi: 10.1002/epi4.12903.
17. Carvalho MS, Alvim MKM, Etchebehere E, Santos AO, Ramos CD, Argenton JLP, Cendes F, Amorim BJ. Interictal and postictal 18F-FDG PET/CT in epileptogenic zone localization. *Radiol Bras*. 2022. 55(5). <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2021.0141>.
18. Yokota H, Uetani H, Tatekawa H, Hagiwara A, Morimoto E, Linetsky M, Yoo B, Ellingson BM, Salamon N. Focal cortical dysplasia imaging discrepancies between MRI and FDG-PET: Unique association with temporal lobe location. *Seizure*. 2020 Oct;81:180-185. doi: 10.1016/j.seizure.2020.08.017.
19. Seshadri V, Zarroli KA, Schetlick RS, Massey JC, Reyes JM, Eluvathingal Muttikal TJ, Patrie JT, Berr SS, Fountain NB, Kundu BK, Quigg M. Dynamic FDG-PET in localization of focal epilepsy: A pilot study. *Epilepsy Behav*. 2021 Sep;122:108204. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108204.

UDC 616.853-053.2/.5]616-07:316.27

AN INTEGRATED APPROACH TO SURGICAL PLANNING IN CHILDREN WITH PHARMACORESISTANT EPILEPSY: 18 F-FDG PET/CT IN COMBINATION WITH OTHER NEUROIMAGING METHODS

O.H. Oliinichenko

Bogomolets National Medical University

ORCID ID: 0000-0001-5544-6526,

e-mail: elenosol86@gmail.com

Abstract. Pharmacoresistant epilepsy, characterized by a prolonged tendency to epileptic seizures, is one of the most common neurological disorders. Today, 70 % of patients with epilepsy are treated with drug therapy, but about 30 % of patients remain pharmacoresistant. Surgery is used to treat these children, which improves seizure control, reduces the frequency of epileptic seizures, minimizes neurodevelopmental delays, psychosocial stress, and improves the quality of life of children and families, and reduces mortality.

The purpose of the study. To determine the efficacy of 18 F-FDG PET/CT in combination with other neuroimaging methods in planning surgical treatment of children with drug-resistant epilepsy.

Materials and methods. The materials used were modern scientific publications by authors studying pharmacoresistant epilepsy in children, neuroimaging methods and methods of its treatment. The search was conducted in the scientometric databases PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar. The research was conducted using the methods of theoretical generalization and grouping, analysis, synthesis and generalization of the results.

Results. Over the past decade, there have been many developments in radiopharmaceuticals, new methods of image analysis, and new software to determine the localization of the epileptogenic zone. However, the epileptogenic focus is very difficult to identify by visual assessment, as it can be a hypo- or hypermetabolic disorder

with indistinct boundaries. Despite this, unfavorable results of surgical treatment are still observed. This indicates the need for an additional radioindicator and more advanced image analysis methods or software to better localize the epileptogenic zone. Many studies have shown that quantitative FDG-PET provides important information. The use of 18 F-FDG PET/CT allows for more precise localization of the epileptogenic zone that anatomical methods such as magnetic resonance imaging may miss, and the area of hypometabolism detected on 18 F-FDG PET/CT may be larger than the area of anatomical lesion detected on MRI. The integration of multimodal imaging has demonstrated significant value in both diagnosing the lesion area and developing effective surgical strategies in the treatment of children with pharmacoresistant epilepsy.

However, the role of 18 F-FDG PET/CT in the clinical treatment of pediatric FRE has not yet been defined as a standard of care for FRE. In Ukraine, the Center for Nuclear Medicine of the Kyiv City Clinical Oncology Center is conducting a PET/CT study on GE DISCOVERY STE and PHILIPS GEMINI TF devices with 18F-FDG injection in children with FRE. The analysis of the results will help to develop standard guidelines and determine the effectiveness for surgical treatment planning in children with FRE.

Conclusions. PET/CT 18F-FDG is an essential method for recognizing children with structural brain lesions and determining the cause of seizures. Combination of radiopharmaceutical developments, new techniques and software improves the localization of the epileptogenic zone and provides a better understanding of epilepsy. It has been proven to not only predict prognosis but also improve the outcome of surgical treatment of epilepsy. This approach can be easily adopted by epilepsy centers to improve the outcome of post-ictal seizures in patients without visible lesions on MRI.

Keywords: pharmacoresistant epilepsy, children, neuroimaging, treatment methods, surgery, radiopharmaceuticals, epileptogenic zone, positron emission tomography with computed tomography, 18F-fluorodeoxyglucose, magnetic resonance imaging, computed tomography.

Стаття надійшла в редакцію 18.11.2024 р.

Стаття прийнята до друку 28.11.2024 р.

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.129
УДК 615.014.2+582.948.4**СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ВИДІВ РОДУ ПЕРЕСТРІЧ В МЕДИЦИНІ ТА ФАРМАЦІЇ****Повідомлення 2. Хімічні властивості і фармакологічна активність видів роду Перестріч**

В.В. Резнік, А.Р. Грицик

*Івано-Франківський національний медичний університет,
кафедра фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії,
м. Івано-Франківськ, Україна,
ORCID ID: 0009-0005-2481-8119, e-mail: VikaReznik@i.ua
ORCID ID: 0000-0001-7335-887X, e-mail: grycyk@ukr.net*

Резюме. Динаміка розвитку на світовому ринку лікарських препаратів на основі сировини рослинного походження демонструє підвищений попит на лікарську сировину, що є складовим компонентом продукції фармацевтичного виробництва.

Особливу увагу сучасних науковців привертає лікарська рослинна сировина, яка вміщує різноманітні класи діючих речовин. Серед таких рослин знаходяться і види роду Перестріч, які проявляють широкий спектр фармакологічної дії. Питанню дослідження лікарської сировини роду Перестріч, а зокрема біологічно активних речовин, що вони вміщують, присвячена величезна кількість наукових робіт зарубіжних дослідників таких як Suomi J. та співавт., Munteanu M. та співавт., Erzsebet Haznagay-Radnai та співавт., Корнієвський Ю.І. та співавт. і ін.

Метою нашої роботи є проведення аналізу наукових першоджерел щодо хімічного складу і використання видів роду Перестріч, встановлення можливості створення лікарських засобів на основі біологічно активних речовин (БАР) лікарської сировини.

У дослідженнях ми використовували такі методи як ретроспективний, історичний, бібліографічний.

Ми проаналізували використання в офіційній медицині рослин роду Перестріч і можна зробити висновки, що на сьогоднішній день вони не використовуються в офіційній медицині, але широко поширені на території України та вміщують різні групи БАР таких як іридоїди, флавоноїди, стероїдні сапоніни, алкалоїди, вуглеводи, карденоліди, жирна олія, фенолкарбонові кислоти, аскорбінова кислота, пектини, каротин тощо.

Види роду Перестріч здавна використовують у народній медицині при різних захворюваннях. Вони проявляють ранозагоювальну, протизапальну, седативну, протисудорожну, гіпотензивну дію, їх застосовують при хворобах серця, органів ШКТ, шкіри тощо.

В Україні рослини роду Перестріч практично не досліджені, тому дані щодо використання в медицині вказують на перспективність подальших фармакогностичних досліджень різних видів перестрічу з метою створення, впровадження у практичну медицину та фармацію нових лікарських засобів вітчизняного виробництва.

Ключові слова: перестріч (*Melampyrum*), біологічно активні речовини, фармакологічна активність, газова хроматографія з мас-спектрометрією, фенольні сполуки, карбонові кислоти, сапоніни, аукубін, мелампірозид, мусаєнозид, лютеолін, кверцетин, трава, екстракт.

Вступ. Види роду *Melampyrum* – цінне джерело природних сполук з потенційним терапевтичним ефектом. Багатий хімічний склад рослин роду Перестріч обумовлює широкий спектр фармакологічних властивостей. Основними сполуками є вуглеводи, іридоїди, флавоноїди, карденоліди, стероїдні сапоніни, алкалоїди, фенолкарбонові кислоти, жирна олія, аскорбінова кислота, каротин, пектини [1 - 11].

Обґрунтування дослідження. Оскільки сучасна фармація йде в ногу з часом і намагається відповідати потребам споживачів, то незмінним актуальним завданням в даній сфері є пошук та дослідження лікарської рослинної сировини, для подальшої розробки нових лікарських засобів. Перспективними рослинами вважаються ті, які мають достатню сировинну базу та вміщують біологічно активні речовини, що здатні чинити терапевтичний ефект на організм людини.

При аналізі наукових публікацій виявилось, що рослини роду Перестріч вміщують дуже велику кількість біологічно активних речовин, що мають численні фармакологічні активності, вони здавна використовувалися народною медициною і є досить перспективною сировиною для виготовлення фітопрепаратів.

Мета роботи: провести аналіз наукових першоджерел щодо хімічного складу та використання видів роду Перестріч, встановити можливість створення лікарських засобів на основі БАР лікарської сировини.

Методи дослідження. Ретроспективний, історичний, бібліографічний методи.

Біологічно активні речовини видів роду Перестріч.

Відомості про наявність БАР в рослинах роду Перестріч систематизовано у табл. 1 [1 - 11].

Таблиця 1

Біологічно активні речовини рослин роду *Перестріч*

Біологічно активні речовини

Назва рослини	Біологічно активні речовини рослин роду <i>Перестріч</i>
<i>Melampyrum (M.) cristatum</i> L. – перестріч гребінчастий	Трава: <i>вуглеводи:</i> дульцит (мелампірит), глюкоза, мальтоза, галактоза, рамноза, ксилоза, фруктоза та сахароза, слиз; <i>іридоїди:</i> аукубозид, 8-епілоганін, мелампірозид, метиловий ефір гардозиду, мусайнозид, каталпол, ізокаталпол та аукубін; <i>сапоніни</i> (0,4 %); <i>алкалоїди</i> (0,015 %); <i>флавоноїди</i> (0,59 %); 7-глюкозид апігеніну, 7-глюкозид лютеоліну, похідні апігеніну, лютеоліну і кверцетину; <i>карденоліди:</i> <i>таніни</i> (3,75 %); <i>азотовмісні сполуки:</i> індикан; <i>вільні амінокислоти</i> (0,11 - 0,92 %): L-глутамінова кислота, L-пролін і тирозин. Стебло: <i>вуглеводи:</i> слиз, пектин, крохмаль (0,06 %), глюкоза (0,8 %), мальтоза (2,96 %), сахароза (1,95 %), геміцелюлоза (8,9 %); <i>алкалоїди</i> (0,03 %); <i>карденоліди:</i> <i>сапоніни:</i> <i>флавоноїди:</i> <i>вітамін С:</i> <i>таніни</i> (5,8 %). Листя: <i>вуглеводи:</i> глюкоза (до 1,34 %), мальтоза (до 2,9 %), сахароза (до 4,3 %), крохмаль (до 0,6 %), геміцелюлоза (до 6 %), пектин, слиз; <i>алкалоїди</i> (0,009 %); <i>флавоноїди:</i> <i>карденоліди:</i> <i>сапоніни.</i> Суцвіття: <i>вуглеводи:</i> глюкоза (3,6 %), мальтоза (7,85 %), сахароза (1,98 %), геміцелюлоза (12 %), крохмаль (до 0,33 %), пектин, слиз; <i>вітамін С:</i> <i>сапоніни:</i> <i>ан-тоціани.</i> Плоди: <i>таніни</i> (2 %); <i>іридоїди:</i> аукубін; <i>сапоніни.</i> Насіння: <i>таніни</i> (4 %); <i>іридоїди:</i> аукубін; <i>сапоніни:</i> <i>карденоліди:</i> <i>алкалоїди.</i> Корені: <i>алкалоїди:</i> <i>сапоніни:</i> <i>дубильні речовини</i> (1 %); <i>вітамін С.</i>
<i>Melampyrum pet-orosum</i> L. – перестріч гайовий	Трава: <i>іридоїди:</i> каталпол, ізокаталпол, ацетат аукубін, агнузид; <i>флавоноїди:</i> 7-глюкозид апігеніну, 7-глюкозид лютеоліну, похідні апігеніну, лютеоліну і кверцетину, лютеолін; <i>сапоніни:</i> <i>вуглеводи:</i> мелампірит; <i>алкалоїди:</i> <i>таніни</i> (5,8 %); <i>вільні амінокислоти</i> (0,11 - 0,92 %): L-глутамінова кислота, L-пролін і тирозин. Стебло: <i>вітамін С:</i> <i>вуглеводи:</i> крохмаль. Листя: <i>іридоїди:</i> аукубін; <i>каротиноїди</i> (0,14 %); <i>вуглеводи:</i> крохмаль; <i>вітамін С:</i> <i>флавоноїди:</i> рутин, лютеолін, глікозиди лютеоліну та кверцетину, 7-β-D-глюкопіранозид апігеніну, 7-β-D-глюкопіранозид лютеоліну, 3-β-D-глюкофуранозид-6"-β-L-рамнопіранозид кверцетину. Квіти: <i>вітамін С.</i> Насіння: <i>іридоїди:</i> аукубін, каталпол; <i>вуглеводи:</i> декстрин, крохмаль.
<i>Melampyrum pratense</i> L. – перестріч луговий	Трава: <i>іридоїди:</i> аукубін, ізокаталпол, аукубозид, агнузид, мелампірозид, мусайнозид; <i>вуглеводи:</i> дульцит; <i>флавоноїди:</i> лютеолін, цинарозид, гіперозид, умбеліферон, 7-глюкозид апігеніну, 7-глюкозид лютеоліну, похідні апігеніну, лютеоліну і кверцетину; <i>оксикоричні кислоти:</i> кофейна, хлорогенова, ферулова; <i>алкалоїди:</i> сенецфілін I, сенеціонін II; <i>карденоліди:</i> <i>сапоніни:</i> <i>вільні амінокислоти</i> (0,11 - 0,92 %): L-глутамінова кислота, L-пролін і тирозин; <i>фенольні сполуки:</i> лунуларин. Стебло: <i>сапоніни:</i> <i>карденоліди:</i> <i>алкалоїди</i> (0,03 %); <i>вітамін С.</i> Листя: <i>алкалоїди</i> (0,009 %); <i>вітамін С:</i> <i>карденоліди:</i> <i>каротиноїди:</i> α- та β-каротин, лютеїн, віолаксантин, елоксантин. Суцвіття: <i>сапоніни:</i> <i>каротиноїди:</i> α- та β-каротин, лютеїн, елоксантин, флавоксантин. Насіння: <i>іридоїди:</i> аукубін; <i>сапоніни:</i> <i>алкалоїди:</i> <i>карденоліди:</i> <i>жирна олія</i> (26,6 %): пальмітинова, лінолева, олеїнова кислоти.
<i>Melampyrum arg-ense</i> L. – перестріч польовий	Трава: <i>іридоїди:</i> аукубін, 8-епілоганін, каталпол, ізокаталпол, мелампірозид, метиловий ефір гардозиду, мусайнозид; <i>вуглеводи:</i> дульцит; <i>алкалоїди:</i> <i>флавоноїди:</i> 7-глюкозид апігеніну, 7-глюкозид лютеоліну, похідні апігеніну, лютеоліну і кверцетину; <i>сапоніни:</i> <i>карденоліди:</i> <i>оксикоричні кислоти:</i> кофейна. Листя: <i>іридоїди:</i> аукубін та каталпол. Насіння: <i>іридоїди:</i> аукубін та каталпол; <i>вуглеводи:</i> сахароза; <i>жирна олія</i> (35 %).
<i>Melampyrum syl-vasticum</i> L. – перестріч лісовий	Трава: <i>флавоноїди:</i> цинарозид, гіперозид, 3-глюкозид кверцетину; кумарини: умбеліферон; <i>оксикоричні кислоти:</i> кофейна, хлорогенова, <i>азотовмісні сполуки:</i> холін; <i>іридоїди:</i> аукубін, мелампірозид, мусайнозид, аукубозид, мономелітозид, глобуларифолін; <i>вільні амінокислоти</i> (0,11 - 0,92 %): L-глутамінова кислота, L-пролін, тирозин. Листя: <i>каротиноїди:</i> α-каротин, β-каротин, віолаксантин, лютеїн, елоксантин, лютеїн, елоксантин; <i>вітамін С:</i> <i>азотовмісні сполуки:</i> холін. Квіти: <i>каротиноїди:</i> лютеїн та ефір лютеїну, β-каротин, елоксантин. Насіння: <i>іридоїди:</i> <i>жирна олія</i> (13,3 %): пальмітинова, олеїнова, лінолева та лінолева кислоти.

Інформація про БАР наступних видів роду Перестріч відсутня: *Melampyrum argyrocomum* Fisch. (перестріч сріблястий), *Melampyrum Herbichii* Włoszcz. (перестріч Гербіха), *Melampyrum saxosum* Baumg. (перестріч скельний), *Melampyrum vulgatum* Pers. (перестріч звичайний), *Melampyrum laciniatum* Koshewn. et Zing. (перестріч розсічений).

Таким чином, аналіз літературних джерел свідчить, що сировина рослин роду Перестріч вміщує біологічно активні речовини: вуглеводи (дульцит (мелампірит), глюкоза, мальтоза, сахароза, крохмаль, геміцелюлоза, пектин, слиз), іридоїди (аукубін, каталпол, ізокаталпол, аукубозид, агнузид, 8-епілоганін, мелампірозид, метиловий ефір гардозиду, мусаїнозид, моно-мелітозид, глобуларифолін), флавоноїди (рутин, лютеолін, глікозиди лютеоліну, апігеніну та кверцетину: 7-глюкозид апігеніну, 7-глюкозид лютеоліну, 7-β-D-глюкопіранозид апігеніну, 7-β-D-глюкопіранозид лютеоліну, 3-β-D-глюкофуранозил-6"-β-L-рамнопіранозид кверцетину), каротиноїди (α-каротин, β-каротин, віолаксантин, лютеїн, елоксантин, флаоксантин), антоціани, кумарини (умбеліферон), карденоліди, стероїдні сапоніни, алкалоїди (цинарозид, сенеціфілін I, сенеціонін II), оксикоричні кислоти (кофейна, хлоргенова, ферулова), жирні кислоти (пальмітинова, олеїнова, ліолева та ліоленова), аскорбінову кислоту, азотовмісні сполуки (індикан, холін), вільні амінокислоти (L-глутамінова кислота, L-пролін і тирозин), таніни, фенольні сполуки (лунуларин), що зумовлює широкий спектр їх лікувальних властивостей [1 - 11].

Суомі Дж. (2001) з групою вчених шукали швидкий і простий метод визначення іридоїдних глікозидів каталполу, кетологаніну, вербеналіну, логаніну, 8-епілоганової кислоти, геніпозидової кислоти та 10-циннамоїл каталполу в рослинних зразках. Методом мас-хроматографії, який включав міцелярну електрокінетичну капілярну хроматографію (МЕКХ) у поєднанні з мас-спектрометрією було виділено сім іридоїдних глікозидів. Однак 8-епілоганова кислота та геніпозидова кислота не могли бути виявлені одночасно з п'ятьма нейтральними іридоїдними глікозидами за допомогою мас-спектрометрії. Тому лише нейтральні іридоїдні глікозиди були відібрані у зразках рослин. Каталпол, вербеналін, логанін і, можливо, 10-циннамоїл каталпол були виявлені при дослідженні семи видів рослин, серед яких *Melampyrum*. Також був виявлений аукубін, який не був включений до суміші зразків, використаної при розробці методу, через перекриття з каталполом у МЕКХ [2].

У 2010 році Мунтяну М. з групою вчених провели дослідження екстракту *Melampyrum sp.* (species – видів): *Melampyrum bihariense* Kern. та *Melampyrum arvense* L. на вміст металів відповідно до ISO 11466 методом атомно-абсорбційної спектрометрії. Було виявлено, що зразки екстрактів *Melampyrum bihariense* Kern. та *Melampyrum arvense* L. представлені високим вмістом Cu, Cd, Mn, Fe, Hg, Mo, Pb, Zn, Cr і Ni. Вміст важких металів у екстракті *Melampyrum bihariense* Kern. та *Melampyrum arvense* L. загалом був у безпечних межах [3].

Меланія-Флоріна Мунтяну та Лауріан Влазе у 2011 році вивчали іридоїди виділені з *Melampyrum bihariense* Kern. Дослідження складалося з якісного та

кількісного аналізу методами ТШХ в поєднанні з фотоденситометрією, а також хроматографією на високопродуктивній колонці (LC/MS – рідинна хроматографія і мас-спектрометрія). Для ТШХ і високоефективної рідинної хроматографії в якості стандартного рішення використовували аукубін. Методом ТШХ визначено що вміст іридоїдів, в перерахунку на аукубін, становить 0,23 мг/мл у квітах та 0,24 мг/мл у листі, а методом LC/MS вміст становить 1,81 мг/мл у квітах та 2,30 мг/мл у листках [4].

У 2011 році турецькі вчені досліджували неочищений екстракт *Melampyrum arvense* L. Ідентифіковано 10 сполук, серед яких іридоїдні глікозиди: аукубін, мелампірозид, мусаїнозид, мусаїнозидова кислота, 8-епілоганін; флавоноїди: апігенін, лютеолін, лютеоліну 7-О-β-глюкопіранозид; бензойна кислота. β-ситостерин і жирні кислоти були ідентифіковані як активні компоненти екстракту, одержаного трихлорметанолом [5].

У 2014 році Ержебет Г.-Р. досліджував *Melampyrum bihariense* A. Kern. У неочищеному метанольному екстракті надземних частин *M. bihariense* було досліджено БАР за допомогою розподілу розчинник-розчинник і багаторазового хроматографічного розділення, включаючи колонкову хроматографію, вакуумну рідинну хроматографію, відцентрову хроматографію та препаративну тонкошарову хроматографію. Структури встановлено методами одно- та двовимірного ЯМР та рідинної хромато-мас-спектрометрії. Було ідентифіковано іридоїди: аукубін, 8-епілоганін і мусаїнозид; флавоноїди: апігенін і лютеолін; тритерпенові кислоти: урсолова та олеанолева; урсолова та олеанолева кислоти ідентифіковано вперше в цьому виді [6].

У 2015 році Л. Фазі та С. Чігле проводили фітохімічний аналіз трави *Melampyrum barbatum* Waldst., заготовленої в Угорщині. В результаті було виявлено апігенін, лютеолін, іридоїдні глікозиди, мусаїнозид, 8-епілоганін, аукубін і логанову кислоту [7].

У 2018 році Ержебет Г.-Р. та співавтори досліджували виділення іридоїдних і флавоноїдних сполук *Melampyrum barbatum* Waldst. & Kit. ex Willd. Метанолом був отриманий екстракт, який послідовно розподілили між трихлорметанолом, етанолом і *n*-бутанолом. Вони довели можливість багатоступінчастого хроматографічного розділення мусаїнозиду і аукубіну з фракції *n*-бутанолу. Крім того, 8-епілоганін, логанова кислота та мусаїнозид були отримані з фракції етанолу, апігенін, лютеолін та бензойна кислота із фракції трихлорметанолу [8].

Науковці Запорізького державного медичного університету Корнієвський Ю.І., Самборський О.В., Панченко С.В., Карпун Є.О. у 2020 році проводили газохроматографічне дослідження настойки трави перестрічу гайового, яку готували у співвідношенні (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) методом мацерації. Якісне та кількісне визначення діючих сполук здійснювали за допомогою газового хроматографа Agilent 7890В з мас-спектрометричним детектором 5977В. За допомогою бібліотеки мас-спектрів NIST14 була проведена ідентифікація компонентів настойки *Melampyrum nemorosum* L. При аналізі хроматограми та характеристики піків у настоянці трави *Melampyrum nemorosum* L. виявлено 30 характерних компонентів, які відносяться до: естерів (10); ароматичних речовин (4);

аліфатичних вуглеводнів (2); органічних кислот (5); моноцукрів (1); фенолопохідних (1); глікозидів (1); альдегідів (1); дитерпенів (1); невизначених сполук (1); гетероциклічних сполук (1); сітостеролів (1); скваленів (1). У кількісному відношенні виділяються 9 компонентів: фітол - 12,79 %; етиловий естер гексадеканої кислоти - 9,89 %; дигідроксиацетон - 7,29 %; бензофуран - 5,9 %; бензойна кислота - 3,95 %; лінолева кислота, етиловий естер 2-гідрокси-1-(гідроксиметил) - 3,14 %; циклопентанацетальдегід, 2-форміл-3-метил-альфа-метилден - 1,97 %; етанон, 1-(2-гідрокси-5-метилфеніл) - 1,66 %; етиловий естер ейкозаної кислоти - 0,72 %. З огляду на вміст БАР сировина *Melampyrum nemorosum* може бути рекомендована для продовження досліджень відносно більш глибокого вивчення та створення фітопрепаратів для лікування захворювань серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, алергічних реакцій [9].

Австрійські вчені вивчали *Melampyrum pratense* L. методом фракціонування, з цього виду лікарської сировини вперше було виявлено кілька активних флавоноїдів та іридоїдів, включаючи мелампірозид і мусайнозид, а також фенольну сполуку луналарин [10].

Таким чином, рослини роду Перестріч містять широкий спектр БАР. Перспективними є такі класи сполук: іридоїди, флавоноїди, таніни, алкалоїди. Тенденції розвитку вітчизняного ринку лікарської рослинної сировини свідчать про перспективність фітохімічного вивчення рослин роду Перестріч.

Фармакологічна дія видів роду Перестріч.

Завдяки вмісту біологічно активних речовин рослини роду Перестріч проявляють широкий спектр фармакологічної дії. Відомості про такі ефекти відображені в роботах зарубіжних дослідників.

Перестріч польовий, перестріч гайовий, перестріч гребінчастий та перестріч луговий проявляють ранозагоювальну, протизапальну, седативну, протисудорожну, гіпотензивну дію. Перестріч польовий та перестріч гребінчастий проявляють також слабку бактеріостатичну активність. Відвари всіх вищевказаних видів перестрічу застосовують при гіпертонічній хворобі, головокружінні, хворобах серця, невралгіях, епілепсії, захворюваннях шлунку та органів ШКТ. Зовнішньо застосовують у вигляді ванн, обмивань, припарок при таких захворюваннях, як туберкульоз шкіри, скруфульоз, діатез, екзема, свербіж, висипка, ревматизм, захворювання органів грудної клітки, як ранозагоювальний засіб. Водні екстракти мають протисудорожну та седативну дію, сприяють згортанню крові. Чаї та настої з листя рослин використовують при скрофульозі та висипках як внутрішньо так і зовнішньо. Флавоноїди перестрічу гайового проявляють спазмолітичну, полівітамінну та холеритичну активність. Сума сапонінів та флавоноїдів перестрічу гребінчастого проявляє протисудорожну, седативну, гіпотензивну та полівітамінну активність, а алкалоїди – гіпотензивну і седативну дію, а також спазмолітично діють на кишечник. Настояї листя та стебел перестрічу гребінчастого мають кардіотонічні та гіпотензивні властивості. Настояї перестрічу лугового завдяки вмісту карденолідів збільшують амплітуду серцевих скорочень та сповільнюють роботу серця, зменшують діурез і тонізують парасимпатичну іннервацію серця.

Припарки перестрічу гребінчастого також застосовують при панариціях та наривах [5, 6, 8 – 12].

Kirmizibekmez Н. з групою турецьких вчених у 2011 році при дослідженнях *Melampyrum arvense* L. виявили, що лютеолін є найбільш активною сполукою проти *Trypanosoma brucei rhodesiense* та *Leishmania donovani*. Лютеолін 7-О-β-глюкопіранозид продемонстрував найкращу антиплазмодіальну активність проти *Plasmodium falciparum*. Це перше детальне фітохімічне дослідження турецької *M. arvense* та перший звіт про антипротозойний ефект *Melampyrum* та його компонентів [5].

У 2012 році Меланія Мунтяну та співавтори досліджували протимікробну активність настоянок *Melampyrum cristatum*, *Melampyrum arvense* і *Melampyrum bihariense* методами дифузії та розведення. Всі три настоянки пригнічували ріст *Staphylococcus aureus* до розведення 1/8 і *Escherichia coli* до розведення 1/4. Настоянки *M. cristatum* і *M. arvense* пригнічували розвиток *Pseudomonas aeruginosa* до розведення 1/4, тоді як настоянка *M. bihariense* до розведення 1/8. З трьох настоянок найкращу протигрибкову дію показала настоянка *M. cristatum* - пригнічення розвитку *Candida albicans* до розведення 1/8 [12].

Ержебет Г.-Р. та співавтори у 2014 році досліджували *Melampyrum bihariense* А. Керп. як вид рослини, який використовують в традиційній медицині при лікуванні ревматичних захворювань і шкірних інфекцій тощо. Дане дослідження показало, що *M. bihariense* виявляє антиоксидантну активність [6].

У 2018 році Ержебет Г.-Р. та співавтори досліджували протизапальну активність *Melampyrum barbatum* Waldst. & Kit. ex Willd. У ході дослідження була оцінена протизапальна активність надземної частини *M. barbatum*. Метанольний екстракт фракціонували трихлорметаном, етанолом і *n*-бутанолом. Фракції аналізували *in vivo* на моделі набряку лапи щура, індукованого карагенаном. Внутрішньоочеревино введена фаза *n*-бутанолу мала виражений інгібуючий ефект (33,6 %, $p < 0,01$). Ці дані підтверджують можливе використання *M. barbatum* при лікуванні запальних захворювань і показують, що іридоїди та флавоноїди можуть відповідати за протизапальний ефект цього виду [8].

Melampyrum pratense L. використовують в традиційній австрійській медицині при лікуванні різних станів, пов'язаних із запаленням. Екстракт *M. pratense* проявляє стимулюючу дію на пероксисомні рецептори- (PPARs-) α і γ , які добре відомі завдяки їх протизапальній активності. Крім того, даний екстракт пригнічує активацію протизапального транскрипційного фактору NF- κ B та індукції його цільових генів інтерлейкін-8 (IL-8) та Е-селектин *in vitro*. Флавоноїди апігенін і лютеолін були виділені в якості основних компонентів, відповідальних за протизапальні властивості. Апігенін і лютеолін ефективно пригнічують фактор некрозу пухлини α (TNF- α). Крім того, ці дві сполуки зменшують експресію білка IL-8 та Е-селектину після стимуляції ліпополісахаридом або TNF- α в ендотеліальних клітинах (ЕК) і, таким чином, вважаються основними компонентами, що відповідають за протизапальну активність рослини. Встановлено, що іридоїди мелампірозид і мусайнозид запобігають підвищенню Е-селектину в ЕК, стимульованих ліпополісахаридом. Більше того, вони здатні знижувати

регуляцію Е-селектину в ЕК, стимульованих ліпополісахаридом. Було виявлено, що лунуларин знижує рівень білка протизапальних медіаторів Е-селектину і ІЛ-8 в ЕК у відповідь на ліпополісахариди. Ці дані підтверджують етномедичне застосування *M. pratense* при лікуванні запальних станів і вказують на те, що ці складові відповідальні за його протизапальну активність [10].

Науковцями Запорізького державного медичного університету Корнієвським Ю.І., Самборським О.В., Панченко С.В., Карпуном Є.О. рекомендовано сировину *Melampyrum nemorosum* для створення фітопрепаратів для лікування захворювань серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, алергічних реакцій [9].

У народній медицині надземну частину видів *Melampyrum* використовують для полегшення ревматичних скарг, симптомів подагри. Цілющі ванни готують при шкірних хворобах, для лікування екземи, корости, висипу, діатезу. Чай з перестрічу застосовують при золотусі. Настій трави перестрічу застосовують при хворобах серця і шлунка, а також при невралгії та епілепсії; для лікувальних ванн – при лікуванні діатезу, різних висипів, екземи, туберкульозу шкіри, ревматизму. Застосовують при лікуванні травм як засіб з седативною, ранозагоювальною, протисудомною і протизапальною дією [11].

Настій трави перестрічу використовують як ефективний засіб для ванн і місцевих обмивань при лікуванні різних висипів, діатезу, екземи, туберкульозу шкіри, корости, демодекозу, ревматизму. Для приготування настою 3 ст. л. трави перестрічу заливають 1 літром окропу і, настоюють близько 2 годин, проціджують. При лікуванні гіпертонічної хвороби, запаморочення, хвороб серця, невралгії, епілепсії, захворювань шлунку і шлунково-кишкового тракту застосовують інший настій перестрічу гайового. Для його приготування 1 ст. л. трави заливають склянкою окропу, потім настоюють півгодини і, процідивши, приймають двічі на день по половині склянки [11].

Також з трави перестрічу роблять припарки на місцях ураження коростяними кліщами. Сік або порошок рослини використовують для прискорення загоєння ран. Квіти в складі складного збору застосовують при лікуванні жіночих доброякісних утворень [11].

Види роду Перестріч є чудовими медоносами, оскільки їх квітки рясно виділяють нектар, що приваблює бджіл. Вони є кормом для великої та малої рогатої худоби, коней, оленів. Їхнім насінням харчуються дикі птахи. Відвар плодів перестрічу застосовують для знищення шкідливих комах. У господарстві відвар насіння використовували для фарбування тканин у жовтий колір. Перестріч гайовий володіє чудовими декоративними властивостями у садовому дизайні як бордюрна рослина або в композиціях разом з іншими невеликими рослинами, мальовничими корчами і камінням [11].

Результати дослідження. На сьогоднішній день рослини роду Перестріч не використовують в офіційній медицині, але вони широко поширені на території України та вміщують різні групи біологічно активних речовин таких як іридоїди, флавоноїди, стероїдні сапоніни, алкалоїди, вуглеводи, карденоліди,

жирна олія, фенолкарбонові кислоти, аскорбінова кислота, пектини, каротин тощо. Тому актуальним є проведення порівняльного фармакогностичного дослідження різних видів перестрічу з метою встановлення можливості створення нових лікарських засобів.

Перспективи подальших досліджень.

Аналізуючи вміст біологічно активних речовин у різних видах роду Перестріч можна зробити висновки, що вивчення сировинної бази даного роду рослин є перспективним.

Висновки. Як бачимо, види роду Перестріч здавна використовують у народній медицині при різних захворюваннях. Також їх досліджують науковці багатьох країн світу. В Україні рослини роду Перестріч практично не досліджені, тому дані щодо розповсюдження і використання в медицині вказують на перспективність подальших досліджень з метою створення, впровадження у практичну медицину та фармацію нових лікарських засобів вітчизняного виробництва на їх основі.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References.

1. Hrodzinskyi AM. Likarski roslyny: Entsyklopedychnyi dovidnyk. K.: Ukrainska entsyklopediia im. M. P. Bazhana. 1990. P.329.
2. Suomi J, Wiedmer SK, Jussila M, Riekkola ML. Determination of iridoid glycosides by micellar electrokinetic capillary chromatography-mass spectrometry with use of the partial filling technique. Electrophoresis. 2001 Aug; 22(12):2580-7. DOI: 10.1002/1522-2683(200107)22:12<2580
3. Munteanu M, Dehelean CA, Ionescu D, Andoni M, Butnariu M, Investigation of the Use of Melampyrum Sp. Extract Samples to Assess Metals Contamination, Journal of Agroalimentary Processes and Technologies. 2010; 16(3):382-386.
4. Munteanu MF, Vlase L. The Determination of the Iridoids from the Melampyrum species by Modern Chromatographic Methods. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*. 2011; 39(1):79-83.
5. Kirmizibekmez H, Atay I, Kaiser M, Brun R, Cartagena MM, Carballeira NM, Yesilada E, Tasdemir D. Antiprotozoal activity of Melampyrum arvense and its metabolites. Phytother Res. 2011 Jan; 25(1):142-146. DOI: 10.1002/ptr.3233. PMID: 20623589
6. Háznagy-Radnai E, Wéber E, Czige S, Berkecz R, Csédő K, Hohmann J. Identification of Iridoids, Flavonoids and Triterpenes from the Methanolic Extract of Melampyrum bihariense A. Kern. and the Antioxidant Activity of the Extract. 2014 April 04; 77:1153-1159.
7. Fási L, Háznagy-Radnai E, Czige S. Isolation of iridoids and flavones from the anti-inflammatory, antioxidative and antimicrobial extract of *Melampyrum barbatum*. Planta Medica. 2015 November; 81(16). DOI: 10.1055/s-0035-1565684.
8. Háznagy-Radnai E, Fási L, Wéber E, Pinkec G, Király G, Sztojkov-Ivanov A, Gáspár R, Hohmann J. Anti-inflammatory Activity of Melampyrum barbatum and Isolation of Iridoid and Flavonoid Compounds. Natural Product Communications. 2018; 13(3):235-236.
9. Korniyevskyy YuI, Samborskyy OV, Panchenko SV,

- Karpun YeO. Hazokhromatohrafichne doslidzhennya travy lisovoyi «Teoretychni ta praktychni aspekty vyvchennya likars'kykh roslyn» Materialy IV Mizhnarodnoyi naukovo-praktychnoyi internet-konferentsiyi 26-27 lystopada, Kharkiv, Ukrainy. 2020. P.137-138.
10. Vogl S, Atanasov AG, Binder M, Bulusu M, Zehl M, Fakhrudin N, Heiss EH, Picker P, Wawrosch C, et al. The Herbal Drug *Melampyrum pratense* L. (Koch): Isolation and Identification of Its Bioactive Compounds Targeting Mediators of Inflammation. *Affiliations expand. Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013:395316. DOI: 10.1155/2013/395316. Epub 2013 Feb 26.
 11. Internet-resurs. Available from: <https://rock.cn.ua/?p=37523>
 12. Munteanu MF, Gligor R, Crîsnic I, Costache CA, Colosi IA. Antimicrobial activity of *Melampyrum cristatum*, *Melampyrum bihariense* and *Melampyrum arvense* tinctures. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2012 October 29; 6(40):2808-2812.

UDC 615.014.2+582.948.4

CURRENT STATUS AND PERSPECTIVES OF THE USE OF SPECIES OF THE GENUS MELAMPYRUM IN MEDICINE AND PHARMACY
Message 2. Chemical properties and pharmacological activity of species of the genus *Melampyrum*

V.V. Reznik, A.R. Grytskyk

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
department of pharmaceutical management, drug technology and pharmacognosy,
Ivano-Frankivsk, Ukraine,
ORCID ID: 0009-0005-2481-8119,
e-mail: VikaReznik@i.ua
ORCID ID: 0000-0001-7335-887X,
e-mail: grycyk@ukr.net*

Abstract. The dynamics of development in the world market of medicinal products based on raw materials of plant origin demonstrates the increased demand for medicinal raw materials, which are a component of pharmaceutical production products. A huge number of scientific works are devoted to the issue of the study of medicinal plants, and in particular the biologically active substances they contain. Medicinal plant raw materials, which contain various classes of active substances, attract the special attention of modern scientists. Due to the content of biologically active substances, plants of the genus *Melampyrum* show a wide range of pharmacological effects. Information about such effects is reflected in the works of foreign researchers.

The purpose of our work: to conduct an analysis of scientific primary sources regarding the chemical composition and use of species of the genus *Melampyrum*, to establish the possibility of creating medicines based on biologically active substances of medicinal raw materials.

In research, we used such methods as retrospective, historical, bibliographic.

We have analyzed the use of plants of the genus *Melampyrum* in official medicine and we can draw conclusions that today they are not used in official medicine, but are widespread in the territory of Ukraine and contain various groups of biologically active substances such as carbohydrates (dulcitol (melampyritol), glucose, maltose, sucrose, starch, hemicellulose, pectin, mucilage), iridoids (aucubin, catalpol, isocatalpol, aucuboside, agnucoside, 8-epiloganin, melampyroside, muscogenoside, monomelicotin, globularifolin), flavonoids (rutin, luteolin, luteolin glycosides, apigenin and quercetin), carotenoids (α -carotene, β -carotene, violaxanthin, lutein, eloxanthin, flaxanthin), anthocyanins, coumarins (umbelliferone), cardenolides, steroid saponins, alkaloids (cinnaroside, seneciphyllin I, senecionin II), oxycinnamic acids (caffeic, chlorogenic, ferulic), fatty acids (palmitic, oleic, linoleic and linolenic), ascorbic acid, nitrogen-containing compounds (indican, choline), free amino acids (L-glutamic acid, L-proline and tyrosine), tannins, phenolic compounds (lunularin), which accounts for a wide range of their medicinal properties.

Melampyrum arvense L., *Melampyrum nemorosum* L., *Melampyrum cristatum* L. and *Melampyrum pratense* L. exhibit wound-healing, anti-inflammatory, sedative, anticonvulsant, hypotensive effects. Their decoctions are used for hypertension, dizziness, heart disease, neuralgia, epilepsy, diseases of the stomach and gastrointestinal tract. Externally, it is used in the form of baths, washes, poultices for such diseases as skin tuberculosis, scrofulosis, diathesis, eczema, itching, rash, rheumatism, diseases of the chest organs, as a wound-healing agent. Aqueous extracts have an anticonvulsant and sedative effect, promote blood clotting. Teas and infusions from plant leaves are used both internally and externally.

Species of the *Melampyrum* genus have long been used in folk medicine for various diseases. They are also studied by scientists from many countries around the world. In Ukraine, the plants of the genus *Melampyrum* have practically not been researched, so the data on their use in medicine indicate the prospects for further pharmacognostic research of various types of *Melampyrum* with the aim of creating and introducing into practical medicine and pharmacy new medicinal products of domestic production.

Keywords: *Melampyrum*, biologically active substances, pharmacological activity, gas chromatography with mass spectrometry, phenolic compounds, carboxylic acids, saponins, aucubin, melampyroside, muscogenoside, luteolin, quercetin, herb, extract.

Стаття надійшла в редакцію 06.03.2024 р.
Стаття прийнята до друку 20.11.2024 р.

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.135

УДК 616-006.6+616.316+616.314.16+616.716.1

**СПОСТЕРЕЖЕННЯ КАРЦИНОМИ МАЛОЇ СЛИННОЇ ЗАЛОЗИ В ПРОЕКЦІЇ ВЕРХІВКИ
КОРЕНЯ ЗУБА ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ**В.П. Пюрик¹, Г.Б. Проць², Н.П. Махлинець², І.Д. Костишин³, Г.А. Гірна³*Івано-Франківський національний медичний університет,*¹*кафедра хірургічної стоматології,*²*кафедра терапевтичної стоматології,*³*кафедра онкології, м. Івано-Франківськ, Україна,*

ORCID ID: 0000-0001-6452-4311, e-mail: vpyuryk@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-5398-8994, e-mail: gproc@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-1199-8086, e-mail: makhlynets11@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0002-2893-5153, e-mail: ikostyshyn@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-1492-5349, e-mail: ggyrna@ifnmu.edu.ua

Резюме. Стоматологи повинні бути онкологічно настороженими при огляді пацієнта. Особливої уваги потребують вивчення плеоморфні аденоми, які асоційовані з малими слинними залозами. Вважаємо за необхідність поглиблення знань щодо симптомів злоякісних пухлин на ранніх стадіях їхнього розвитку з метою адекватного комплексного лікування.

Ми повідомляємо про випадок карциноми малої слинної залози верхньої щелепи у 46-річної пацієнтки. Особливість клінічного випадку – це те що, пухлина була виявлена після оперативного втручання і біопсії з приводу одонтогенної кісти верхньої щелепи і відсутністю клінічних проявів, як злоякісного процесу.

На основі скарги, об'єктивного та рентгенологічного обстеження попередньо було встановлено діагноз радикальної кісти 1.2 зуба. Під час клінічного обстеження слизова оболонка, верхньої щелепи була без змін, лімфаденопатії не відмічалася, відмічалася деструкція кісткової тканини у ділянці верхівки кореня 1.2 зуба з чіткими межами, розміром 0,8 мм. Виконано цистектомію з резекцією верхівки кореня 1.2 зуба. Післяопераційний перебіг протікав без ускладнень. Однак гістопатологічний висновок спростував попередній клінічний діагноз, а також був неоднозначним, через що було проведено кілька додаткових переглядів та імуногістохімічне дослідження перед остаточним встановленням діагнозу злоякісної пухлини малої слинної залози.

Пухлина була видалена в межах здорових тканин. Сумніваючись в радикальності хірургічного лікування, враховуючи встановлення онкозахворювання і необхідності післяопераційної променевої терапії хворій проведено контрольну інцизійну біопсію післяопераційної ділянки. Рецидиву не спостерігалось.

Ретельне цитологічне або гістологічне дослідження є обов'язковою умовою для визначення характеру ураження, а в хірургічній стоматології являється необхідним проведення патогістологічного дослідження усіх тканин, які підлягають видаленню.

Ключові слова: карцинома, мукоепідермальна пухлина, мала слинна залоза, резекція, онконастороженість, кіста, верхівка зуба, хірургічне лікування.

Вступ. Останнім часом досить швидкими темпами зростають злоякісні пухлини органів ротової порожнини. За 25 років у чоловіків захворюваність збільшилася у 4,5 разів, у жінок – у 2,0 рази [1], що свідчить про невтішні результати. Саме тому, вся сучасна щелепно-лицева та онкостоматологія роблять все для того, щоб розповсюджувати нові знання, варіанти клінічних випадків серед наукової та лікарської спільнот з метою попередження та ранньої діагностики цих патологій.

Обґрунтування дослідження. Пухлини слинних залоз є рідкісними і становлять 2-3,0 % від усіх новоутворень ділянки голови та шиї. Розвиваються вони здебільшого у віковій групі від 30 до 70 років [2]. Дані пухлини частіше зустрічаються у жінок, ніж у чоловіків (співвідношення 1,9:1). Здебільшого 80 % пухлин являються доброякісними. Серед доброякісних новоутворів слинних залоз найпоширенішими є плеоморфна аденома – 70-80,0 % [3, 4], яка має тенденцію

до малігнізації (5,0 %) [5, 6]. Пухлини малих слинних залоз становлять 20-30,0 % [7]. Плеоморфні аденоми, асоційовані з малими слинними залозами, мають певну тенденцію до малігнізації – 5,0 % і, вважається, чим менша слинна залоза уражена, тим вищий ризик малігнізації [8, 9].

Онкологічна настороженість включає знання симптомів злоякісних пухлин на ранніх стадіях та ретельне обстеження кожного хворого, що звертається до лікаря будь якої спеціальності з метою виключити можливі онкологічні захворювання. В хірургічній стоматології являється необхідним проведення патогістологічного дослідження усіх тканин, які підлягають видаленню, в тому числі і тканини, які отримують при резекції верхівки кореня зубів.

Мета дослідження. Повідомлення про незвичайний клінічний випадок карциноми малої слинної залози з нетиповою локалізацією, який підтверджує

необхідність володінням онконастороженості і проведення патологічного дослідження у будь-якому оперативному лікуванні, перш ніж поставити остаточний діагноз.

Матеріали і методи. Наведемо приклад складної діагностики злоякісної пухлини щелепно-лицевої ділянки, яка за багатьма параметрами нагадувала клінічну картину радикулярної кісти.

Під нашим спостереженням перебувала пацієнтка П., 46 років, яка поступила на амбулаторне

лікування 31.11.2023 року зі скаргами на незначну ниючу біль в проекції 1.2 зуба. Особливих змін зі сторони слизової альвеолярного паростку даної ділянки не відмічалось.

1.2-зуб - рухомість I-ступеня. При рентгенологічному дослідженні (ортопантомографії) виявлено ділянку просвітлення кісткової тканини біля верхівки кореня 1.2 зуба округленої форми з чіткими межами діаметром 8 мм (рис. 1). Онкологічний анамнез не ускладнений. Лімфатичні вузли не пальпуються.

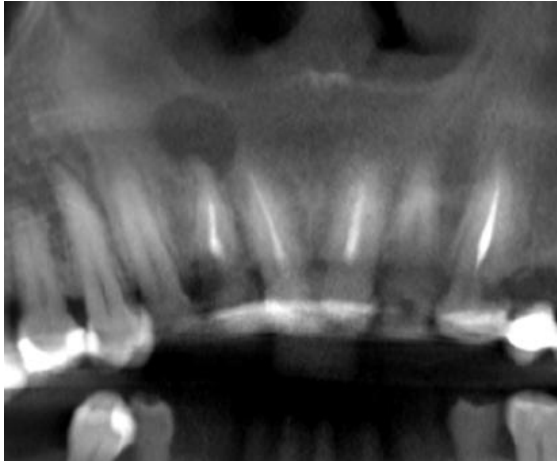


Рис.1 Пацієнтка З., віком 46 років. Діагноз: радикулярна кіста верхньої щелепи в проекції 1.2 зуба. Конусно-променева томографія верхньої щелепи перед проведенням оперативного втручання (цистектомії).

Біль в проекції 1.2 зуба з'явилась приблизно 6 місяців тому. До лікаря не зверталась. Займалась самолікуванням, використовуючи полоскання рота розчином ромашки, шавлії, харчової соди. Попередній діагноз: радикулярна кіста верхньої щелепи справа.

22.11.2023 року проведена операція – цистектомія з резекцією верхівки кореня 1.2 зуба (рис. 2). Операційний матеріал відправлено для патогістологічного дослідження. Післяопераційний період без особливостей. Операційна рана загоїлась первинним натягом. 1.2 зуб виконує свої функції.

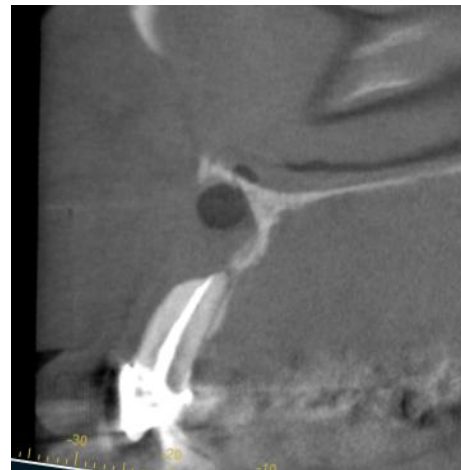


Рис. 2. Пацієнтки З., 46 років. Конусно-променева томографія після проведеної цистектомії.

Патогістологічне заключення від 27.11.2023: «Мукоепідермальна пухлина». Для остаточної верифікації діагнозу прийнято рішення провести імуногістохімічне дослідження.

Результат імуногістохімічного дослідження від 29.11.2023: «Морфологія пухлини найбільше відповідає низькодиференційованій залозистій карциномі, що найбільш характерна для світлоклітинної карциноми яєчника та не виключає карциноми нирки та

щитоподібної залози». Враховуючи нетипову для даної локалізації морфологію та відсутність в матеріалі елементів одонтогенної кісти, слід розглянути можливість повторної біопсії.

За рекомендацією онколога проводився пошук первинного вогнища. Хвора консультирована гінекологом, отоларингологом, мамологом, ендокринологом та іншими спеціалістами. Не знайшовши

первинного вогнища, призначено повторний перегляд препарату.

Препарати переглянуті в Київській імуногістохімічній лабораторії від 24.01.2024 р, результат: карцинома високого ступеня злоякісності.

Надалі гістопрепарати переглянуті в лабораторії «NordiQC» від 05.03.2024р. Результат: морфологія та імунофенотип клітин пухлини найбільш характерні для аденокарциноми малої слинної залози не специфікованого типу.

Враховуючи, що в онкології зазвичай лікування має бути комбінованим і складатися з двох методів спеціального лікування, розглядалося питання післяопераційної променевої терапії. Але враховувався фактор термінів у які мала б здійснюватися дистанційна гамма терапія і стадія захворювання. Неоднозначні заключення гістологічного дослідження і кількаретові консультації гістопрепаратів та дообстеження пацієнтки тривали більше ніж 2 міс після операції. Також було проведено інцизійну біопсію післяопераційної ділянки із забором як кісткового компоненту дефекту, так і м'яких тканин підслизового шару, окістя, рубця післяопераційної ділянки. Гістологічне дослідження атипичного росту не виявило. Визначено, що доцільності променевого компоненту немає, рекомендовано диспансерне спостереження. Клінічний діагноз: карцинома малої слинної залози верхньої щелепи справа pT1N0M0, ст. I, стан після хірургічного лікування, кл. гр. III.

На сьогодні хвора перебуває під наглядом хірурга-стоматолога, онколога і сімейного лікаря.

Обговорення результатів: Малі слинні залози в основному розподіляються у ротовій порожнині, їх налічується від 450 до 1000 [10]. Карциноми малих слинних залоз зазвичай розвиваються в піднебінних (46,5 %), щічних (9,4 %), ретромолярних (3,6 %) і губних слинних залозах (2,4 %), однак не в товщі кісткової тканини верхньої щелепи [11].

Відомо, що за гістологічною структурою найчастіше у ротовій порожнині зустрічається плоскоклітинний рак, рідше аденокарцинома. Зазвичай, першими клінічними ознаками чи це плоскоклітинний рак слизової оболонки чи аденокарцинома слинної залози є наявність екзофітного розростання, інфільтративного утворення чи виразки щільної консистенції. Зазвичай біль виникає внаслідок локального поширення новоутворення на прилеглі тверді та м'які тканини. Іншими ознаками є швидкий ріст і лімфаденопатія [10, 11]. У нашому випадку у пацієнтки звизракування слизової оболонки верхньої щелепи, болю, лімфаденопатії і швидкого росту не відмічалось.

Рентгенологічна візуалізація відіграє вирішальну роль у діагностиці доброякісних і злоякісних пухлин в тому числі малих слинних залоз. Доброякісні пухлини переважно мають рівні краї. Злоякісні пухлини слинної залози зазвичай мають нечіткий край, демонструють деструктивний ріст та інвазію в прилеглі м'які тканини або підлеглу кістку. Однак, залежно від гістологічного ступеня пухлини слинної залози, рентгенологічні дані можуть дещо відрізнятися. Для низького ступеня диференціації також характерні гладкі межі та можуть спричинити ерозію прилеглої кістки, як доброякісні пухлини, а пухлини малих слинних залоз високого ступеня злоякісності мають неправильні

межі [12]. В нашому ж клінічному випадку рентгенологічні дані також не вказували на онкопатологію.

Висновки.

1. При лікуванні хворих на доброякісні пухлини чи пухлиноподібні утворення будь-якої локалізації необхідно дотримуватись принципів онконастороженості.

2. При наявності пухлиноподібного утворення будь-якого генезу всі видалені тканини мають бути скеровані на патологічне дослідження, а за потреби імуногістохімічне вивчення.

Перспективи подальших досліджень. Провести клініко-лабораторне дослідження прооперованого пацієнта у віддалені терміни після оперативного втручання.

References.

1. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24):9160. doi: 10.3390/ijerph17249160.
2. Santos LAR, Brito MTV. Minor Salivary Gland Polymorphous Adenocarcinoma With Local Recurrence After Seven Years: A Case Report. *Cureus*. 2023 Jun 8;15(6):e40112. doi: 10.7759/cureus.40112.
3. Hiyama T, Kuno H, Sekiya K, Oda S, Kobayashi T. Imaging of Malignant Minor Salivary Gland Tumors of the Head and Neck. *Radiographics*. 2021 Jan-Feb;41(1):175-191. doi: 10.1148/rq.2021200062.
4. Calabrese L, Nocini R, Spirito F, Gazzini L, Dallari V, Girolami I, Lo Muzio L. Response to the comment on "The role of the depth of invasion (DOI) in minor salivary glands tumors according to the 8th TNM classification: Pitfalls and potential misinterpretations". *Oral Oncol*. 2022 Sep;132:105984. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.105984. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35759859.
5. Kostyshyn ID, Levandovskyy RA, Girna HA, Boiko VV. Pleomorphic adenoma maloi slynnoi zalozy tverdoho pidnebinnya. *Klinichni sposterezhennya. Suchasna stomatologiya*. 2018;1:66-69.
6. Kurabayashi T, Ida M, Yoshino N, Sasaki T, Ishii J, Ueda M. Differential diagnosis of tumours of the minor salivary glands of the palate by computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol*. 1997 Jan;26(1):16-21. doi: 10.1038/sj.dmfr.4600200. PMID: 9446985.
7. Lobo R, Hawk J, Srinivasan A. A Review of Salivary Gland Malignancies: Common Histologic Types, Anatomic Considerations, and Imaging Strategies. *Neuroimaging Clin N Am*. 2018 May;28(2):171-182. doi: 10.1016/j.nic.2018.01.011.
8. Wu Y.C. Clinicopathological study of 74 palatal pleomorphic adenomas / Y.C. Wu, Y.P. Wang, S.J. Cheng, et-al. *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2016. – № 115. – P. 25–30
9. Hay AJ, Migliacci J, Karassawa Zanoni D, McGill M, Patel S, Ganly I. Minor salivary gland tumors of the head and neck-Memorial Sloan Kettering experience: Incidence and outcomes by site and

- histological type. *Cancer*. 2019 Oct 1;125(19):3354-3366. doi: 10.1002/cncr.32208. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31174233; PMCID: PMC6744325.
10. Tian Z, Li L, Wang L, Hu Y, Li J. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Mar;39(3):235-42. doi: 10.1016/j.ijom.2009.10.016.
 11. Abdel Razek AAK, Mukherji SK. Imaging of Minor Salivary Glands. *Neuroimaging Clin N Am*. 2018 May;28(2):295-302. doi: 10.1016/j.nic.2018.01.008.
 12. Hiyama T, Kuno H, Sekiya K, Oda S, Kobayashi T. Imaging of Malignant Minor Salivary Gland Tumors of the Head and Neck. *Radiographics*. 2021 Jan-Feb;41(1):175-191. doi: 10.1148/rg.2021200062. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33245669.

UDC 616-006.6+616.316+616.314.16+616.716.1

A CASE OF CARCINOMA OF THE MINOR SALIVARY GLAND IN THE PROJECTION OF THE APEX OF THE TOOTH ROOT OF MAXILLA

V.P. Pyuryk¹, H.B. Prots², N.P. Makhlynets³,
I.D. Kostyshyn⁴, H.A. Girna⁵

Ivano-Frankivsk National Medical University,

¹ *Department of Surgical Dentistry,*

² *Department of Therapeutic Dentistry,*

³ *Department of Oncology,*

Ivano-Frankivsk, Ukraine

ORCID ID: 0000-0001-6452-4311,

e-mail: vpyuryk@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-5398-8994,

e-mail: gproc@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-1199-8086,

e-mail: makhlynets11@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0002-2893-5153,

e-mail: ikostyshyn@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-1492-5349,

e-mail: ggryna@ifnmu.edu.ua

Abstract. Every dentist should be oncologically alert when examining a patient. In the practice of dental surgeons, it is mandatory to conduct a pathohistological examination of all removed tissues during operations of various profiles. Doctors need to pay special attention to the study of the conducted studies. Since the small salivary glands have a high risk of malignancy.

Pleomorphic adenomas associated with small salivary glands require special attention. Salivary gland tumors are rare and account for 2-3.0% of all head and neck neoplasms. They develop mostly in the age group from 30 to 70 years. These tumors are more common in women

than in men (ratio 1.9:1). Mostly 80.0% of tumors are benign. Among benign neoplasms of the salivary glands, pleomorphic adenoma is the most common - 70-80.0%. It tends to malignancy (5.0%). Small salivary gland tumors account for 20-30.0%.

We consider it necessary to deepen knowledge about the symptoms of malignant tumors in the early stages of their development for the purpose of adequate comprehensive treatment.

Aim of the study: this article reports on an unusual clinical case of carcinoma of the minor salivary gland with an atypical localization, which confirms the need for oncology surveillance and pathological examination in any operative treatment before making a final diagnosis.

Materials and methods. We have given an example of a complex diagnosis of a malignant tumor of the maxillofacial region, which in many respects resembled the clinical picture of a radicular cyst.

We report a case of carcinoma of the maxillary minor salivary gland in a 46-year-old patient. The peculiarity of the clinical case is that the tumor was detected after surgery and biopsy for an odontogenic cyst of the maxilla and the absence of clinical manifestations of malignancy.

Based on the complaints, objective and X-ray examination, a diagnosis of a radicular cyst of the 1.2 tooth was made. During the clinical examination, the mucous membrane of the upper jaw was unchanged. Lymphadenopathy wasn't noted. Bone destruction was noted in the area of the apex of the root of the 1.2 tooth with clear boundaries, 0.8 mm in size. Cystectomy with resection of the root apex of tooth 1.2 was performed. The postoperative course was uneventful. However, the histopathological report refuted the preliminary clinical diagnosis and was also ambiguous, which led to several additional reviews and immunohistochemical examination before the final diagnosis of malignant tumor of the minor salivary gland.

The tumor was removed within healthy tissue. Doubting the radicality of surgical treatment, given the establishment of cancer and the need for postoperative radiation therapy, the patient underwent a control incisional biopsy of the postoperative area. There was not recurrence observed.

A thorough cytological or histological examination is a mandatory condition for determining the nature of the lesion, and in surgical dentistry pathological examination of all tissues. It must remove remains necessary.

Conclusions. In the treatment of all patients with benign tumors or tumor-like formations of any localization of the head and neck area, it is necessary to observe the principles of tumor prevention. In the presence of a tumor-like formation of any genesis, all removed tissues should be sent for pathological examination, and if necessary, immunohistochemical examination.

Keywords: carcinoma, mucoepidermal tumor, minor salivary gland, resection, oncological risk, cyst, apex of the tooth, surgical treatment.

Стаття надійшла в редакцію 15.06.2024 р.

Стаття прийнята до друку 22.11.2024 р.

Автору, який надсилає статтю до редакції журналу, необхідно зареєструватися на сайті журналу «Art of Medicine» та подати статтю за наступним покликанням <http://art-of-medicine.ifnm.edu.ua>. Після реєстрації необхідно оновити сайт, зайти у розділ подання та вибрати опцію «Подати новий матеріал». При подачі статті на сайт необхідно заповнити поле під назвою предмет та вказати відповідну спеціальність, наприклад «Медицина». Назва файлу повинна відповідати прізвищу першого автора.

На початку статті обов'язково необхідно вказати номер телефону автора для подальшого спілкування з редакцією журналу, номер журналу, в якому автор бажає опублікувати статтю при дотриманні вимог, а також категорію статті (наприклад, **ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ). До статті обов'язково додати скан-копію експертного висновку про перевірку на наявність академічного плагіату! Вся робота над статтею відбувається через сайт журналу, де автор спілкується з редакцією та вносить виправлення у статтю, а також може відстежити на якому етапі знаходиться його стаття.**

З метою підвищення якості публікацій та індексів цитування наших авторів редакція журналу наполегливо рекомендує подавати статті, написані англійською мовою.

Редакція журналу «Art of Medicine» бере до розгляду для публікації статті за умови, що ні рукопис, ні будь-яка його частина, таблиці, рисунки не були опубліковані раніше в друкованій чи електронній формі і не перебувають на розгляді для публікації у іншому журналі. Статті платні, оплата проводиться після підписання договору.

Стаття буде опублікована та надрукована в одному із наступних номерів журналу тільки за умови дотримання вимог до оформлення та проходження всіх етапів перевірки!

Категорія статей.

Оригінальні дослідження, дискусійні та проблемні статті, випадки з практики, медична освіта, огляд літератури.

Спеціальності: 221 – Стоматологія, 222 – Медицина, 226 – Фармація, промислова фармація, 227- Фізична терапія, ерго-терапія, 228 - Педіатрія.

Мова публікації. Мови статті: англійська, українська, німецька, польська, французька.

Автор зобов'язаний ретельно вчитати і відредагувати текст рукопису. Зміст викладати чітко, без повторень, користуватися англійським (українським) правописом, вживати англійську (українську) термінологію і дотримуватися норм літературної англійської (української) мови. Статті англійською мовою, які перекладені з української, мають супроводжуватися текстом на мові оригіналу, оформленому відповідно до встановлених вимог. Такі статті попередньо проходять у редакції перевірку якості перекладу. У випадку виявлених змістових невідповідностей стаття повертається. Одиниці вимірювання вказувати за системою SI.

Вимоги до оформлення статей.

Рукопис необхідно оформити за допомогою MS Office на стандартному аркуші формату A4 (210x297 мм), шрифт – «Times New Roman», розмір шрифту – 14, інтервал – 1,5, абзацний відступ - 1,25 мм, вирівнювання - по ширині. Поля документа 20 мм (з усіх сторін), обсяг 15 - 25 сторінок.

Структура статті:

- Шифр УДК.
- Назва статті (великими літерами (необхідно виділити текст і натиснути на вкладці «Основне» у групі «Шрифт» кнопку «Змінити регістр» (Aa), щоб усі букви в тексті набули верхнього регістра, оберіть «УСІ ВЕЛИКІ», жирним шрифтом, вирівнювання по середині, одинарний міжрядковий інтервал).
- Ініціали автора (авторів), прізвища, мовою статті (кількість авторів однієї статті не повинна перевищувати п'яти осіб!) – нежирним шрифтом, вирівнювання по лівому краю, одинарний міжрядковий інтервал.
- Установа (повна назва, кафедра, місто, країна, ORCID ID (кожного автора у тій послідовності як вони подані у статті), e-mail) – курсивом, нежирним шрифтом, вирівнювання по лівому краю, одинарний міжрядковий інтервал.
- Резюме пишеться мовою статті на початку, а інші резюме пишуться в кінці статті (українською мовою - обсяг 1700 знаків (1700-1800) без пробілів та ключових слів), (англійське резюме повинно мати 3000 знаків (2900-3000) без пробілів та ключових слів), у них вказуються УДК, назва статті, ініціали та прізвища авторів, назва установи (повна назва, кафедра, місто, країна, ORCID ID, e-mail), у них повністю відображається зміст статті, оригінальні дослідження повинні містити чітко виділену мету, методи, результати дослідження та висновки.
- **Ключові слова** (українською і англійською мовами) – 8-12 слів чи словосполучень (пишуться в кінці кожного резюме).

Статті присвячені огляду літератури або випадкам з практики можуть містити не всі структури статті.

Основні розділи статті:

1. Вступ. Інформація (у тому числі довідкового характеру), необхідна для того, щоб зрозуміти Ваші дослідження і причини проведення. У цьому розділі статті необхідно вказати передумови до проведення дослідження: дати загальне розуміння проблеми, якою Ви займаєтесь, і аргументовано обґрунтувати актуальність Вашого дослідження.

2. Обґрунтування дослідження. Дати відповідь на питання про необхідність проведення автором дослідження. Мета висвітлює невирішені іншими вченими частини досліджуваної проблеми і вказує на не зайнята «нішу» досліджень. Цей розділ пишеться на підставі публікацій періодичних наукових видань (книги, підручники, монографії до таких не належать). Огляд періодики з проблеми, що досліджується автором, повинен включати джерела не більше 5-річної давності і обов'язковий огляд закордонних наукових періодичних видань з проблеми, що досліджується автором. Кількість іноземних джерел має бути не меншою 40 %. Допустимий рівень самоцититування – не більше 30 %. Обов'язковим при використанні покликань на літературні джерела є критичний аналіз цих джерел, тобто зазначення того, що авторам робити вдалося досягти, а чого ні. При цьому бажаний такий аналіз по кожному джерелу (використання широкого діапазону покликань типу «у роботах [3–7]» не рекомендується). **Розділ «Обґрунтування дослідження» повинен дати читачеві розуміння того, для чого проводилося дослідження, результати якого автор збирається опублікувати в статті.**

3. Мета дослідження. Необхідно чітко сформулювати мету дослідження, яка повинна логічно впливати з розділу «Обґрунтування дослідження». Мета дослідження, може бути сформульована у *Ginomezi*, яку автор хотів підтвердити або спростувати.

(ПОРАДА: Не пишіть фрази типу: «Метою нашої роботи було порівняння препарату А і препарату В при патології С». Пишіть те, що дозволило б зрозуміти, що саме автори очікують побачити в результаті такого порівняння).

4. Матеріали і методи. У *Матеріалах* автор повинен довести репрезентативність матеріалу: характеристики хворих (чи інших об'єктів дослідження), спосіб їх відбору. Умови проведення дослідження (база) повинні бути викладені настільки

детально, щоб читач міг самостійно вирішити, чи правильно вони описані і чи відповідає опис конкретних умов його клінічної практики.

(ПОРАДА: для репрезентативності автор повинен пояснити 3 головні моменти:

- Відповісти на питання: «Чому було обрано саме цей, а не інший матеріал?».
- Викласти принцип відбору матеріалу (описані критерії включення/виключення об'єктів дослідження).
- Пояснити принцип і сенс поділу матеріалу на будь-які групи (за віком, статтю тощо).

Увага! Пояснення типу «традиційно» і подібне неприйнятні.

Методи. У цій частині розділу необхідно:

- Обґрунтувати, чому був застосований саме цей, а не якийсь інший метод.
- Сформулювати критерії оцінки ефекту або результату застосовуваного методу.

Увага! Методи кількісного аналізу кращі, ніж описові. Тому, якщо вони не застосовуються і їх відсутність не має видимого обґрунтування, потрібно вказати, *чому не використовуються методи статистики*. Розділ необхідно назвати так, щоб були зрозумілі «експериментальна» і «методична» складові авторського дослідження.

Написана стаття з використанням програмного забезпечення для обробки статистичних даних чи інших методик, автору необхідно вказати номер ліцензії програми або де знаходиться програма чи посилання в інтернеті.

5. Результати дослідження. У цьому розділі необхідно відобразити всі отримані під час дослідження результати, причому тільки в такому вигляді, який можна сформулювати як «голі факти». Інтерпретувати результати в цьому розділі не потрібно! У цьому розділі рекомендується подавати матеріали наступним чином:

- Як і в розділі «Матеріали і методи» результати, які відповідають різним експериментам, можна розділити на підрозділи;
- Результати повинні бути представлені в логічному порядку, причому рекомендується приводити результати в порядку важливості, не обов'язково використовувати той порядок, в якому проводилися експерименти;
- Не слід дублювати дані, які наведені на малюнках, графіках і в таблицях. Поширеною помилкою є приведення даних, відображених в малюнках і таблицях в тексті статті. Замість цього в тексті статті слід узагальнити той матеріал, який читач знайде в таблиці або звернути увагу читача на головні пункти в наведеному малюнку або таблиці. Читачеві, як правило, легше читати дані в таблиці, ніж в тексті статті.

(ПОРАДА: Існує відома приказка в англійській мові: «Картинка коштує 1000 слів». Це означає, що зображення може пояснити висновки набагато краще, ніж текст. Тим не менш, уникайте надмірних малюнків і таблиць. Якщо даних для повноцінних таблиць та рисунків не вистачає, краще цю інформацію описати в тексті).

6. Обговорення результатів. У даному розділі статті Ви повинні висловити свою точку зору на отримані результати дослідження. Іншими словами, необхідно дати відповідь на головне питання: «Що Ваші результати означають (у Вашій інтерпретації)?». У цьому розділі Ви повинні: обговорити Ваші результати в порядку від найбільш до найменш важливих; порівняти Ваші результати з результатами інших дослідників – які в них є розбіжності та обговорити їх причини; можна запропонувати додаткові дослідження для поліпшення або поглиблення отриманих результатів.

7. Висновки. У даному розділі статті обов'язково вкажіть ще раз основні узагальнюючі результати по Вашій роботі, звертаючи особливу увагу на відповідність висновків поставленої мети дослідження з розділу статті «Мета дослідження» – вони повинні збігатися. Це означає, що Висновки повинні відображати конкретні отримані автором результати, на підставі яких можна зробити висновок про наукову новизну і можливості практичного застосування результатів дослідження, викладених у статті.

(**ВАЖЛИВО!** Висновки мають бути подані таким чином, щоб читач (будь-то вчений або практикуючий лікар), прочитавши тільки Висновки, захотів прочитати всю статтю).

8. Для статей категорії «Оригінальні дослідження» рекомендуємо додати розділ «**Перспективи подальших досліджень**».

9. Оформлення малюнків / таблиць. Наводяться в тексті статті, без обтікання; посилання на таблиці та малюнки наводяться також у тексті статті (табл. 1, рис. 1); всі рисунки повинні бути у форматі JPG (з роздільною здатністю 300dpi); у таблиці не повинно бути порожніх клітинок оформлені згідно з вимогами ДАКу України і розміщені по тексту.

10. Література. Літературу підписуємо словом **References**. Список використаної літератури в статті необхідно оформити відповідно до стилю цитування **Vancouver Style**. Посилання на використані джерела оформляються у міру появи в тексті у квадратних дужках [1, 2, 3, 10]. Роботи, які в оригіналі опубліковані кирилицею, повинні бути транслітеровані латиницею. Обов'язково у кінці кожного літературного джерела вказати **doi!** Кількість літературних джерел не повинна перевищувати 15. Передача українських літер повинна здійснюватися згідно з Постановою Кабінету міністрів України №55 від 27 січня 2010 року «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». **Джерела з 2021 року з обов'язковим DOI!**

Примітка: 1. Буквосполучення «зг» відтворюється латиницею як «zgh» (наприклад, Згорани-Zghorany) на відміну від «zh» - відповідника української літератури «ж».

2. М'який знак і апостроф не відтворюються.

3. Транслітерація прізвищ та імен осіб і географічних назв здійснюється шляхом відтворення кожної літери латиницею. Редакція наголошує, що основним джерелом наукової інформації є наукова стаття за **останні п'ять років!**

11. Договір про передачу авторських прав.

Підписання УГОДИ на публікацію та розповсюдження статті є обов'язковим після повного її опрацювання (перевірки, рецензування та корекції).

Відомості про авторів подавати обов'язково (окремим файлом) українською та англійською мовами:

- П.І.Б. (повністю)
- Посада, звання, місце роботи, ORCID ID (<https://orcid.org/register>)
- Контактний телефон та адреса електронної пошти (обов'язково)

Для з'ясування будь-яких питань щодо публікації статті автор (автори) можуть звертатися за адресою: artmedifdmu@gmail.com

ДЛЯ НОТАТОК

Всі статті рекомендовано до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування, комп'ютерний набір і верстка редакції журналу «Art of Medicine».

Підписано до друку 28.11.2024 р. Формат А4. Обсяг до 31,25 ум. друк. арк.

Друк офсетний. Тираж – 100 прим.

Здійснено у видавництві Івано-Франківського національного медичного університету. Свідectvo про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції.

ДК №2361 від 05. 12.2005 р.

76018, м. Івано – Франківськ, вул. Галицька, 2.

Цілковите або часткове розмноження в будь – який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Відповідальність за зміст статті несуть автори статті.

ПРАЗОФЕСТ

**Великих проблем
можна уникнути!**



**Пантопразолу 40 мг
№1 та №5**

Виробник: Київський Вітамінний Завод, С.А. Ретард
Уповноважений представник в Україні: СТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Тернопіль, 46073,
м. Київ, вул. Полтавська, 36
Інформація для медичних і фармацевтичних працівників: 1. Ліки для розчину в ампулах
2. Інформація про ліки 3. Інформація про ліки
Регістраційне посвідчення МОЗ України ДР001/13710/01/01 від 21.09.2021



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!