

Сучасні медичні технології



Том 16, № 2(61), квітень – червень 2024 р.

<https://medtech.mphu.edu.ua>

Науково-практичний журнал
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
ISSN (print): 2072-9367

Заснований у 2008 році. Виходить один раз на 3 місяці.
Ідентифікатор медіа R30-01093, згідно з рішенням Національної ради
України з питань телебачення і радіомовлення від 27.07.2023 № 598

Атестований як наукове фахове видання України категорії «А»,
в якому можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук
та ступеня доктора філософії.

Галузь знань – охорона здоров'я (22);
спеціальності: медицина – 222; технології медичної діагностики
та лікування – 224; педіатрія – 228; стоматологія – 221;
фармація, промислова фармація – 226; терапія та реабілітація – 227
(наказ МОН України від 25.10.2023 № 1309)

Журнал включений до міжнародних наукометричних баз даних:
Scopus, Google Scholar, DOAJ (Directory of Open Access Journals),
CrossRef, Index Copernicus.

Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної
бібліотеки імені В. І. Вернадського для вільного доступу в режимі online

Статті рецензуються за процедурою Double-blind.

Ліцензія Creative Commons

Рекомендовано до друку Вченою радою ЗДМФУ,
протокол від 28.05.2024 № 11

Редакція:

Начальник редакційно-видавничого відділу О. С. Савеленко
Технічний редактор Ю. В. Полупан
Літературний редактор С. А. Козиряцька

Адреса редакції та видавця:



Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035.



editorial@zsmu.edu.ua



(38061) 233 02 34



<https://medtech.mphu.edu.ua>

Головний редактор – О. С. Никоненко (Запоріжжя)

Заступник головного редактора – О. В. Ганчева (Запоріжжя)

Відповідальний секретар – М. А. Кубрак (Запоріжжя)

Редакційна колегія

А. В. Абрамов (Запоріжжя)
О. Є. Алипова (Запоріжжя)
Я. С. Березницький (Дніпро)
Л. С. Білянський (Київ)
В. В. Бойко (Харків)
С. Д. Варжапетян (Запоріжжя)
Л. Л. Воронцова (Запоріжжя)
М. Л. Головаха (Запоріжжя)
С. В. Горбачова (Запоріжжя)
І. І. Гук (Відень, Австрія)
Е. Ю. Дорошенко (Запоріжжя)
С. М. Завгородній (Запоріжжя)
Н. Г. Завгородня (Запоріжжя)
Марек Зентек (Вроцлав)
А. Г. Каплаушенко (Запоріжжя)
О. О. Ковальов (Запоріжжя)
І. І. Кополовець (Кошице, Словаччина)
Л. І. Кучеренко (Запоріжжя)
А. С. Лаврик (Київ)
В. В. Лазоришинець (Київ)
Г. О. Леженко (Запоріжжя)
О. Є. Лоскутов (Дніпро)
Н. С. Луценко (Запоріжжя)
Жауме Масія (Барселона, Іспанія)
Альмантас Малецкас (Каунас, Литва)
М. М. Милиця (Запоріжжя)
Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)
О. М. Міщенко (Запоріжжя)
С. М. Недельська (Запоріжжя)
Л. С. Овчаренко (Запоріжжя)
В. М. Одинцова (Запоріжжя)
О. Б. Оспанов (Астана, Казахстан)
К. Є. Румянцев (Ужгород)
Д. Ю. Рязанов (Запоріжжя)
Іштван Такач (Мішкольц, Угорщина)
С. І. Тertiшний (Запоріжжя)
С. М. Фуркало (Київ)
С. Д. Шаповал (Запоріжжя)
В. Г. Яreshko (Запоріжжя)

В умовах війни надруковано в Центрі видавничого забезпечення ЗДМФУ (пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035)
обмеженим накладом. Свідоцтво про внесення до Державного реєстру від 05.03.2024 ДК № 8082.
Формат 60x84/8. Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 6. Наклад 100 прим. Замовлення № 9949

Modern medical technology


Volume 16, No. 2, April – June 2024

Scientific and Practical Journal. ISSN (print): 2072-9367

Modern medical technology (established in 2008) is the official journal of ZSMPHU and is published 4 times a year

The journal main purpose is to disseminate information about the results of scientific research that contains innovative ideas among doctors, researchers, medical professionals and teachers. By supporting and continuously deepening the knowledge and practical skills of specialists in the field of medicine, the journal promotes the quality of the provision of medical care and the preservation of the health of all age groups

Submit papers are peer-reviewed. Modern medical technology uses Double-Blind Peer Review

The journal is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) license 

Modern medical technology adheres to open access policy. All articles are placed indefinitely immediately after the issue of the number. Full text access in real time to scientific articles of the journal is presented on the official website <https://medtech.mphu.edu.ua>

Indexing: Scopus, Google Scholar, DOAJ (Directory of Open Access Journals), CrossRef, Index Copernicus (Poland).
Journal's repository storage and presentation in the portal "Scientific Periodicals of Ukraine" by the Vernadsky National Library of Ukraine

Editorial office: Maiakovskiy Avenue, 26, Zaporizhzhia, 69035, UKRAINE.

E-mail: editorial@zsmu.edu.ua

Editor-in-Chief

O. S. Nykonenko
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

O. V. Hancheva
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Executive secretary

M. A. Kubrak
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Editorial Board

A. V. Abramov (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. Ye. Alypova (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ya. S. Bereznytskyi (Dnipro, Ukraine)
L. S. Bilianskyi (Kyiv, Ukraine)
V. V. Boiko (Kharkiv, Ukraine)
E. Yu. Doroshenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. M. Furkalo (Kyiv, Ukraine)
M. L. Holovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. V. Horbachova (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. I. Huk (Vienna, Austria)
A. H. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. I. Kopolovets (Kosice, Slovakia)
O. O. Kovalov (Zaporizhzhia, Ukraine)
L. I. Kucherenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
A. S. Lavryk (Kyiv, Ukraine)
V. V. Lazoryshynets (Kyiv, Ukraine)
H. O. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. Ye. Loskutov (Dnipro, Ukraine)
N. S. Lutsenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

Almantas Maleckas (Kaunas, Lithuania)
Jaume Masià (Barcelona, Spain)
O. M. Mishchenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ye. L. Mykhaliuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. M. Mylytsia (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. M. Nedelska (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. M. Odyntsova (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. B. Ospanov (Astana, Kazakhstan)
L. S. Ovcharenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
D. Yu. Riazanov (Zaporizhzhia, Ukraine)
K. Ye. Rumiantsev (Uzhhorod, Ukraine)
S. D. Shapoval (Zaporizhzhia, Ukraine)
István Takach (Miskolc, Hungary)
S. I. Tertyshnyi (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. D. Varzhapetian (Zaporizhzhia, Ukraine)
L. L. Vorontsova (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. H. Yareshko (Zaporizhzhia, Ukraine)
N. H. Zavhorodnia (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. M. Zavhorodnii (Zaporizhzhia, Ukraine)
Marek Ziętek (Wrocław, Poland)

Оригінальні дослідження

- 77** Патоморфологічні параметри сепсис-асоційованої енцефалопатії в померлих хворих на сепсис без гнійного ураження головного мозку
Шулятнікова Т. В., Туманська Л. М.
- 86** Структурно-функціональні зміни серця у хворих на ішемічну хворобу серця, що перенесли коронавірусну хворобу COVID-19
Мануйлов С. М., Михайловська Н. С.
- 93** Вивчення маркерів старечої астенії на фоні гострого запального процесу у хворих похилого та старечого віку в невідкладній абдомінальній хірургії
Данилюк М. Б., Завгородній С. М., Федотов Є. Р., Михальченко Є. К., Добродуб І. В.
- 99** Порівняння ефективності лікування остеоартриту скронєво-нижньощелепного суглоба за допомогою монотерапії кортикостероїдами, гіалуроновою кислотою та плазмою, збагаченою тромбоцитами
Шинчуковський І. А., Терещук О. Г.
- 105** Підходи до оцінювання структури та феноменології критичного усвідомлення у контексті неспсихотичних психічних розладів
Кондратенко М. Ю., Городокін А. Д., Шевченко Н. Ф., Столяренко А. М., Дьома І. С.
- 115** Вплив глутамату натрію на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу у великих півкулях головного мозку шурів при поєднанні зміни циклу «світло – темрява» та системної запальної відповіді
Волкова О. А., Акімов О. Є., Костенко В. О.
- 122** Роль клітинних елементів жирової тканини в регуляції нітросидергічної системи та можливі шляхи фармакологічної модуляції
Беленічев І. Ф., Масленніков С. О., Добреля Н. В., Хромов О. С., Головаха М. Л., Риженко В. П., Брек О. О.

Огляд літератури

- 132** Основні фактори, що покращують склад кишкової мікробіоти
Мельничук І. О., Шараєва М. Л., Амріта Гаргі, Лизогуб В. Г.
- 144** Клінічні та нейровізуалізаційні аспекти розладів форми мислення при шизофренії: короткий описовий огляд
Левада О. А., Троян О. С.

Клінічні випадки

- 152** Досвід екстреної хірургічної тромбемболектомії в умовах паралельного штучного кровообігу при гострій масивній тромбоемболії легеневої артерії високого ризику: клінічний випадок
Осауленко В. В., Чмуть К. О., Будагов Р. І.

Original research

- 77** Pathomorphological parameters of sepsis-associated encephalopathy in deceased septic patients without purulent lesions to the brain
Shulyatnikova T. V., Tumanska L. M.
- 86** Structural and functional changes of the heart in patients with coronary heart disease who have had coronavirus disease COVID-19
Manuilov S. M., Mykhailovska N. S.
- 93** Study of senile astheny markers against the background of acute inflammatory process in elderly and senile patients in emergency abdominal surgery
Danyliuk M. B., Zavorodnii S. M., Fedotov Ye. R., Mykhalchenko Ye. K., Dobrodub I. V.
- 99** Comparison of the effectiveness of temporomandibular joint osteoarthritis treatment with corticosteroids, hyaluronic acid, and platelet-rich plasma monotherapy
Shynchukovskyi I. A., Tereshchuk O. H.
- 105** Approaches to the assessment of the structure and phenomenology of critical awareness in the context of non-psychotic mental disorders
Kondratenko M. Yu., Horodokin A. D., Shevchenko N. F., Stolyarenko A. M., Doma I. S.
- 115** The influence of monosodium glutamate on the development of oxidative-nitrosative stress in the large cerebral hemispheres of rats under the combination of a change in the "light-dark" cycle and a systemic inflammatory response
Volkova O. A., Akimov O. Ye., Kostenko V. O.
- 122** The role of adipose tissue cell elements in the regulation of the nitroxidergic system and possible ways of pharmacological modulation
Bielenichev I. F., Maslennikov S. O., Dobrelia N. V., Khromov O. S., Holovakha M. L., Ryzhenko V. P., Brek O. O.

Reviews of literature

- 132** The main factors that improve gut microbiota composition
Melnychuk I. O., Sharaieva M. L., Amrita Gargi, Lyzogub V. H.
- 144** Clinical and neuroimaging aspects of formal thought disorder in schizophrenia: a brief narrative review
Levada O. A., Troian O. S.

Clinical cases

- 152** Experience of urgent surgical thrombolectomy of high-risk acute massive pulmonary embolism under parallel cardiopulmonary bypass: a case report
Osaulenko V. V., Chmul K. O., Budahov R. I.

Pathomorphological parameters of sepsis-associated encephalopathy in deceased septic patients without purulent lesions to the brain

T. V. Shulyatnikova *^{A,B,C,D}, L. M. Tumanska ^{A,D,E,F}

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Keywords:

sepsis-associated encephalopathy, sepsis-associated liver injury, neuropathology, immunohistochemistry, ammonia, Alzheimer type 2 astrocytes, microglia, amyloid bodies.

Ключові слова:

сепсис-асоційована енцефалопатія, сепсис-асоційоване пошкодження печінки, патоморфологія, імуногістохімія, аміак, астроцити Альцгеймера 2 типу, амебоїдна мікроглія, амілоїдні тільця.

Надійшла до редакції / Received: 22.04.2024

Після доопрацювання / Revised: 06.05.2024

Схвалено до друку / Accepted: 16.05.2024

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

*E-mail:

shulyatnikova.tv@gmail.com

Sepsis-associated encephalopathy (SAE) clinically manifests by delirium and decreased consciousness less than 15 points on Glasgow Coma Scale. SAE pathophysiology includes neuroinflammation, ischemic-hypoxic and dysmetabolic mechanisms. Despite the high frequency and the important role in thanatogenesis, pathomorphological criteria of SAE remain to be defined.

The aim of the study was to specify the key pathomorphological parameters of sepsis-associated encephalopathy in deceased septic patients without purulent lesions to the brain by defining the changes of neurogliovascular unit and the level of tissue ammonia.

Material and methods. Using pathohistological, histochemical, and immunohistochemical methods we studied cerebral cortex and white matter, hippocampus, thalamus, and cerebellum of 35 deceased septic patients with SAE in comparison with the control group, which included 30 patients who died from acute cardiovascular failure without CNS pathology.

Results. In SAE, small foci of encephalolysis due to thrombosis of microvessels, ischemic-hypoxic and apoptotic changes in neurons are associated with the following parameters that are reliably ($p < 0.05$) different from the control group: higher (up to 199.48 %) level of tissue ammonia and increased number (up to 316.07 %) of caspase-3+ apoptotic neurons in the cortex, hippocampus, thalamus, and cerebellum; in all studied brain regions, an increased expression level of astrocytic glial fibrillary acidic protein (up to 192.69 %), glutamine synthetase (up to 134.41 %) and aquaporin-4 (up to 400.8 %); significant (up to 947.01 %) expansion of perivascular and pericellular "edematous" spaces, increased (up to 479.58 %) immunopositive area of extravascular CD68+ microglia and increased (up to 374.43 %) proportion of CD68+ amoeboid microglia, increased (up to 3.66 times) number of Alzheimer type 2 astrocytes in cerebral cortex, thalamus, and cerebellum; increased (up to 2 times) number of amyloid bodies in the thalamus and cerebellum.

Conclusions. The obtained data indicate that the delirious state, loss of consciousness and other manifestations of SAE are associated with ischemic-hypoxic and ammonia-induced ischemic and apoptotic changes of the brain neurons; small foci of encephalolysis; adaptive remodeling and dystrophic changes of astrocytes; microglial reactivity with increased proportion of phagocytic microglia; brain edema and dysfunctional glymphatics.

Modern medical technology. 2024;16(2):77-85

Патоморфологічні параметри сепсис-асоційованої енцефалопатії в померлих хворих на сепсис без гнійного ураження головного мозку

Т. В. Шулятнікова, Л. М. Туманська

Сепсис-асоційовану енцефалопатію (САЕ) клінічно виявляють за депіріозним станом і зниженням свідомості хворих нижче за 15 балів за шкалою ком Глазго. Патологія САЕ включає нейрозапалення, ішемічно-гіпоксичні та метаболічні зміни тканини головного мозку (ГМ). Незважаючи на високу частоту розвитку та важливу роль у танатогенезі, патоморфологічні критерії САЕ залишаються невизначеними.

Мета роботи – встановити основні патоморфологічні зміни нейрогліоаскулярного комплексу та рівня тканинного аміаку в головному мозку при сепсис-асоційованій енцефалопатії у померлих хворих на сепсис без гнійного ураження головного мозку.

Матеріали і методи. Патогістологічними, гістохімічними, імуногістохімічними методами досліджено кору та білу речовину великих півкуль ГМ (ВПГМ), гіпокамп, таламус і мозочок 35 померлих хворих на сепсис і САЕ. Отримані показники порівняли з параметрами групи контролю, яка включала 30 померлих від гострої серцево-судинної недостатності пацієнтів без патології центральної нервової системи.

Результати. При САЕ дрібні осередки енцефалолізу через тромбоз мікросудин, ішемічно-гіпоксичні й апоптотичні зміни нейронів у ГМ асоційовані з такими параметрами контрольної групи, що достовірно відрізнялися ($p < 0.05$): у корі ВПГМ, гіпокампі, таламусі та мозочку визначено вищий рівень (до 199,48 %) тканинного аміаку та більшу кількість (до 316,07 %) каспаза-3+ апоптотичних нейронів; у всіх досліджених

відділах ГМ встановлено підвищений рівень експресії астроцитарного гліофібрилярного білка (до 192,69 %), глутамінсинтетази (до 134,41 %) та аквапорину-4 (до 400,8 %), значне (до 947,01 %) розширення периваскулярних і перичелюлярних «набрякових» просторів, більшу площу (до 479,58 %) експресії позасудинних CD68+ мікрогліоцитів і більшу частку (до 374,43 %) CD68+ амебоїдних мікрогліоцитів; у корі ВПГМ, таламусі та мозочку зафіксовано більшу кількість (до 3,66 раза) астроцитів Альцгеймера 2 типу; у таламусі та мозочку встановлено більшу кількість (до 2 разів) амілоїдних тілець.

Висновки. Результати свідчать, що деліріозний стан, зниження свідомості та інші прояви САЕ асоційовані з ішемічно-гіпоксичними й аміак-індукованими ішемічними, апоптотичними змінами нейронів ГМ, дрібними осередками енцефалолізу, адаптивним ремоделюванням і дистрофічними змінами астроцитів, активацією реактивної мікроглії зі збільшенням частки мікрогліоцитів, що фагоцитують, а також набряком ГМ і дисфункцією глімфатичної системи.

Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 2(61). С. 77-85

According to “Sepsis-3”-2016 consensus, sepsis is defined as a life-threatening organ dysfunction conditioned by dysregulated host response to infection and can develop as sepsis or septic shock [1]. According to the pathomorphological features, both types can manifest in two main forms – septicemia and septicopyemia, although these types of sepsis are not separately defined in ICD-10. During septicopyemia, sepsis-induced brain damage morphologically manifests by a metastatic septic-embolic brain abscesses, meningoencephalitis, purulent ventriculitis, vasculitis, as well as multiple microhemorrhages, microvascular thrombosis and microinfarcts mainly in the cerebral white matter [2].

Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is widely considered as infectious non-invasive damage to the brain, which is clinically manifested by delirium and decreased patients' consciousness below 15 points on the Glasgow coma scale (GCS) in the exclusion of other potential neuroaggressive factors [3]. SAE can develop both in septicemia and in septicopyemia without purulent lesions to the brain. Simultaneously, B. H. Singer et al. using the cultural PCR-gene sequencing of brain tissue provided evidence for the presence of viable intestinal type bacteria in the rodent brain in CLP-abdominal sepsis and in the postmortem brain of septic patients without metastatic abscess [4]. The latter causes some uncertainty of the pathogenetic factors of SAE initiation. The pathophysiology of SAE includes neuroinflammation, ischemic damage, and metabolic shifts in neural tissue. Recently, hyperammonemia was proven as important factor of neuroaggression in sepsis. It can cause the so-called hyperammonemic encephalopathy and can be conditioned by multiple organ dysfunction syndrome (MODS), specific infection, the side effect of certain pharmaceuticals, and other factors [5,6].

A common component of septic MODS, which most likely causes hyperammonemia, is sepsis-associated liver injury (SALI), which clinically manifests as cholestasis, hypoxic hepatitis, and coagulopathy and is accompanied by a decrease in the synthetic, detoxification, and excretory liver functions [7]. Recently, hyperammonemia has been proposed as a new biomarker of sepsis and independent risk factor for short-term mortality of septic patients [8,9] including SAE patients without liver injury [6]. Brain pathomorphological changes in deceased septic patients with SALI and experimental CLP-rats were partially described in our previous studies [10] and included increased histochemical (HC) tissue ammonia levels, appearance of Alzheimer type 2 astrocytes (AA2), and increased expression of astroglial proteins GFAP, GS, and AQP4.

In addition to the uncovered pathomorphological changes in other components of the neurogliovascular unit (NGVU), the question remains whether such changes are present and how pronounced they are in the brain of deceased septic patients with intravitaly confirmed SAE, and whether they can be used for postmortem diagnosis of SAE.

Aim

The aim of the study was to specify the key pathomorphological parameters of sepsis-associated encephalopathy in deceased septic patients without purulent lesions to the brain by defining the changes of neurogliovascular unit and the level of tissue ammonia.

Materials and methods

The study was performed on autopsy material of 35 deceased patients with abdominal sepsis (mean age 67.65 ± 6.36 y. o.), who had a decrease in consciousness less than 15 points of GCS (SAE) 1–12 days before death; median values of GCS were 9.00 (6.00; 12.00) points. Cases of septic meningoencephalitis, including abscess encephalitis, as well as chronic liver disease, alcoholism, endocrine diseases, and other chronic toxic-metabolic diseases were excluded from the study. The causative factors of abdominal sepsis were represented by complications of peptic ulcer disease of stomach and duodenum, as well as inflammatory bowel diseases ($n = 21$; 60.00 %), and pancreonecrosis ($n = 14$; 40.00 %). 20 (57.14 %) of the 35 patients were diagnosed with signs of SALI accompanied by liver dysfunction / failure, which was characterized by an increase in serum bilirubin (according to Sequential Organ Failure Assessment score, SOFA) and was morphologically confirmed by the presence of focal lymphohistiocytic infiltration of the portal tracts, fatty dystrophy and small foci centrilobular necrosis of hepatocytes, focal proliferation of ductular epithelium, dilation of bile capillaries with cholestasis. Among other components of MODS according to the SOFA scale, signs of other forms of organ dysfunction / failure were observed in patients during their lifetime: renal ($n = 22$; 62.85 %) and cardiovascular ($n = 29$; 82.85 %) (according to the level of serum creatinine and mean arterial pressure respectively), coagulopathy ($n = 16$; 45.71 %) (according to the level of thrombocytopenia), and in 26 cases (74.28 %) signs of respiratory failure against the background of focal purulent-fibrinous pneumonia and/or respiratory distress syndrome of adults were determined (Table 1).

Table 1. Distribution of organ dysfunction / failure in deceased sepsis patients with CAE

Patient's No. in order	Organ dysfunction / failure					
	SAE (points)	Liver	Kidney	Circulatory	Lungs	Coagulopathy
1	GCS = 10	–	–	+	+	–
2	GCS = 12	–	+	+	–	+
3	GCS = 9	+	–	+	+	+
4	GCS = 8	+	+	+	+	–
5	GCS = 12	–	+	+	–	–
6	GCS = 13	–	–	+	–	–
7	GCS = 6	+	+	–	+	+
8	GCS = 7	+	–	+	+	–
9	GCS = 11	–	+	–	+	–
10	GCS = 12	–	+	+	–	+
11	GCS = 6	+	+	+	+	–
12	GCS = 6	+	+	+	+	–
13	GCS = 5	+	+	+	+	+
14	GCS = 13	–	+	+	–	–
15	GCS = 6	+	+	+	+	+
16	GCS = 7	+	+	+	+	+
17	GCS = 5	+	+	+	+	–
18	GCS = 9	+	–	+	+	–
19	GCS = 6	+	+	+	+	+
20	GCS = 13	–	–	+	–	–
21	GCS = 9	+	–	–	+	+
22	GCS = 6	+	+	+	+	+
23	GCS = 12	–	–	+	–	+
24	GCS = 10	–	+	+	+	–
25	GCS = 12	–	–	+	–	–
26	GCS = 6	+	+	+	+	+
27	GCS = 5	+	+	+	+	+
28	GCS = 7	+	+	+	+	–
29	GCS = 10	+	–	–	+	–
30	GCS = 12	–	–	+	–	–
31	GCS = 6	+	+	+	+	+
32	GCS = 5	+	+	+	+	+
33	GCS = 11	–	–	–	+	–
34	GCS = 10	–	+	–	+	–
35	GCS = 9	–	–	+	+	+

GCS: Glasgow Coma Scale; +: presence; –: absence.

The conditional control group included patients who died from acute cardiovascular failure, without toxic-metabolic pathology and brain diseases (n = 30).

Sectional material was collected in the amount recommended for routine pathological diagnosis of the diseases. Cortical samples from the frontal, parietal, temporal, and occipital lobes of the cerebral large hemispheres, thalamus, striatum, and cerebellum were fixed in 10 % buffered formalin and embedded in paraffin blocks. Serial 4 µm sections for microscopic analysis (hematoxylin and eosin staining), histochemical (HC) and immunohistochemical (IHC) studies were produced by the precession rotary microtome HM3600 ("MICROM Laborgerate GmbH", Germany). Ammonia determination in paraffin brain sections was performed by HC method using Nessler's reagent according to V. Gutiérrez-de-Juan et al. [11]. IHC studies were performed in paraffin sections using the UltraVision Quanto HRP + DAB System visualization system (Thermo Scientific, USA). The level of neuronal apoptotic changes was detected using Mo a-Hu Caspase 3 (Casp3) (CPP32) Ab-3 (*Clone 3CSP03*, Thermo Scientific Inc., USA); synaptic vesicles quantities in presynaptic terminals were identified by Mo anti-synaptophysin (Syn) Ab (*Clone SY38*, Thermo Scientific Inc., USA); to identify astrocytic changes were used Mo anti-GFAP Ab (*Clone ASTRO6*, Thermo Scientific Inc., USA), Rb polyclonal anti-GS Ab (Thermo Scientific Inc., USA) and Rb polyclonal anti-AQP4 Ab (Thermo Scientific Inc., USA); microglia and ameboid microgliaocytes were identified by Mo a-Hu CD68 Ab (*clone PG-M1*, Dako, Denmark).

Morphometric analysis was performed in the microscope Scope A1 "Carl Zeiss" (Germany) with camera Jenoptik Progres Gryphax 60N-C1"1,0x426114 (Germany) using morphometric software. HC ammonia expression and IHC expression of synaptophysin were determined in ImageJ (National Institutes of Health, USA) using automatic mode with standard plug-in colour deconvolution "H DAB" in 5 standardized fields of view (SFV) ×200 of four mentioned brain regions in each case and were expressed in conventional units of optical density (CUOD). With CUOD values from 0 to 20, ammonia and synaptophysin expression were considered negative ("−"); 21–50 – weak ("+"); 51–100 – moderate ("++"); ≥101 – strong ("+++").

Using Videotest-Morphology 5.2.0.158 (LLC "VideoTest") software, in 5 SFV ×200 of each case, in four brain regions were determined the relative area (Srel. %) of immunopositive material of GFAP, GS, AQP4, and CD68, the percentage of Caspase 3+ neurons (%), and at magnification ×400 – percentage of CD68+ ameboid microgliaocytes (%). In each studied brain region, in 5 SFV ×400, the mean area of "empty" (swollen) pericellular and perivascular spaces (µm²) as well as the average number of amyloid bodies (AB) were calculated. In 20 SFV of each case, the number of Alzheimer type 2 astrocytes was determined and 4 degrees of AA2-astrocytosis were identified: 1–5 AA2 – 0 degree; 6–10 AA2 – I degree (weak AA2-astrocytosis); 11–20 AA2 – II degree (moderate); 21 or more AA2 – III degree (severe) [10].

Data were processed using the Statistica ®13.0 package (StatSoft Inc., License No. JPZ804I382130ARCN10-J). Results were represented as median (Me) with range (Q1; Q3). The Mann–Whitney U-test was used to compare two groups, and

the Kruskal–Wallis test was used for two or more groups. The results were considered statistically significant at the level of 95 % (p < 0.05).

Results

Regardless of the causative factor of abdominal sepsis, as well as its clinical (sepsis / septic shock) and pathomorphological (septicaemia / septicopyemia) course, pathohistological examination revealed diffuse focal microvascular thrombosis, small foci of encephalolysis, microhemorrhages mainly in the cerebral cortex, white matter and hippocampus. In all cases, hemomicrocirculatory disorders were combined with apoptotic and ischemic changes in neurons, widespread and variably expressed perineuronal glial satellitosis and predominantly perivascular edema. The comprehensive study showed that the parameters of the brain NGVU in deceased patients with SAE significantly and reliably differ from the control indicators.

In SAE patients, four out of five studied brain regions were characterized by weak to moderate granular expression of ammonia precipitates, which reliably (p < 0.05) exceeded the indicators of the control group with negative ammonia expression. In the cortex this relation was 34.31 (25.73; 62.12) vs 18.14 (15.26; 19.53) CUOD (89.14 % higher); hippocampus – 25.26 (21.73; 34.56) vs 17.25 (14.68; 18.72) CUOD (46.43 % higher); thalamus – 57.65 (53.41; 87.16) vs 19.25 (16.58; 19.72) CUOD (199.48 % higher); cerebellum – 50.67 (47.42; 81.14) vs 19.74 (18.32; 19.83) CUOD (156.68 % higher), respectively (Fig. 1, 2). By this, cortical and hippocampal ammonia expression defined as weak ("+"), while thalamic and cerebellar as moderate ("++"). Cerebral white matter showed only a tendency to increase ammonia expression, which was not statistically significant (p > 0.05).

An increase in brain tissue ammonia in SAE was associated with structural and functional remodeling of NGVU cells. Hematoxylin-eosin stained sections of the cortex, hippocampus, thalamus, and cerebellum showed mainly ischemic-changed and apoptotic neurons that had reduced, compact, triangular profiles.

Simultaneously, IHC revealed significantly (p < 0.05) higher percentage of Caspase-3+ apoptotic neurons compared to control: in the cortex, the relation was 17.35 (12.16; 18.12) % vs 5.63 (3.29; 8.68) % (208.17 % higher); hippocampus – 15.27 (14.86; 16.56) % vs 3.67 (2.83; 5.36) % (316.07 % higher); thalamus – to 12.15 (10.83; 17.82) % vs 3.25 (2.74; 4.67) % (273.84 % higher); cerebellum – 12.57 (11.43; 16.14) % vs 4.25 (2.16; 5.24) % (195.76 % higher), respectively (Fig. 1, 3). In addition to signs of neuronal death, the minor tendency (p > 0.05) to decrease in the neuronal synaptic transmission was found by the reduced optical density of Synaptophysin: in the cortex – 54.52 (50.86; 67.38) CUOD vs 61.65 (56.23; 71.34) CUOD; hippocampus – 51.24 (49.72; 65.95) CUOD vs 54.72 (51.12; 58.63) CUOD; thalamus – 53.61 (51.73; 64.48) CUOD vs 60.48 (57.92; 65.35) CUOD; cerebellum – 49.45 (45.68; 50.21) CUOD vs 51.37 (48.63; 53.92) CUOD, respectively (Fig. 1).

In SAE brain significant reactive changes were observed in astrocytes. Thus, GFAP, the main astrocytic cytoskeletal protein, showed a significant and reliable (p < 0.05) growth compared to control in all studied brain regions: in the cortex – 13.23 (12.67;

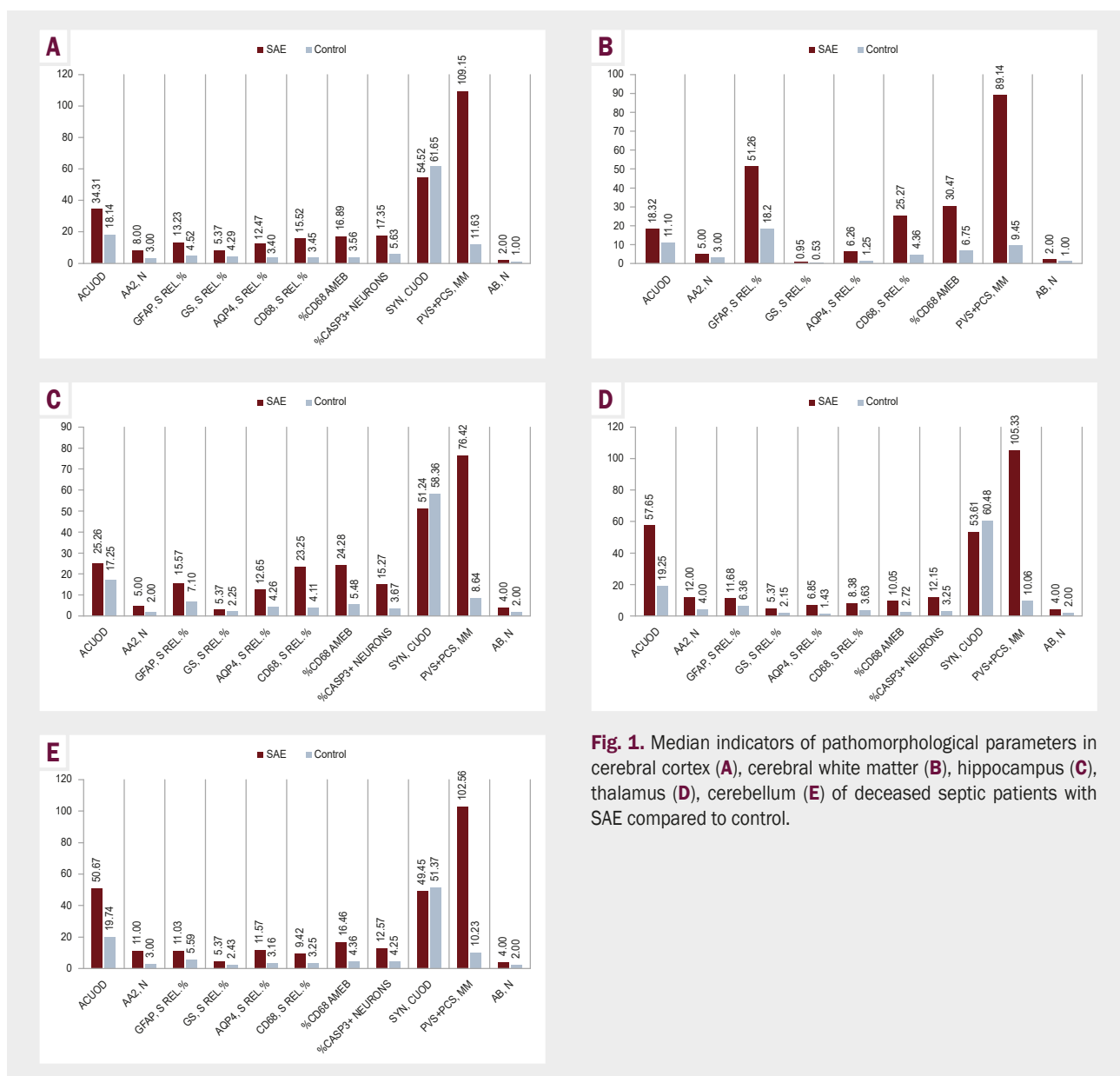


Fig. 1. Median indicators of pathomorphological parameters in cerebral cortex (A), cerebral white matter (B), hippocampus (C), thalamus (D), cerebellum (E) of deceased septic patients with SAE compared to control.

22.65) % vs 4.52 (4.23; 5.57) % (192.69 % higher); white matter – 51.26 (46.85; 53.41) % vs 18.20 (17.11; 18.43) % (181.64 % higher); hippocampus – 15.57 (14.69; 18.14) % vs 7.10 (6.58; 7.89) % (119.29 % higher); thalamus – 11.68 (8.59; 12.42) % vs 6.36 (5.91; 6.79) % (83.64 % higher); cerebellum – 11.03 (9.52; 14.47) % vs 5.59 (5.18; 5.83) % (97.31 % higher), respectively (Figs. 1, 4).

At the same time, reliable ($p < 0.05$) increase in the level of the astrocyte-specific ammonia detoxification enzyme GS was determined in the cortex – 8.20 (7.11; 12.53) % vs 4.29 (2.26; 5.63) % (91.14 % higher); white matter – 0.95 (0.66; 1.78) % vs 0.53 (0.34; 0.60) % (79.24 % higher); thalamus – 5.04 (4.83; 7.69) % vs 2.15 (1.73; 3.45) % (134.41 % higher); cerebellum – 4.66 (3.11; 6.72) % vs 2.43 (0.63; 2.84) % (91.76 % higher), respectively (Figs. 1, 5). In the hippocampus, GS expression was characterized only by a tendency ($p > 0.05$) to increase compared to control cases – 3.15 (3.02; 5.23) % vs 2.25 (0.53; 3.90) %.

The expression of AQP4, the main water channel protein in the CNS, in SAE brain was also characterized by reliable ($p < 0.05$) elevation comparing to control indicators: in the cortex – 12.47 (11.61; 15.48) % vs 3.40 (3.22; 4.25) % (266.76 % higher); white matter – 6.26 (5.73; 9.84) % vs 1.25 (0.75; 1.34) % (400.8 % higher); hippocampus – 12.65 (11.48; 14.36) % vs 4.26 (4.17; 5.25) % (196.94 % higher); thalamus – 6.85 (6.12; 7.09) % vs 1.43 (0.43; 1.68) % (379.02 % higher); cerebellum – 11.57 (10.05; 13.71) % vs 3.16 (2.47; 3.75) % (266.13 % higher), respectively (Figs. 1, 6). With this, all studied brain regions showed reliably ($p < 0.05$) increased the average area of perivascular and pericellular tissue “edematous” spaces. The medians of the relative area of these spaces were compared as: in the cortex – 109.15 (106.45; 110.46) μm^2 vs 11.63 (9.48; 14.25) μm^2 (838.52 % higher); white matter – 89.14 (84.58; 95.45) μm^2 vs 9.45 (7.24; 9.56) μm^2 (843.28 % higher); hippocampus – 76.42 (73.51; 84.48) μm^2 vs 8.64 (6.38; 9.59) μm^2 (784.49 %

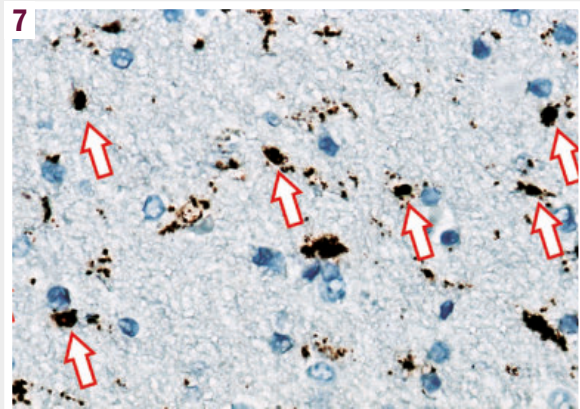
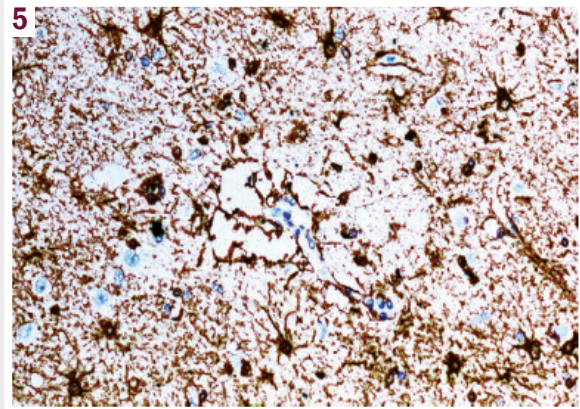
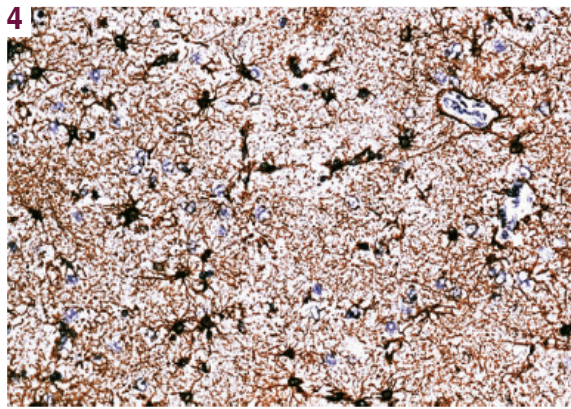
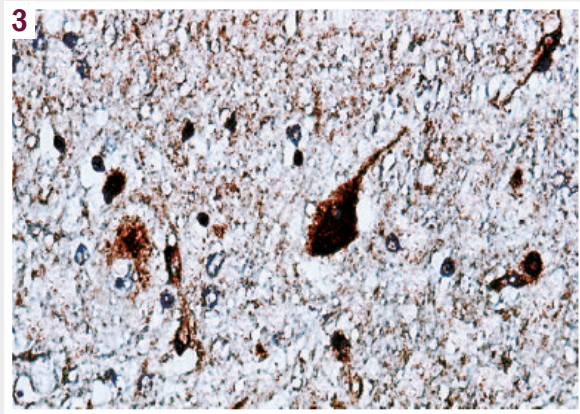
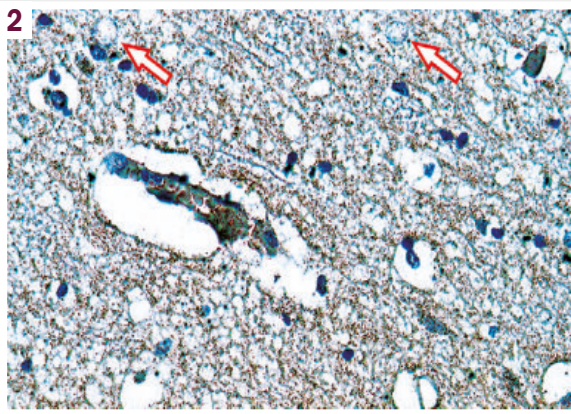


Fig. 2. Moderate (“++”) HC ammonia expression (in CUOD) with the presence of single AA2-astrocytes (red arrows) in the thalamus of a deceased septic patient with SAE. HC reaction with Nessler’s reagent. Mg. ×400.

Fig. 3. Caspase+ neurons in the cortex of a deceased septic patient with SAE. Mo monoclonal antibody – Caspase 3 (CPP32) Ab-3 (clone 3CSP03, Thermo Scientific Inc., USA). Mg. ×400.

Fig. 4. Hyperexpression of GFAP in the cerebral cortex of a deceased septic patient with SAE. Mo monoclonal anti-GFAP Ab (clone ASTRO6, Thermo Scientific Inc., USA). Mg. ×200.

Fig. 5. Hyperexpression of GS in the thalamus of a deceased septic patient with SAE. Rb polyclonal anti-GS Ab (Thermo Scientific Inc., USA). Mg. ×400.

Fig. 6. Hyperexpression of AQP4 in the thalamus of a deceased septic patient with SAE. Rb polyclonal anti-AQP4 Ab (Thermo Scientific Inc., USA). Mg. ×400.

Fig. 7. Hyperexpression of CD68+ and numerous amoeboid microgliaocytes (red arrows) in the cortex of a deceased septic patient with SAE. Mo a-Hu CD68 Ab (clone PG-M1, RTU, Dako, Denmark) Mg. ×400.

higher); thalamus – 105.33 (96.71; 108.44) μm^2 vs 10.06 (8.15; 11.45) μm^2 (947.01 % higher); cerebellum – 102.56 (99.64; 114.06) vs 10.23 (9.98; 11.56) μm^2 (902.54 % higher), respectively (Fig. 1).

A peculiar sign of reactive astrocytic remodeling in the brain is the accumulation of Alzheimer type 2 astrocytes (AA2-astrocytosis). In contrast to control group, where AA2-astrocytosis was absent, the weak (“+” – in the cortex) and moderate (“++” – in the thalamus and cerebellum) AA2-astrocytosis was revealed in the brain of SAE patients. regions of SAE patients. The comparison between the medians of the AA2 number in SAE and control patients was as follows: in the cortex – 8.00 (5.00; 12.00) units vs 3.00 (2.00; 4.00) units (exceeds 2.66 times); thalamus – 12.00 (9.00; 15.50) units vs 4.00 (3.00; 6.00) units (exceeds 3 times); cerebellum – 11.00 (9.00; 11.50) units vs 3.00 (4.00; 6.00) units (exceeds 3.66 times) respectively, $p < 0.05$ (Figs. 1, 2). In the white matter and hippocampus, despite a statistically significant increase in the AA2 number, AA2-astrocytosis was not determined according to the scale we used.

Brain tissue damage and decay processes, as well as astrocytic dysfunction in SAE brain were proved by the significantly ($p < 0.05$) increased number of amyloid bodies in thalamus and cerebellum (increase up to 2 times): 4.00 (4.00; 5.00) units vs 2.00 (1.00; 3.00) units and 4.00 (3.00; 5.50) units vs 2.00 (1.50; 2.00) units, respectively. In the cortex, white matter, and hippocampus, the number of amyloid bodies did not statistically differ from the control group ($p > 0.05$) (Fig. 1).

The expression area of the extravascular reactive CD68+ microglia was reliably ($p < 0.05$) increased compared to control: in the cortex – 15.52 (11.43; 16.68) % vs 3.45 (2.37; 4.68) % (349.85 % higher); white matter – 25.27 (19.66; 28.59) % vs 4.36 (2.54; 5.12) % (479.58 % higher); hippocampus – 23.25 (8.47; 17.58) % vs 4.11 (2.65; 4.86) % (465.69 % higher); thalamus – 8.38 (7.96; 9.39) % vs 3.63 (2.12; 3.97) % (130.85 % higher); cerebellum – 9.42 (8.93; 10.51) % vs 3.25 (2.44; 4.34) % (189.84 % higher), respectively (Figs. 1, 7).

At the same time, the percentage of CD68+ amoeboid microglia was also significantly ($p < 0.05$) higher compared to control: in the cortex – 16.89 (10.25; 19.32) % vs 3.56 (3.14; 4.26) % (374.43 % higher); white matter – 30.47 (18.86; 33.56) % vs 6.75 (4.48; 8.37) % (351.40 % higher); hippocampus – 24.28 (20.45; 24.49) % vs 5.48 (4.73; 7.29) % (343.06 % higher); thalamus – 10.05 (9.83; 11.46) % vs 2.72 (2.54; 3.69) % (269.48 % higher); cerebellum – 16.46 (15.35; 20.56) % vs 4.36 (3.64; 4.83) % (277.52 % higher), respectively (Figs. 1, 7).

Discussion

The results of the study showed that the SAE brain is characterized by a significant morpho-functional changes in the NGVU, which can represent the anatomical substrate of the delirious symptoms, as well as loss of patient's consciousness. In a recent study, X. Lu et al. [3] attempted to classify SAE and identified four clinic-pathophysiological phenotypes:

1. ischemic-hypoxic (in hypoxemia and septic shock);
2. metabolic (serum urea nitrogen > 17.85 mmol/l, or glucose < 2.5 mmol/l, or INR > 2.5 and AST or ALT > 200 U/l, or sodium $< 120/ > 160$ mmol/l);

3. mixed (ischemic-hypoxic + metabolic);
4. unclassified.

The authors point out that the mixed SAE phenotype is associated with the highest risk of in-hospital mortality. Considering the organ failure spectrum in our cohort patients, we can assume that there was no pure metabolic variant of SAE, and only ischemic-hypoxic and mixed types were observed with a significant predominance of the latter. This indicates that in the conditions of severe sepsis with SAE and lethal outcome, the combinative mechanisms of CNS neuroaggression play a golden role. The pathomorphological evidence of the metabolic component of SAE was represented by weak and moderate accumulation of ammonia in thalamus, cerebellum, cortex and, to a lesser extent, in the hippocampus. Considering that, 57.14 % patients were diagnosed with clinical and pathomorphological signs of sepsis-associated liver injury, the accumulation of brain tissue ammonia was most likely caused by liver failure that developed under these conditions.

In addition, recent studies have shown that in critically ill patients of intensive care units (ICU), including those with sepsis, hyperammonemia can be associated with states unrelated to liver damage – “non-hepatic hyperammonemia” (NHHA) [12], which can be caused by increased production, congenital and acquired reduction of ammonia metabolism and excretion [13]. Increased production of ammonia during sepsis can be due to nutritional and enteral reasons, gastrointestinal bleeding, malignant tumors with a high catabolic status, urease-producing infections of the urinary tract and extraurinary localization, chemotherapy. While reduced excretion of ammonia may be due to acute or chronic renal failure, unrecognized congenital or acquired defects of the urea cycle, treatment with anesthetics, analgetics and other pharmaceuticals [12]. These conditions can cause fatal hyperammonemia, but due to their relative rarity, the incidence of diagnosed NHHA in ICU remains low. On the other hand, the latter may be due to the lack of plasma ammonia monitoring in critically ill patients without signs of liver injury [12].

The most likely reasons of NHHA in patients of our study could be renal dysfunction / failure (according to the SOFA scale) (occurred in 62.85 % of patients), gastrointestinal bleeding (occurred in 31.42 % of patients) and parenteral nutrition (in all patients). The ischemic-hypoxic mechanism of NGVU changes occurred in almost all SAE patients, considering that 82.85 % of them had manifestations of cardiovascular failure combined with respiratory failure (in 74.28 % of observations). The ischemic component of NGVU damage in SAE was confirmed by small foci of encephalolysis, ischemic neurons, and increased percentage of apoptotic caspase-3+ neurons in the cortex, hippocampus, thalamus, and cerebellum. Among studied neuron-rich brain regions, the tendency to the greatest increase in the percentage of apoptotic neurons showed hippocampus, as being one of the most hypoxia-sensitive brain structures. Meanwhile, the optical density of synaptic vesicles Synaptophysin protein expression in the interneuronal synapses of the studied regions had only a tendency to decrease, which may indicate less significant contribution of synaptic malfunctions in the development of psychoneurological deficit in SAE patients.

The metabolic component of SAE in the form of tissue ammonia accumulation was associated with the corresponding changes in neuroglia, which were previously partially described by us in septic patients with SALI. Thus, increased level of ammonia-detoxifying astrocytic GS was observed in all studied brain regions with a tendency to maximal values in the thalamus, cerebellum, and cortex, and accompanied by the development of mild-to-moderate Alzheimer-2 astrocytosis in these regions. This combination evidences the active involvement of local astroglial populations in the neutralization of excessive tissue ammonia accompanied by selective astrocytic dysmetabolic dystrophy in the final stages [14,15].

In parallel, the increased expression of the main astrocytic cytoskeletal protein GFAP in all the above-mentioned regions was associated with a tendency to the least pronounced elevation in thalamus and cerebellum, while the maximal – in the white matter, cortex, and hippocampus. Neuroinflammatory mechanisms, which are central in SAE pathogenesis and determine the cascade of vasculo-glio-neuronal stimulation, mutual potentiation and damage, are characterized by reactive remodeling of neuroglia, where the hyperexpression of GFAP is a clear manifestation of reactive astrocytosis. Moreover, the latter can also be caused by ischemic-hypoxic damage to nervous tissue [16] with the development of small foci reactive gliofibrosis.

The greatest increase in GFAP expression in the white matter, cortex, and hippocampus in SAE confirms neuroanatomical observations of other authors considering relatively more significant damage to these brain regions in sepsis [17]. On the other hand, the smallest increase in GFAP expression in the thalamic and cerebellar areas can be explained by the reduced synthesis of these structural proteins under the inhibitory effect of higher concentrations of tissue ammonia [18] in these regions. Interestingly, despite the substantial increase in cortical ammonia, the level of cortical GFAP was also significantly increased. It can be assumed that this is due to a more pronounced neuroinflammatory process and ischemic-hypoxic changes in the cortex, which requires greater intensity and duration of adaptive-reactive astrogliosis. The combined elevation of astrocytic AQP4 expression with the area of “edematous” tissue spaces in all five investigated brain regions during SAE indicates edematous tissue changes that can have both vasogenic and cytotoxic mechanisms and be associated with both ischemia-induced and ammonia-induced overexpression AQP4, as well as glutamine-induced hyperosmolar swelling of the perivascular and neuropil astroglia [19]. Interestingly, the tendency for the highest increase in AQP4 was observed in the white matter and thalamus. If the latter can be explained by the higher tissue ammonia, then the former, most likely, can be associated with more pronounced hypoxic-ischemic mechanisms of aquaporin induction [20].

At the same time, the expansion of the “edematous” tissue spaces was approximately equally expressed among the studied regions with the maximum rates in the thalamus and cerebellum and the lowest values in the hippocampus. The absence of a clear topical correlation between the maximal AQP4 levels and the severity of tissue edema in the white matter can be explained by the low local level of tissue ammonia, which excludes the glutamin-osmotic mechanism and leaves only the ischemic-hypoxic induction of astrocytic edema in this region.

The slight accumulation of amyloid bodies in the thalamus and cerebellum of SAE brain indicates the development of relative astrocytic insufficiency and dysfunction of the glymphatic system of these regions with accumulation of astrocytogenic waste products of tissue metabolism and decay that do not drain into the subarachnoid spaces [21]. The selectivity of amyloid bodies accumulation in these areas may be conditioned by the maximal levels of tissue ammonia observed there.

The trend towards the greatest increase in extravascular microglial CD68 expression, as well as the maximum percentage of phagocytic CD68+ amoeboid microglia in the cortex, white matter, and hippocampus of the SAE brain supposes greater reactivity of the local microglial populations and phagocytosis activation in them. The latter may be caused by with more pronounced ischemic-hypoxic and neuroinflammatory damage to the listed regions, as well as with higher ammonia concentrations in thalamus and cerebellum which can have the inhibitory effect on the phagocytic properties of activated microglia, as shown by I. Zemtsova et al. [22].

Conclusions

1. In the cerebral cortex and white matter, hippocampus, thalamus, and cerebellum of deceased septic patients with sepsis-associated encephalopathy (compared to control patients who died of acute cardiovascular failure), small foci of encephalolysis due to microvascular thrombosis, ischemic-hypoxic and apoptotic changes in neurons, complex remodeling of astroglia, activation of reactive and phagocytic microglia, as well as tissue edema were determined.

2. The specified brain regions during sepsis-associated encephalopathy are characterized by the following: weak-to-moderate histochemical ammonia expression; significant expansion of the swollen pericellular and perivascular spaces; slight accumulation of amyloid bodies; increased percentage of apoptotic caspase-3+ neurons; increased expression of glutamine synthetase, aquaporin-4 and gliofibrillary acidic protein in astrocytes; weak-to-moderate AA2-astrocytosis; significant increase in microglial CD68 expression with an increased percentage of CD68+ amoeboid microglia.

Prospects for further research. Further studies are needed to compare pathomorphological parameters of sepsis-associated and other somatogenic toxic-metabolic encephalopathies to define common and differential features and eventually create the basis for a broader differential diagnosis of various causes of brain dysfunction in critically ill patients.

Funding

This study was conducted in the framework of the scientific research work of Zaporizhzhia State Medical University “Morphogenesis of destructive-reparative processes of the brain in diseases of vascular and toxic-metabolic genesis”, state registration No. 0118U004253 (2018–2022).

Information about the authors:

Shulyatnikova T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-0196-9935

Tumanska L. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-5715-0040

Відомості про авторів:

Шулятникова Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Туманська Л. М., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

References

- Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, et al. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J Clin Med*. 2023;12(9):3188. doi: [10.3390/jcm12093188](https://doi.org/10.3390/jcm12093188)
- Garofalo AM, Lorente-Ros M, Goncalvez G, Carriedo D, Ballén-Barragán A, Villar-Fernández A, et al. Histopathological changes of organ dysfunction in sepsis. *Intensive Care Med Exp*. 2019;7(Suppl 1):45. doi: [10.1186/s40635-019-0236-3](https://doi.org/10.1186/s40635-019-0236-3)
- Lu X, Qin M, Walline JH, Gao Y, Yu S, Ge Z, et al. Clinical phenotypes of sepsis-associated encephalopathy: a retrospective cohort study. *Shock*. 2023;59(4):583-90. doi: [10.1097/SHK.0000000000002092](https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002092)
- Singer BH, Dickson RP, Denstaedt SJ, Newstead MW, Kim K, Falkowski NR, et al. Bacterial Dissemination to the Brain in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):747-756. doi: [10.1164/rccm.201708-1559OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1559OC)
- Zhao L, Walline JH, Gao Y, Lu X, Yu S, Ge Z, et al. Prognostic Role of Ammonia in Critical Care Patients Without Known Hepatic Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:589825. doi: [10.3389/fmed.2020.589825](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.589825)
- Zhao L, Hou S, Na R, Liu B, Wang Z, Li Y, Xie K. Prognostic role of serum ammonia in patients with sepsis-associated encephalopathy without hepatic failure. *Front Public Health*. 2023;10:1016931. doi: [10.3389/fpubh.2022.1016931](https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1016931)
- Woźnica EA, Ingłot M, Woźnica RK, Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(4):547-51. doi: [10.17219/acem/68363](https://doi.org/10.17219/acem/68363)
- Zhao J, He Y, Xu P, Liu J, Ye S, Cao Y. Serum ammonia levels on admission for predicting sepsis patient mortality at D28 in the emergency department: A 2-center retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(11):e19477. doi: [10.1097/MD.00000000000019477](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019477)
- Numan Y, Jawaid Y, Hirzallah H, Kusmic D, Megri M, Aqtash O, et al. Ammonia vs. Lactic Acid in Predicting Positivity of Microbial Culture in Sepsis: The ALPS Pilot Study. *J Clin Med*. 2018;7(8):182. doi: [10.3390/jcm7080182](https://doi.org/10.3390/jcm7080182)
- Shulyatnikova TV, Tumanskiy VO. Immunohistochemical expression of GFAP, GS, AQP4, Alzheimer-2-astrocytosis and brain ammonia levels in deceased septic patients without liver failure and those with sepsis-associated liver injury. *Art of Medicine*. 2023;2(26):138-45. doi: [10.21802/artm.2023.2.26.138](https://doi.org/10.21802/artm.2023.2.26.138)
- Gutiérrez-de-Juan V, López de Davalillo S, Fernández-Ramos D, Barberer-Torres L, Zubiete-Franco I, Fernández-Tussy P, et al. A morphological method for ammonia detection in liver. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173914. doi: [10.1371/journal.pone.0173914](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173914)
- Long MT, Coursin DB. Undifferentiated non-hepatic hyperammonemia in the ICU: Diagnosis and management. *J Crit Care*. 2022;70:154042. doi: [10.1016/j.jcrc.2022.154042](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2022.154042)
- Sakusic A, Sabov M, McCambridge AJ, Rabinstein AA, Singh TD, Mukesh K, et al. Features of Adult Hyperammonemia Not Due to Liver Failure in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(9):e897-e903. doi: [10.1097/CCM.0000000000003278](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003278)
- Jaeger V, DeMorrow S, McMillin M. The Direct Contribution of Astrocytes and Microglia to the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(4):352-61. doi: [10.14218/JCTH.2019.00025](https://doi.org/10.14218/JCTH.2019.00025)
- Agarwal AN, Mais DD. Sensitivity and Specificity of Alzheimer Type II Astrocytes in Hepatic Encephalopathy. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(10):1256-8. doi: [10.5858/arpa.2018-0455-OA](https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0455-OA)
- Akhoundzadeh K, Shafia S. Association between GFAP-positive astrocytes with clinically important parameters including neurological deficits and/or infarct volume in stroke-induced animals. *Brain Res*. 2021;1769:147566. doi: [10.1016/j.brainres.2021.147566](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147566)
- Heming N, Mazeraud A, Verdonk F, Bozza FA, Chrétien F, Sharshar T. Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy. *Crit Care*. 2017;21(1):65. doi: [10.1186/s13054-017-1643-z](https://doi.org/10.1186/s13054-017-1643-z)
- Elsherbini DM, Ghoneim FM, El-Mancy EM, Ebrahim HA, El-Sherbiny M, El-Shafey M, et al. Astrocytes profiling in acute hepatic encephalopathy: Possible enrolling of glial fibrillary acidic protein, tumor necrosis factor- α , inwardly rectifying potassium channel (Kir 4.1) and aquaporin-4 in rat cerebral cortex. *Front Cell Neurosci*. 2022;16:896172. doi: [10.3389/fncel.2022.896172](https://doi.org/10.3389/fncel.2022.896172)
- Sepehrinezhad A, Zarifkar A, Namvar G, Shahbazi A, Williams R. Astrocyte swelling in hepatic encephalopathy: molecular perspective of cytotoxic edema. *Metab Brain Dis*. 2020;35(4):559-78. doi: [10.1007/s11011-020-00549-8](https://doi.org/10.1007/s11011-020-00549-8)
- Filchenko I, Blochet C, Buscemi L, Price M, Badaut J, Hirt L. Caveolin-1 Regulates Perivascular Aquaporin-4 Expression After Cerebral Ischemia. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:371. doi: [10.3389/fcell.2020.00371](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00371)
- Riba M, Augé E, Campo-Sabariz J, Moral-Anter D, Molina-Porcel L, Ximelis T, et al. Corpora amylacea act as containers that remove waste products from the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(51):26038-48. doi: [10.1073/pnas.1913741116](https://doi.org/10.1073/pnas.1913741116)
- Zemtsova I, Görg B, Keitel V, Bidmon HJ, Schrör K, Häussinger D. Microglia activation in hepatic encephalopathy in rats and humans. *Hepatology*. 2011;54(1):204-15. doi: [10.1002/hep.24326](https://doi.org/10.1002/hep.24326)

Структурно-функціональні зміни серця у хворих на ішемічну хворобу серця, що перенесли коронавірусну хворобу COVID-19

С. М. Мануйлов¹*, А. В. С. Д. Е., Н. С. Михайловська¹ А. В. С. Е. Ф.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, коронавірусна хвороба COVID-19, кардіальне ремоделювання, структурно-функціональний стан серця, ехокардіоскопія, ризик.

Keywords:

ischemic heart disease, coronavirus disease COVID-19, left ventricular remodeling, structural and functional state of the heart, echocardiography, risk.

Надійшла до редакції / Received: 29.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 09.04.2024

Схвалено до друку / Accepted: 22.04.2024

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

***E-mail:** sergnickmanujlov@gmail.com

Мета роботи – дослідити вплив перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 на особливості кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС).

Матеріали і методи. До дослідження залучено 71 хворого на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК (вік – 69,0 (64,0; 76,0) року). До 1 групи (основної) залучили 31 пацієнта з ІХС у long-COVID періоді; до 2 групи (порівняння) – 40 пацієнтів з ІХС без COVID-19 в анамнезі. Особливості кардіального ремоделювання та енергетичної роботи міокарда лівого шлуночка (ЛШ) оцінено за допомогою методу ехокардіографії.

Результати. У хворих на ІХС, які перенесли COVID-19, виявлено істотніші зміни лінійних та об'ємних показників серця, збільшення ступеня гіпертрофії міокарда ЛШ, частоти реєстрації діастолічної дисфункції ЛШ на тлі підвищення середнього тиску в легеневій артерії, кінцево-сistolічного тиску, зниження глобальної скоротливої функції ЛШ (ФВ ЛШ) порівняно з пацієнтами без COVID-19 ($p < 0,05$). У пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, спостерігали збільшення розрахункових показників енергетичних витрат міокарда ЛШ: ударної роботи – на 14,77 % ($U = 461,5$; $p < 0,05$), потенційної енергії – на 34,68 % ($U = 316,5$; $p < 0,05$) та зони тиск-об'єм – на 17,78 % ($U = 373,0$; $p < 0,05$). Це свідчить про зниження швидкості відновлення міокарда в long-COVID періоді. Встановлено, що перенесений COVID-19 у хворих на ІХС асоціюється з підвищеним ризиком виникнення дилатації ЛШ в 5,6 раза (95 % ДІ 1,71–18,29; $p < 0,05$), гіпертрофії міокарда ЛШ в 3,05 раза (95 % ДІ 1,79–5,91; $p < 0,05$), діастолічної дисфункції ЛШ в 1,44 раза (95 % ДІ 0,91–2,29; $p < 0,05$), а також збільшенням енергозатрат при роботі серця в 1,66 раза (95 % ДІ 0,68–4,02; $p < 0,05$).

Висновки. У хворих на ІХС після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 визначають суттєвіші структурно-функціональні зміни й енергетичні витрати при роботі серця. Це підтверджує негативний вплив SARS-CoV-2 на стан кардіального ремоделювання у хворих на ІХС у long-COVID періоді.

Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 2(61). С. 86-92

Structural and functional changes of the heart in patients with coronary heart disease who have had coronavirus disease COVID-19

S. M. Manuilov, N. S. Mykhailovska

The aim of the study: to investigate the effect of the previous COVID-19 coronavirus disease on the features of cardiac remodeling in patients with coronary heart disease (CHD).

Materials and methods. 71 patients with CHD were involved in the study: stable angina pectoris II–III FC (age 69.0 (64.0; 76.0) years): 1 group (main) – 31 patients with CHD in long COVID-19 period; group 2 (comparison) – 40 patients with CHD without a history of COVID-19. Features of cardiac remodeling and energy work of the left ventricular (LV) myocardium were assessed using the echocardiography method.

Results. CHD patients with a history of COVID-19 had greater changes in linear and volumetric parameters of the heart, an increase in the degree of hypertrophy of the LV myocardium, frequency of registration of LV diastolic dysfunction against the background of an increase in the mean pressure in the pulmonary artery, end-systolic pressure, decrease in global LV contractile function (LVF) compared to patients without COVID-19 history ($p < 0.05$). In CHD patients who suffered from COVID-19, there was an increase in the estimated energy expenditure of the LV myocardium: shock work by 14.77 % ($U = 461.5$; $p < 0.05$), potential energy by 34.68 % ($U = 316.5$; $p < 0.05$) and the pressure-volume zone by 17.78 % ($U = 373.0$; $p < 0.05$), which indicates a decrease in the speed of myocardial recovery in long COVID period. It was established that the presence of COVID-19 in the history of patients with CHD is associated with an increased risk of LV dilatation by 5.6 times (95 % CI 1.71–18.29; $p < 0.05$), LV myocardial hypertrophy by 3.05 times (95 % CI 1.79–5.91; $p < 0.05$), LV diastolic dysfunction by 1.44 times (95 % CI 0.91–2.29; $p < 0.05$), an increase in energy expenditure during heart work by 1.66 times (95 % CI 0.68–4.02; $p < 0.05$).

Conclusions. Patients with coronary heart disease have more significant structural and functional changes and energy expenditure during the work of the heart, which proves the negative impact of SARS-CoV-2 on the state of cardiac remodeling in patients with CHD in long COVID-19 period.

Modern medical technology. 2024;16(2):86-92

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається провідною причиною смертності в Україні та становить майже 65 % від усіх летальних випадків [1]. Епідеміологічні дані Всесвітньої організації охорони здоров'я за 2019 рік свідчать про різке зростання серцево-судинної смертності за перші пів року епідемії COVID-19. Так, визначали збільшення кількості летальних випадків від гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST [2,3,4].

Важливу роль у підвищенні цього показника відіграють судинні ураження, пов'язані і з запальними, і з метаболічними змінами в організмі [5]. Прогресування інфекції пов'язують із цитокиновим штормом, підвищенням вмісту інтерлейкіну-6, -7, гранулоцитарного колоніестимулювального фактора, протеїну-10, індукованого інтерфероном- γ , моноцитарного хемоатрактантного протеїну 1, фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) та феритину [6]. Ця особливість SARS-CoV-2 може спричинити стресову кардіоміопатію та цитокинову дисфункцію міокарда з наступною декомпенсацією хронічної СН.

Важливими чинниками кардіоваскулярних подій у пацієнтів, які перенесли COVID-19, є активація системного запалення, ендотеліальна дисфункція, порушення в системі плазмового гемостазу, розвиток прокоагулянтного стану, підвищена реактивність тромбоцитів, пригнічення фібринолізу, що призводять до невідповідності між перфузією та метаболічними потребами міокарда у хворих на ІХС [7,8,9].

Ще один потенційний механізм ушкодження міокарда – пряма дія COVID-19 через рецептори АПФ II, що являють собою функціональні рецептори до коронавірусу. У пацієнтів із СН визначають більшу експресію АПФ II, що може пояснити підвищення ризику ураження міокарда в них після перенесеного COVID-19 [10]. Отже, через множинні патогенетичні механізми, насамперед активацію системного запалення, розвиток ендотеліопатії та протромбогенних порушень, визначають негативний вплив COVID-19 на стан серцево-судинної системи [11].

Переважає більшість сучасних наукових праць, присвячених ремоделюванню міокарда у пацієнтів з COVID-19, стосуються періоду госпіталізації та раннього постковідного періоду. У таких пацієнтів визначають високу поширеність концентричної геометрії міокарда лівого шлуночка (ЛШ), діастолічну дисфункцію ЛШ переважно I типу з ознаками незначного зниження поздовжньої скоротливої здатності ЛШ із досягненням аномальних значень глобальної поздовжньої деформації. Ці зміни зберігаються щонайменше впродовж місяця спостереження без суттєвої тенденції до покращення показників [12]. Припускають, що субклінічні ураження серця на ранніх стадіях COVID-19, коли переважають легеневі ускладнення та геодинамічна нестабільність, пов'язані з діастолічною дисфункцією ЛШ, а систолічна дисфункція виникає згодом внаслідок дії цитокинів.

Продовжують вивчати більш віддалені наслідки пошкодження міокарда під час COVID-19. Тяжкий перебіг COVID-19 спричиняє тривале несприятливе ремоделювання серцевої тканини через індукцію диференціювання фібробластів, що потенційно призводить до серцевого та легеневого фіброзу [13,14]. Крім того, до розвитку структурних змін міокарда може призводити стійке зниження функції мітохондрій, що визначають як важливий біологічний наслідок старіння серця. Дисфункція мітохондрій спричиняє клітинний стрес та імунну відповідь, активацію інфламасом NLRP-3, що відіграють ключову роль у запаленні та віковому патогенезі серцево-судинних захворювань [15,16].

Мета роботи

Дослідити вплив перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 на особливості кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця.

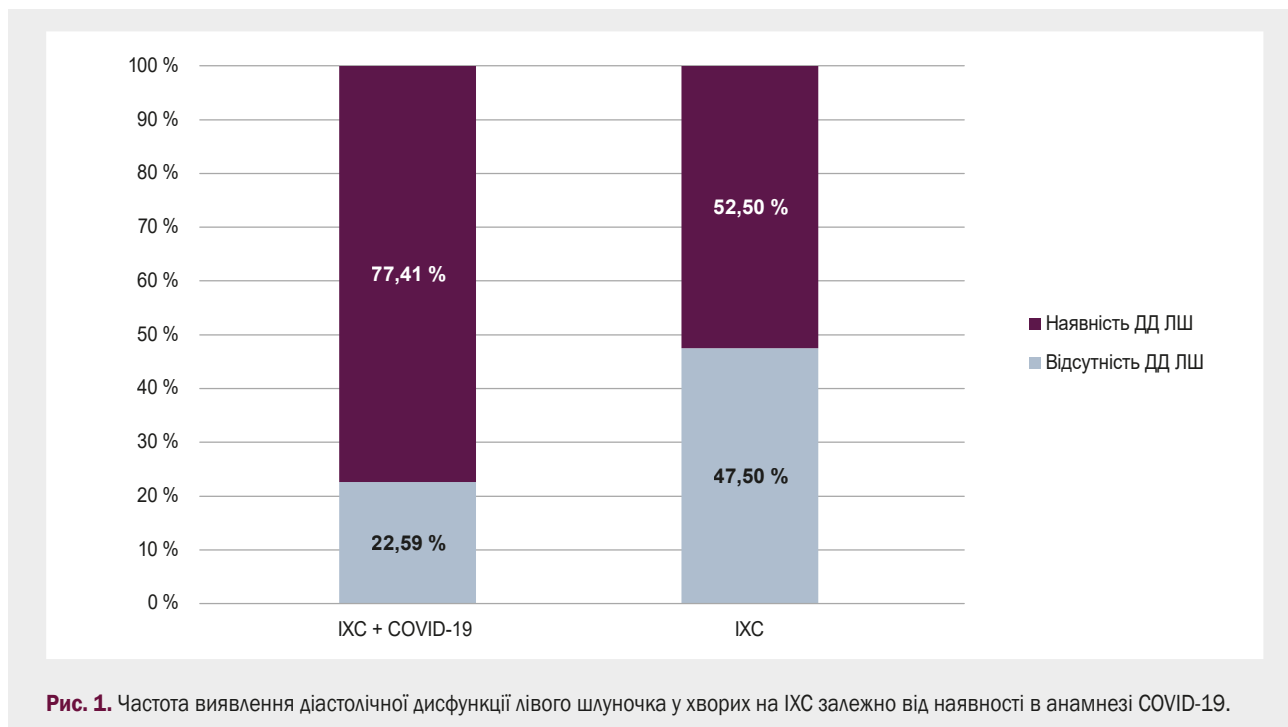
Матеріали і методи дослідження

До дослідження залучено 71 хворого на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК (вік – 69,0 (64,0; 76,0) року). До 1 групи (основної) залучили 31 пацієнта з ІХС у long-COVID періоді (через 12 тижнів і більше після COVID-19 середньотяжкого та тяжкого перебігу); до 2 групи (порівняння) – 40 пацієнтів з ІХС, які в анамнезі не мали COVID-19. Групи зіставні за віковими та статевими характеристиками, супутніми захворюваннями та факторами ризику.

Діагноз ІХС верифікували за рекомендаціями ESC (2021) та наказом МОЗ України від 23.12.2021 року № 2857. Коронавірусну хворобу COVID-19 верифіковано на підставі аналізу медичних карт стаціонарних та амбулаторних хворих із підтвердженням інфікування вірусом SARS-CoV-2 шляхом полімеразної ланцюгової реакції з кодуванням серії, номера дослідження.

Критерії залучення у дослідження – діагностована ІХС: стабільна стенокардія напруження II–III ФК, перенесена коронавірусна хвороба COVID-19 через 12 тижнів (середньотяжкий і тяжкий перебіг), інформована згода на участь. Критерії виключення – гострий запальний процес, серцева недостатність IIБ–III стадії, вади серця, геморагічний інсульт в анамнезі, бронхообструктивні захворювання, виразкова хвороба в стадії загострення, онкологічні, гематологічні, психічні та системні захворювання, хронічна хвороба нирок, печінкова недостатність.

Під час роботи дотримано всіх біоетичних норм, що регламентовані ICH/GCP, Гельсінською декларацією прав людини (1964 рік), Конвенцією Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 рік), а також чинним законодавством України.



Структурно-функціональний стан серця дослідили на ультразвуковому діагностичному сканері MyLab 50X (eSaote, Італія) за загальноприйнятою методикою. Вивчали лінійні й об'ємні показники серця; фракцію викиду ЛШ (ФВ ЛШ, %) визначали за методом Simpson; діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (ДД ЛШ) оцінювали за допомогою параметрів трансмітрального кровотоку. Показники жорсткості міокарда оцінювали шляхом обрахунку шлуночкової жорсткості (ШЖ), артеріальної жорсткості (АЖ) та шлуночково-артеріального спряження (ШАС), керуючись консенсусним документом Робочої групи Європейського товариства кардіологів із захворювань аорти та периферичних судин, Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації та Асоціації серцевої недостатності [17]. Потенційну енергію (ПЕ), ударну роботу (УР), зону тиск – об'єм (ЗТО), механічну ефективність роботи ЛШ (МЕР) обраховували за методикою, що запропонована Chirinos et al. [17, 18].

Статистично дані опрацювали згідно з сучасними вимогами, застосувавши програму Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США, ліцензія № JРZ8041382130ARCN10-J). Для перевірки гіпотез щодо розподілу кількісних показників використали критерій Шапіро–Вілка. Оскільки всі проаналізовані показники не відповідали критеріям нормального розподілу, кількісні ознаки наведено як медіану та міжквартильний інтервал (Ме (Q25; Q75)), якісні – як абсолютні числа та відсотки (n (%)). Міжгрупову різницю між кількісними параметрами оцінювали за допомогою U-критерію Манна–Вітні, між якісними ознаками – за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості. Залежність між показниками вивчали за допомогою кореляційного аналізу з обрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена (r); визначили відносний ризик (ВР) із 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Клінічну характеристику обстежених детально наведено в попередній публікації [19]. Показники гемодинаміки та структурно-функціонального стану серця у хворих на ІХС залежно від того, чи є в анамнезі перенесений COVID-19, наведено в таблиці 1. За рівнем систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ), частотою серцевих скорочень (ЧСС) міжгрупових відмінностей не встановлено.

У результаті аналізу показників кардіального ремоделювання виявлено, що групи достовірно відрізнялися за лінійними розмірами порожнин серця. Так, у хворих на ІХС, які перенесли COVID-19, достовірно більший розмір ЛПД на 13,03 % (U = 368,5; $p < 0,05$), ППД на 19,81 % (U = 170,5; $p < 0,05$), ПШД 23,21 % (U = 220,0; $p < 0,05$), КДР ЛШ на 15,14 % (U = 220,0; $p < 0,05$) та КСР ЛШ на 3,65 % (U = 359,0; $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами без COVID-19 в анамнезі. Показники КДО ЛШ і КСО ЛШ вищі у хворих основної групи – 20,00 % (U = 427,5; $p < 0,05$) та 20,69 % (U = 389,0; $p < 0,05$) відповідно. КДІ ЛШ у хворих основної групи на 17,76 % більший за показник групи порівняння (U = 440,0; $p < 0,05$), а КСІ ЛШ – на 17,85 % (U = 433,5; $p < 0,05$). Збільшення лінійних та об'ємних показників супроводжувалося підвищенням середнього тиску у легеневій артерії на 18,52 % (U = 87,0; $p < 0,05$) та КСТ ЛШ на 7,69 % (U = 351,0; $p < 0,05$).

За товщиною стінок ЛШ і ВТС групи хворих вірогідно не відрізнялися. Визначили збільшення маси міокарда у пацієнтів з ІХС і перенесеним COVID-19 на 30,98 % (U = 182,5; $p < 0,05$), ІММ ЛШ – на 24,88 % (U = 204,5; $p < 0,05$). Встановлено істотніше зниження ФВ ЛШ у хворих на ІХС, які перенесли COVID-19, – на 6,31 % (U = 379,0; $p < 0,05$).

У пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, виявили достовірні зміни показників трансмітрального кровотоку (табл. 2). Так, співвідношення швидкості раннього та піз-

Таблиця 1. Показники гемодинаміки та структурно-функціонального стану серця у хворих на ІХС залежно від наявності в анамнезі перенесеного COVID-19, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	1 група ІХС + COVID-19, n = 31	2 група ІХС, n = 40
САТ, мм рт. ст.	130,00 (120,00; 140,00)	120,00 (120,00; 130,00)
ДАТ, мм рт. ст.	80,00 (80,00; 85,00)	80,00 (70,00; 80,00)
ЧСС, уд./хв	72,00 (58,00; 82,00)	74,00 (60,00; 83,00)
ЛПд, см	3,30 (2,85; 3,81)*	2,87 (2,47; 3,13)
ППд, см	4,14 (3,80; 4,38)*	3,32 (3,15; 3,79)
ПШд, см	3,36 (2,30; 3,45)*	2,58 (2,37; 2,76)
КСР ЛШ, см	3,84 (3,74; 4,00)*	3,70 (3,28; 3,86)
КДР ЛШ, см	5,55 (5,00; 5,79)*	4,71 (4,35; 4,92)
КСО ЛШ, мл	58,00 (42,50; 71,00)*	46,00 (36,00; 57,00)
КДО ЛШ, мл	130,00 (92,50; 181,50)*	104,00 (92,00; 121,00)
КСІ ЛШ, мл/м ²	29,35 (21,25; 34,63)*	24,11 (19,35; 30,21)
КДІ ЛШ, мл/м ²	69,08 (48,29; 87,81)*	56,81 (44,93; 64,33)
КСТ ЛШ, мм рт. ст.	117,00 (108,00; 126,00)*	108,00 (108,00; 117,00)
КДТ ЛШ, мм рт. ст.	72,00 (72,00; 76,00)	72,00 (63,00; 72,00)
СТЛА, мм рт. ст.	27,00 (25,00; 29,50)*	22,00 (21,00; 24,00)
ТМШП, см	1,01 (0,95; 1,11)	1,01 (0,96; 1,11)
ТЗС ЛШ, см	0,99 (0,90; 1,04)	0,93 (0,88; 1,01)
ВТС, у. о.	0,38 (0,34; 0,40)	0,37 (0,35; 0,39)
ММ ЛШ, г	255,00 (202,00; 280,50)*	176,00 (159,00; 200,00)
ІММ ЛШ, г/м ²	122,79 (107,63; 140,79)*	92,24 (82,02; 105,82)
ФВ ЛШ, %	55,50 (44,50; 59,50)*	59,00 (53,00; 63,00)

*: вірогідність різниці між 1 та 2 групами за U-критерієм Манна-Вітні ($p < 0,05$); **ЛПд**: передньо-задній розмір лівого передсердя в діастолу; **ППд**: розмір правого передсердя в діастолу; **КСР**: кінцево-сistolічний розмір; **КСО**: кінцево-сistolічний об'єм; **КСІ**: кінцево-сistolічний індекс; **КСТ**: кінцево-сistolічний тиск; **КДР**: кінцево-діастолічний розмір; **КДО**: кінцево-діастолічний об'єм; **КДІ**: кінцево-діастолічний індекс; **КДТ**: кінцево-діастолічний тиск; **СТЛА**: середній тиск в легеневій артерії; **ТМШПд**: товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу; **ТЗСЛШд**: товщина задньої стінки ЛШ в діастолу; **ВТС**: відносна товщина стінки; **ММ ЛШ**: маса міокарда ЛШ; **ІММ ЛШ**: індекс маси міокарда ЛШ; **ФВ ЛШ**: фракція викиду.

нього піку (Ve/Va) менше на 22,89 % ($U = 315,0$; $p < 0,05$), а час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVTR) більший на 21,59 % ($U = 16,0$; $p < 0,05$) порівняно з показниками хворих із групи порівняння.

У хворих на ІХС, які перенесли COVID-19, чистіше виявляли діастолічну дисфункцію ЛШ порівняно з пацієнтами без COVID-19 в анамнезі (рис. 1) – 24 (77,41 %) порівняно з 21 (52,50 %) відповідно за групами ($\chi^2 = 0,248$; $p < 0,05$).

Показники жорсткості й енергетичної вартості роботи міокарда ЛШ у хворих на ІХС залежно від наявності COVID-19 в анамнезі наведено в таблиці 3.

За показниками жорсткості міокарда групи дослідження вірогідно не відрізнялися. Встановлено, що залежно від наявності перенесеного COVID-19 збільшується енергія, яка витрачається на зовнішню роботу ЛШ. Про це свідчить збільшення УР у пацієнтів першої групи на 14,77 % ($U = 461,5$; $p < 0,05$). Зростання у пацієнтів основної групи показників ПЕ

на 34,68 % ($U = 316,5$; $p < 0,05$) та ЗТО на 17,78 % ($U = 373,0$; $p < 0,05$) підтверджує вплив коронавірусної хвороби на загальну енергетичну вартість роботи ЛШ. Вірогідної відмінності за МЕР ЛШ у групах обстежених не виявили.

Встановлено, що наявність COVID-19 в анамнезі хворих на ІХС достовірно підвищує ризик виникнення дилатації ЛШ в 5,6 раза (95 % ДІ 1,71–18,29; $p < 0,05$), гіпертрофії міокарда ЛШ в 3,05 раза (95 % ДІ 1,79–5,91; $p < 0,05$), діастолічної дисфункції ЛШ в 1,44 раза (95 % ДІ 0,91–2,29; $p < 0,05$), а також асоціюється зі збільшенням енергозатрат при роботі серця в 1,66 раза (95 % ДІ 0,68–4,02; $p < 0,05$).

Обговорення

Актуальним залишається дослідження структурно-функціональних змін міокарда у long-COVID періоді, особливо у хворих із серцево-судинною патологією. Порівняно з гострою

Таблиця 2. Показники трансмітрального кровотоку у хворих на ІХС залежно від наявності COVID-19 в анамнезі, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	1 група ІХС + COVID-19, n = 31	2 група ІХС, n = 40
Ve/Va	0,83 (0,79; 1,01)*	1,02 (0,98; 1,11)
IVRT, мс	88,00 (85,00; 92,00)*	69,00 (65,00; 76,00)
DT, мс	199,00 (188,00; 205,50)	202,00 (200,00; 215,00)

*: вірогідність різниці між 1 та 2 групами ($p < 0,05$) за U-критерієм Манна–Вітні.

Таблиця 3. Показники жорсткості й енергетичної вартості роботи міокарда ЛШ у хворих на ІХС залежно від наявності COVID-19 в анамнезі, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	1 група ІХС + COVID-19, n = 31	2 група ІХС, n = 40
ШЖ, мм рт. ст./мл	2,10 (1,58; 2,97)	2,45 (1,96; 3,00)
АЖ, мм рт. ст./мл	1,74 (1,02; 2,79)	1,96 (1,45; 2,63)
ШАС	0,80 (0,50; 1,29)	0,74 (0,54; 1,16)
ПЕ, мм рт.ст.×мл/м ²	2556,00 (1910,25; 2775,38)*	1669,50 (1377,00; 2218,50)
УР, мм рт.ст.×мл/м ²	4646,25 (3303,00; 8712,00)*	3960,00 (3168,00; 5220,00)
ЗТО, мм рт.ст.×мл/м ²	7224,19 (5587,88; 10863,00)*	5940,00 (4680,00; 7056,00)
MEP ЛШ, %	0,70 (0,57; 0,79)	0,72 (0,59; 0,80)

*: вірогідність різниці між 1 та 2 групами ($p < 0,05$) за U-критерієм Манна–Вітні.

фазою, основні патогенетичні механізми погіршення функціонування серцево-судинної системи у більш віддаленому періоді менш відомі, а дані щодо поширеності конкретних наслідків дещо суперечливі [20].

Встановлено, що у хворих на ІХС, які перенесли COVID-19, достовірно більші лінійні й об'ємні показники серця (розмір ЛПд, ППд, ПШд, КДР ЛШ, КСР ЛШ, КДО ЛШ, КСО ЛШ, КДІ ЛШ та КСІ ЛШ) порівняно з пацієнтами без COVID-19 в анамнезі. Збільшення лінійних та об'ємних показників супроводжувалося достовірним підвищенням середнього тиску в легеневій артерії та КСТ ЛШ. Подібні дані отримані в дослідженні В. Нетяженка та співавт. [2]. Автори встановили, що зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки та параметрів ремоделювання міокарда у хворих на ІХС після перенесеної інфекції SARS-CoV-2 характеризувались погіршенням систолічної та діастолічної функції ЛШ, дилатацією обох шлуночків, підвищенням систолічного тиску в легеневій артерії та збільшенням кінцевого діастолічного об'єму ЛШ, що мали взаємозв'язок із параметрами ВСР і варіабельністю інтервалу QT. Дослідники пояснюють це тим, що SARS-CoV-2 може впливати на функціонування мозкових центрів; це призводить до переважання центральних симпатичних потенціалів, погіршення вегетативної регуляції серця та стану внутрішньосерцевої гемодинаміки [2].

В інших працях встановлено, що у пацієнтів з ІХС і COVID-19 визначають достовірно гірші показники гемодинаміки та функції правих відділів серця. У низці досліджень за участю осіб із тяжкою формою COVID-19 описано ознаки дилатації та дисфункції ПШ через його фізіологічний зв'язок з малим колом кровообігу [14,21]. Ремоделювання ПШ у

таких пацієнтів асоційоване з підвищенням ризику настання летального наслідку більше ніж удвічі [16]. У дослідженні Y. Szekely et al. констатовано, що зміни міокарда правих відділів серця пов'язані з підвищенням опору легеневих судин або легеневого тиску внаслідок дії таких факторів, як гіпоксична легенева вазоконстрикція, зменшення об'єму легенів, надмірно позитивний тиск у кінці видиху, гіперкапнія, пневмонія, легенева емболія, застосування α -агоністів, підвищений тиск у лівому передсерді, або під впливом комбінації цих чинників. Пацієнти, у яких визначили збільшення ПШ, мали нижчу сатурацію кисню, вищий тиск наповнення ЛШ і вищі рівні біомаркерів (D-димера, BNP, тропоніну-I та C-реактивного білка). Це свідчить про багатофакторний ґенез збільшення опору легеневих судин при інфекції COVID-19 та призводить до ураження серця. Крім того, зниження градієнта транссептального тиску між ПШ і ЛШ при COVID-19 може спричинити викривлення міжлуночкової перетинки через об'єми ЛШ, зумовлюючи аномальну орієнтацію спіральних міофібрил і зниження серцевої функції надалі [22].

У дослідженні С. Catena et al. визначено тенденцію до збільшення товщини стінок ЛШ і параметрів маси міокарда, а також зміни діастолічних показників у віддалений період спостереження у хворих на COVID-19, які мали позитивний тропоніновий тест під час госпіталізації [23]. У нашому дослідженні у пацієнтів із COVID-19 в анамнезі визначили достовірно більші ММ ЛШ, ІММ ЛШ, але за товщиною стінок ЛШ і ВТС достовірних змін у групах пацієнтів не встановлено.

Виявлено, що у хворих на ІХС із COVID-19 в анамнезі вірогідно частіше виявляють ДД ЛШ, що підтверджено

достовірними змінами трансмітрального кровотоку. Схожі результати одержано в дослідженні R. Magoon [24], де встановлено порушення релаксації шлуночків після перенесеного COVID-19. Автор пов'язує це з похилим віком пацієнтів, супутніми захворюваннями, а також сукупністю факторів, специфічних для COVID-19: системним запаленням, ендотеліальною дисфункцією, мікросудинним тромбозом, аритміями, порушенням шлуночкового перерхресного зв'язку (через супутню дисфункцію правого шлуночка, спричинену легеневою гіпертензією), а також порушенням потреби та постачання кисню до міокарда, що може спричинити ДД ЛШ, виникнення і прогресування серцевої недостатності [24].

Сучасні дані щодо змін жорсткості міокарда обмежені лише гострим періодом COVID-19. У дослідженні Z. I. Bitar [25] збільшення показників жорсткості міокарда ЛШ на тлі його структурних змін встановлено у третини пацієнтів відділення інтенсивної терапії з коронавірусної інфекцією. Ці параметри можна використати як ранній предиктор розвитку міокардиту, перикардиту та кардіогенного шоку. Тривала гіпоксія на фоні гіповолемії й артеріальної гіпотензії, порушення формування колегену у зв'язку з активністю прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8, TNF- α) призводить до збільшення жорсткості міокарда ЛШ і прогресування серцевої недостатності надалі [25,26]. Проте в нашому дослідженні не виявили відмінностей між групами за показниками жорсткості міокарда, що певним чином обмежено його обсягом.

Параметри, які характеризують енергетичну вартість роботи серця, дають змогу визначити, чи є оптимальним його функціонування, енергетичним еквівалентом якого є мінімальні затрати енергії при здійсненні впорядкованої роботи [18]. У доступній фаховій літературі не виявлено праць, що присвячені енергетичній вартості роботи міокарда лівого шлуночка у хворих на ІХС залежно від наявності COVID-19 в анамнезі. Під час дослідження визначили, що, незважаючи на відсутність різниці між групами за показниками жорсткості міокарда, пацієнти основної групи мали значно вищі параметри енергетичних витрат при виконанні роботи серцево-судинної системи. Враховуючи це, можна зробити припущення про розвиток переходу енергії впорядкованого процесу у невпорядкований. Опубліковано результати досліджень, що доводять порушення енергетичного обміну в міокарді через зниження ефективності роботи білків-транспортів енергетичних субстратів через мембрани, ферментів гліколізу та окисних реакцій мітохондрій, зменшення експресії білків у кардіоміоцитах [27]. Поєднання різноспрямованих процесів синтезу та використання енергії в міокарді відіграє суттєву роль у «зношуванні» серцево-судинної системи, зменшенні здатності до відновлювання, утримання стабільності системи з віком [28]. Збільшення енергетичних витрат роботи міокарда у пацієнтів основної групи може бути пов'язане зі зниженням швидкості відновлення міокарда, уповільненням гліколізу й окисних реакцій мітохондрій, зменшенням експресії білків у кардіоміоцитах, що збільшує ризик декомпенсації ІХС у пацієнтів, які мають COVID-19 в анамнезі.

Висновки

1. У хворих на ІХС у long-COVID періоді виявлено істотніші зміни лінійних та об'ємних показників серця, збільшення ступеня гіпертрофії міокарда ЛШ, частоти визначення ДД ЛШ на тлі підвищення СТЛА, КСТ, зниження глобальної скоротливої функції ЛШ порівняно з пацієнтами без COVID-19 в анамнезі.

2. У хворих на ІХС після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 встановили підвищення ризику виникнення енергетичних витрат при роботі серця в 1,66 раза, що супроводжується збільшенням розрахункових показників енергетичної вартості (УР, ПЕ та ЗТО) та свідчить про зниження швидкості відновлення міокарда в long-COVID періоді.

3. COVID-19 в анамнезі хворих на ІХС достовірно підвищує ризик виникнення дилатації ЛШ (в 5,6 раза), гіпертрофії міокарда ЛШ (в 3,05 раза), діастолічної дисфункції ЛШ (в 1,44 раза). Це доводить негативний вплив SARS-CoV-2 на стан кардіального ремоделювання у хворих на ІХС.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні потенційного впливу перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 на метаболічні порушення у хворих на ІХС і пов'язані з цим наслідки.

Фінансування

Роботу виконано в межах НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на тему: «Клініко-патогенетичні, прогностичні та лікувально-діагностичні аспекти кардіоваскулярної патології з різними коморбідними станами», держреєстрація № 0118U007138 (2018–2023).

Відомості про авторів:

Мануйлов С. М., PhD-аспірант каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0008-3073-4538

Михайловська Н. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6781-9406

Information about the authors:

Manuilov S. M., PhD-student of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Mykhailovska N. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

1. Kovalenko VM, Nesukay EG, Kornienko TM, Titova NS. [COVID-19 pandemic and cardiovascular disease]. Ukrainian Journal of Cardiology. 2020;27(2):10-7. Russian. doi: 10.31928/1608-635x-2020.2.1017
2. Netiazhenko VZ, Mostovyi SE, Safonova OM. [The Impact of COVID-19 upon Intracardiac Hemodynamics and Heart Rate Variability in Stable Coronary Artery Disease Patients]. Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery. 2023;31(1):19-28. Ukrainian. doi: 10.30702/ujcvs/23.31(01)/nm009-1928
3. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, Andreini D, Ferrante G, Ancona M, et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19. Circulation. 2020;141(25):2113-6. doi: 10.1161/circulationaha.120.047525
4. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021;27(4):1-15. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z

5. Pagliaro BR, Cannata F, Stefanini GG, Bolognese L. Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2020;25(1):53-65. doi: [10.1007/s10741-019-09831-z](https://doi.org/10.1007/s10741-019-09831-z)
6. Tudoran M, Tudoran C, Lazureanu VE, Marinescu AR, Pop GN, Pescariu AS, et al. Alterations of Left Ventricular Function Persisting during Post-Acute COVID-19 in Subjects without Previously Diagnosed Cardiovascular Pathology. *J Pers Med.* 2021;11(3):225. doi: [10.3390/jpm11030225](https://doi.org/10.3390/jpm11030225)
7. Tashchuk V, Nesterovska R, Kalarash V. [The connection between hospital mortality and inflammation markers in COVID-19 patients and ischaemic heart disease]. *Bukovinian medical herald.* 2021;25(3):118-23. Ukrainian. doi: [10.24061/2413-0737.xv.3.99.2021.18](https://doi.org/10.24061/2413-0737.xv.3.99.2021.18)
8. Oikonomou E, Souvaliotis N, Lampsas S, Siasos G, Poulakou G, Theofilis P, et al. Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: A prospective cohort study. *Vascul Pharmacol.* 2022;144:106975. doi: [10.1016/j.vph.2022.106975](https://doi.org/10.1016/j.vph.2022.106975)
9. Buheruk VV, Voloshyna OB, Balashova IV. [Inflammatory damage to the myocardium in patients with novel coronavirus disease (COVID-19)]. *Zaporozhye medical journal.* 2021;23(4):555-65. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2021.4.211033](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.211033)
10. Mohammad KO, Lin A, Rodriguez JBC. Cardiac Manifestations of Post-Acute COVID-19 Infection. *Curr Cardiol Rep.* 2022;24(12):1775-83. doi: [10.1007/s11886-022-01793-3](https://doi.org/10.1007/s11886-022-01793-3)
11. Huseynov A, Akin I, Duerschmied D, Scharf RE. Cardiac Arrhythmias in Post-COVID Syndrome: Prevalence, Pathology, Diagnosis, and Treatment. *Viruses.* 2023;15(2):389. doi: [10.3390/v15020389](https://doi.org/10.3390/v15020389)
12. Honchar OV. [Structural and functional remodeling of the heart in hypertensive patients with COVID-19: assessment of changes at the end of hospitalization period and during a 1-month follow-up]. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2023;30(5-6):7-18. Ukrainian. doi: [10.31928/2664-4479-2023.5-6.718](https://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.5-6.718)
13. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
14. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):681-6. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5)
15. Samokhina LM, Rudyk IS. [Features of heart failure in patients who have contracted a coronavirus infection]. *Fiziolohichniy zhurnal.* 2022;68(6):90-9. Ukrainian. doi: [10.15407/fz68.06.090](https://doi.org/10.15407/fz68.06.090)
16. Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and COVID-19. *Heart Fail Rev.* 2021;26(1):1-10. doi: [10.1007/s10741-020-10008-2](https://doi.org/10.1007/s10741-020-10008-2)
17. Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, Brodmann M, Brutsaert DL, Chirinos JA, et al. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(4):402-24. doi: [10.1002/ehfj.1436](https://doi.org/10.1002/ehfj.1436)
18. Bodretska LA, Shapovalenko IS, Antonyuk-Shcheglova IA, Bondarenko OV, Naskalova SS, Shatilo VB. [Use of indicators of stiffness and energy of the myocardium as markers of aging of the cardiovascular system]. *Fiziolohichniy zhurnal.* 2022;68(4):3-10. Ukrainian. doi: [10.15407/fz68.04.003](https://doi.org/10.15407/fz68.04.003)
19. Manuilov SM, Mikhailovska NS. [Characteristics of neurovegetative disorders in ischemic heart disease patients after coronavirus disease 2019 (COVID-19)]. *Zaporozhye medical journal.* 2024;26(2):106-13. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2024.2.297015](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.2.297015)
20. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J.* 2022;43(11):1157-72. doi: [10.1093/eurheartj/ehac031](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031)
21. Karagodin I, Carvalho Singulane C, Woodward GM, Xie M, Tucay ES, Tude Rodrigues AC, et al. Echocardiographic Correlates of In-Hospital Death in Patients with Acute COVID-19 Infection: The World Alliance Societies of Echocardiography (WASE-COVID) Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021;34(8):819-30. doi: [10.1016/j.echo.2021.05.010](https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.05.010)
22. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation.* 2020;142(4):342-53. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971)
23. Catena C, Colussi G, Bulfone L, Da Porto A, Tascini C, Sechi LA. Echocardiographic Comparison of COVID-19 Patients with or without Prior Biochemical Evidence of Cardiac Injury after Recovery. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021;34(2):193-5. doi: [10.1016/j.echo.2020.10.009](https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.10.009)
24. Magoon R. Left-ventricular diastolic dysfunction in coronavirus disease: opening Pandora's box! *Korean J Anesthesiol.* 2021;74(6):557-8. doi: [10.4097/kja.21010](https://doi.org/10.4097/kja.21010)
25. Bitar ZI, Shamsah M, Bamasood OM, Maadarani OS, Alfoudri H. Point-of-Care Ultrasound for COVID-19 Pneumonia Patients in the ICU. *J Cardiovasc Imaging.* 2021;29(1):60-8. doi: [10.4250/jcvi.2020.0138](https://doi.org/10.4250/jcvi.2020.0138)
26. Paulus WJ, Zile MR. From Systemic Inflammation to Myocardial Fibrosis: The Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Paradigm Revisited. *Circ Res.* 2021;128(10):1451-67. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.121.318159](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318159)
27. Correia M, Santos F, da Silva Ferreira R, Ferreira R, Bernardes de Jesus B, Nóbrega-Pereira S. Metabolic Determinants in Cardiomyocyte Function and Heart Regenerative Strategies. *Metabolites.* 2022;12(6):500. doi: [10.3390/metabo12060500](https://doi.org/10.3390/metabo12060500)
28. Gandoy-Fieiras N, Gonzalez-Juanatey JR, Eiras S. Myocardium Metabolism in Physiological and Pathophysiological States: Implications of Epicardial Adipose Tissue and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2641. doi: [10.3390/ijms21072641](https://doi.org/10.3390/ijms21072641)

Вивчення маркерів старечої астенії на фоні гострого запального процесу у хворих похилого та старечого віку в невідкладній абдомінальній хірургії

М. Б. Данилюк ^{1,2,3,4,5,6,7,8}, С. М. Завгородній ^{1,2,3,4,5,6,7,8}, Є. Р. Федотов ^{1,2,3,4,5,6,7,8},
Є. К. Михальченко ^{1,2,3,4,5,6,7,8}, І. В. Добродуб ^{1,2,3,4,5,6,7,8}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²ТОВ «ДЦ МЕДЛАЙФ-БІО», м. Запоріжжя, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

синдром старечої астенії, похилий вік, слабкість, маркер астенії.

Keywords:

asthenia, old age, frailty, clinical marker.

Надійшла до редакції /
Received: 18.03.2024

Після доопрацювання /
Revised: 01.04.2024

Схвалено до друку /
Accepted: 10.04.2024

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:
authors have no conflict
of interest to declare.

***E-mail:**
em_de@ukr.net

Мета роботи – визначити вплив гострого запального процесу на діагностичну цінність маркерів старечої астенії у невідкладній абдомінальній хірургії.

Матеріали і методи. До дослідження залучено 92 (100,0 %) пацієнти, середній вік у всій групі – $72,0 \pm 2,3$ року. Усіх хворих поділили на три групи. У групу А залучені 32 (34,8 %) пацієнти з гострою хірургічною патологією та підтвердженим синдромом старечої астенії: 15 (16,3 %) осіб із гострим холециститом і 17 (18,5 %) з перфорацією виразки шлунка чи дванадцятипалої кишки. До групи В залучено 30 (32,6 %) осіб із гострою хірургічною патологією; ця група статистично зіставна за кількістю хірургічних діагнозів із групою А, але пацієнти не мали астенії. Для достовірності визначення впливу запального процесу на маркери старечої астенії сформували групу С із 30 (32,6 %) пацієнтів без гострої хірургічної патології, але з синдромом старечої астенії. Проаналізували відомості фахової літератури, визначили маркери синдрому мальнутриції (рівні загального білка, альбуміну, холестерину) і саркопенії (рівень соматотропного гормона).

Результати. У результаті аналізу результатів визначили зниження рівня загального білка у групах А і С; різниця статистично недостовірною – $p = 0,2519$, $U = 372,0$. Порівняли показники хворих із груп А і В, виявили достовірне зниження в групі пацієнтів з астеною (А) – $p = 0,0009$, $U = 224,0$. Такі самі дані отримали, зіставивши рівні альбуміну у групах А і С. Встановили, що рівень альбуміну знижений, але без вірогідної різниці за групами – $p = 0,1932$, $U = 361,5$. Втім, під час порівняння показників хворих із синдромом старечої астенії (група А) та без нього (група В) виявлено достовірну різницю – $p = 0,0072$, $U = 268,0$. За рівнем холестерину не встановили достовірної різниці між групами з астеною (А та С) – $p = 0,0614$, $U = 323,0$, а також між групами хворих з астеною та з гострим запаленням і без астенії (А та В) – $p = 0,01646$. Встановлено, що рівень соматотропного гормону у групах з астеною (А та С) низький – $p = 0,9646$, $U = 466,5$. Порівнявши показники пацієнтів із груп з астеною та без неї (А та В), визначили достовірне його зниження в групі А – $p = 0,0030$, $U = 248,5$.

Висновки. Не виявили впливу гострого запального процесу на діагностичну цінність маркерів старечої астенії, що вивчали. Порівнявши результати, визначені в групах А (гостра хірургічна патологія + синдром старечої астенії) і В (гостра хірургічна патологія без синдрому старечої астенії), встановили достовірне зниження рівня загального білка, альбуміну й соматотропного гормона: $p = 0,0009$, $p = 0,0072$ та $p = 0,0030$ відповідно. У результаті зіставлення цих показників у хворих із груп з астеною (А та С) вірогідної різниці не виявили: $p = 0,2519$, $p = 0,1932$ та $p = 0,9646$ відповідно. Рівень загального холестерину не можна використовувати як маркер діагностики старечої астенії у невідкладній абдомінальній хірургії, оскільки є чимало факторів, що безпосередньо впливають на результати діагностики. Порівняння результатів у групах з астеною та без неї на фоні гострого запального процесу (А та В) не виявило вірогідної різниці ($p = 0,1646$). Такі самі негативні результати отримали в результаті зіставлення пацієнтів із груп з астеною (А та С) – $p = 0,0614$.

Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 2(61). С. 93-98

Study of senile astheny markers against the background of acute inflammatory process in elderly and senile patients in emergency abdominal surgery

M. B. Danyliuk, S. M. Zavorodnii, Ye. R. Fedotov, Ye. K. Mykhalchenko, I. V. Dobrodub

The aim of our work was to determine the influence of the acute inflammatory process on the diagnostic value of markers of senile asthenia in emergency abdominal surgery.

Material and methods. The basis of the work included 92 (100.0 %) patients, the average age in the entire group was 72.0 ± 2.3 years. All patients were divided into three groups: group A – 32 (34.8 %) patients with acute surgical pathology and confirmed senile asthenia syndrome. The group included 15 (16.3 %) patients with acute

cholecystitis and 17 (18.5 %) with perforation of a gastric or duodenal ulcer. Group B included 30 (32.6 %) people with acute surgical pathology, which was statistically comparable in terms of the number of surgical diagnoses to group A, but without asthenia. To determine the reliability of the inflammatory process influence on markers of senile asthenia, we formed group C – 30 (32.6 %) patients without acute surgical pathology, but with the syndrome of senile asthenia. Based on the literature analysis, we selected markers of malnutrition syndrome: total protein, albumin and cholesterol levels, and the marker of sarcopenia – somatotrophic hormone.

Results. Based on the comparison of the obtained results, we found a decrease in the level of total protein in groups A and C, which was not significantly different, $p = 0.2519$, $U = 372.0$. Whereas when comparing groups, A and B, a significant decrease was found in the group of patients with asthenia (A) – $p = 0.0009$, $U = 224.0$. The same data were obtained when comparing the level of albumin; in groups A and C the level of albumin was reduced but did not differ significantly between groups – $p = 0.1932$, $U = 361.5$, whereas comparing groups with senile asthenia syndrome (group A) and without it (group B), a significant difference was found – $p = 0.0072$, $U = 268.0$. When determining the cholesterol level, we did not find a significant difference between the groups with asthenia (A and C) – $p = 0.0614$, $U = 323.0$, as well as between the groups with asthenia and without asthenia with acute inflammation (A and B) – $p = 0.01646$. It was determined that the level of somatotrophic hormone in the groups with asthenia (A and C) was equally low – $p = 0.9646$, $U = 466.5$, while when comparing the group with and without asthenia (A and B), a significant decrease in this hormone was found in group A – $p = 0.0030$, $U = 248.5$.

Conclusions. The absence of acute inflammatory process influence on the diagnostic value of the studied markers of senile asthenia in the groups was determined. When comparing the results between group A (acute surgical pathology + senile asthenia syndrome) and group B (acute surgical pathology without senile asthenia syndrome), a significant decrease in the level of total protein, albumin, and somatotrophic hormone was revealed, $p = 0.0009$, $p = 0.0072$ and $p = 0.0030$, respectively, while when comparing groups with asthenia (A and C) no significant difference was found, $p = 0.2519$, $p = 0.1932$ and $p = 0.9646$. The level of total cholesterol cannot be used as a marker for the diagnosis of senile asthenia in emergency abdominal surgery, as there are a significant number of factors that directly affect the results of the diagnosis. Comparison of the results of the groups with asthenia and without asthenia on the background of acute inflammatory process (A and B) showed no significant difference, $p = 0.1646$. The same negative results were obtained when evaluating groups with asthenia (A and C) – $p = 0.0614$.

Modern medical technology. 2024;16(2):93-98

У всьому світі в останні 100 років визначають тенденцію до невпинного старіння населення. Згідно зі звітом ВООЗ про старіння (Report on Ageing and Health), до 2050 року кількість людей похилого віку буде дорівнювати 1/5 загальної кількості населення, що становитиме близько 2,03 млрд осіб [1,2]. Приріст населення цієї вікової групи спонукає до вивчення та розроблення нових методів діагностики й лікування в геронтології. У сучасній науковій літературі все частіше трапляється термін «синдром старечої астенії» (ССА), який використовують на позначення вигорання організму в похилому і старечому віці, що призводить до зниження фізичної та психологічної активності та включає низку факторів, котрі негативно впливають на якість лікування хворих цих вікових груп [3].

Досі немає чіткого визначення ССА, але цей діагноз передбачає такі характеристики, як активація хронічного запального процесу, прогресивна імуносупресія та зниження функції ендокринної системи й опорно-рухового апарату [4]. У патогенезі ССА як основні механізми визначають синдром мальнутриції, що характеризується старечими змінами в порожнині рота, випадіння зубів та інволюцію смакових рецепторів. Такі зміни призводять до порушення харчування, а саме збільшення чутливості центрів насичення в продовгуватому мозку, що спричиняє відчуття насичення від меншої кількості спожитої їжі. Синдром мальнутриції призводить до зниження рівня загального білка крові, гіпоальбумінемії, диспротеїнемії, дисліпідемії та зниження рівня холестерину крові [5]. Недостатній рівень білків запускає ланцюгову реакцію та спричиняє

порушення роботи скелетно-м'язової системи. Так виникає саркопенія, основним клінічним симптомом якої є м'язова втомлюваність без фізичного навантаження, що виникає внаслідок гіперперфузії скелетних м'язів (призводить до гіпоксії та запускає анаеробний гліколіз, розвиток ацидозу та м'язової втоми). Маркерами діагностики саркопенії є зниження секреції факторів росту: соматотропного гормону, інсуліноподібного фактора росту 1, дегідроепіандростерону сульфату [6,7,8].

Пошук, діагностика та підтвердження ССА за допомогою достовірних маркерів забезпечить якісну діагностику цього стану в осіб похилого та старечого віку і сприятиме покращенню якості лікування та запобіганню ускладненням, смерті пацієнтів.

У дослідженнях, результати яких наведені у доступній фаховій літературі, здебільшого оцінювали маркери старечої астенії в пацієнтів без гострого запального процесу. Втім, якісна та своєчасна діагностика ССА має надважливе значення саме в невідкладній абдомінальній хірургії, адже вплив цього синдрому на результати лікування є беззаперечним. Отже, вчасна діагностика ССА дасть змогу відповідним чином модифікувати лікування та сприятиме покращенню якості надання медичної допомоги.

Мета роботи

Визначити вплив гострого запального процесу на діагностичну цінність маркерів старечої астенії у невідкладній абдомінальній хірургії.

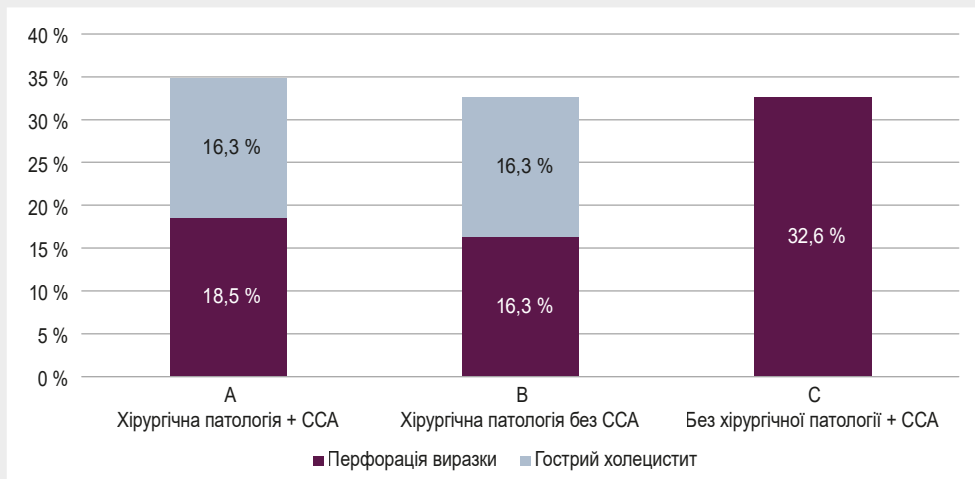


Рис. 1. Поділ пацієнтів на групи дослідження.

Матеріали і методи дослідження

В основу роботи покладено визначення маркерів ССА у пацієнтів віком від 60 до 90 років. Вибірка складалася з 92 (100,0 %) хворих; середній вік у групі обстежених – $72,0 \pm 2,3$ року, у структурі за статтю переважали жінки – 54 (58,7 %). У дослідження залучили 62 (67,4 %) хворих, які госпіталізовані до КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР (м. Запоріжжя) з гострою хірургічною патологією: 30 (32,6 %) осіб із перфорацією виразки шлунка чи дванадцятипалої кишки, 32 (34,8 %) – з гострим холециститом на фоні жовчнокам'яної хвороби. Для визначення впливу саме гострого запального процесу до дослідження залучено 30 (32,6 %) пацієнтів, які перебували на обстеженні в поліклініці КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР (м. Запоріжжя). У цих пацієнтів не було даних щодо гострої хірургічної патології, але підтверджено ССА за допомогою скринінгового опитування. Ці хворі залучені до дослідження як група порівняння.

Усім пацієнтам для визначення ССА здійснили оцінювання з використанням шкали Edmonton Freil [9,10]. За результатами сформували три групи дослідження. У групу А залучені 32 (34,8 %) пацієнти з гострою хірургічною патологією та підтвердженим синдромом старечої астенії: 15 (16,3 %) осіб із гострим холециститом і 17 (18,5 %) з перфорацією виразки шлунка чи дванадцятипалої кишки. До групи В залучено 30 (32,6 %) осіб із гострою хірургічною патологією; ця група статистично зіставна за кількістю хірургічних діагнозів із групою А, але пацієнти не мали астенії. Для достовірності визначення впливу запального процесу на маркери старечої астенії сформували групу С із 30 (32,6 %) пацієнтів без гострої хірургічної патології, але з синдромом старечої астенії (рис. 1).

Проаналізували відомості фахової літератури, визначили маркери синдрому мальнутриції (рівні загального білка, альбуміну, холестерину) і саркопенії (рівень соматотропного гормону) [7,8].

Сироватку крові для аналізу забирали на етапі госпіталізації пацієнтів до клініки, тобто до початку будь-якого лікувального процесу. Рівні загального білка крові, альбуміну та холестерину визначали за допомогою біохімічного аналізатора FLEXOR E, «VITALAB» (Нідерланди, 2009). Референтні значення для загального білка: 65–85 г/л; альбуміну (дорослі віком понад 60 років) – 34–48 г/л; холестерин – 2,8–5,2 ммоль/л. Соматотропний гормон визначено за допомогою імуноферментного аналізу на мікропланшетному рідері Sunrise (Tecan, Австрія), референтне значення – до 20 мОд/л.

Статистично результати опрацювали за допомогою програм Statistica 13.0, TIBCO Software Inc. (ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (ліцензія № 00331-10000-00001-AA404). Достовірність різниці показників у групах визначена непараметричними методами статистичного аналізу: критерій Манна-Вітні (U) для непов'язаних груп. Текстові дані наведено як $M \pm SD$ (середнє арифметичне \pm стандартне відхилення) у разі нормального розподілу; як Me (Q1; Q3) (медіана вибірки, нижній (25 %) і верхній (75 %) квартилі) – при розподілі, що відрізнявся від нормального. Статистично значущим результатом вважали, якщо $p < 0,05$.

Результати

Результати визначення маркерів старечої астенії в групах пацієнтів і середні значення наведено в таблиці 1.

Показники, що встановили в пацієнтів із різних груп дослідження, порівняли для визначення достовірності маркерів ССА та діагностики впливу гострого запального процесу на ці маркери (табл. 2).

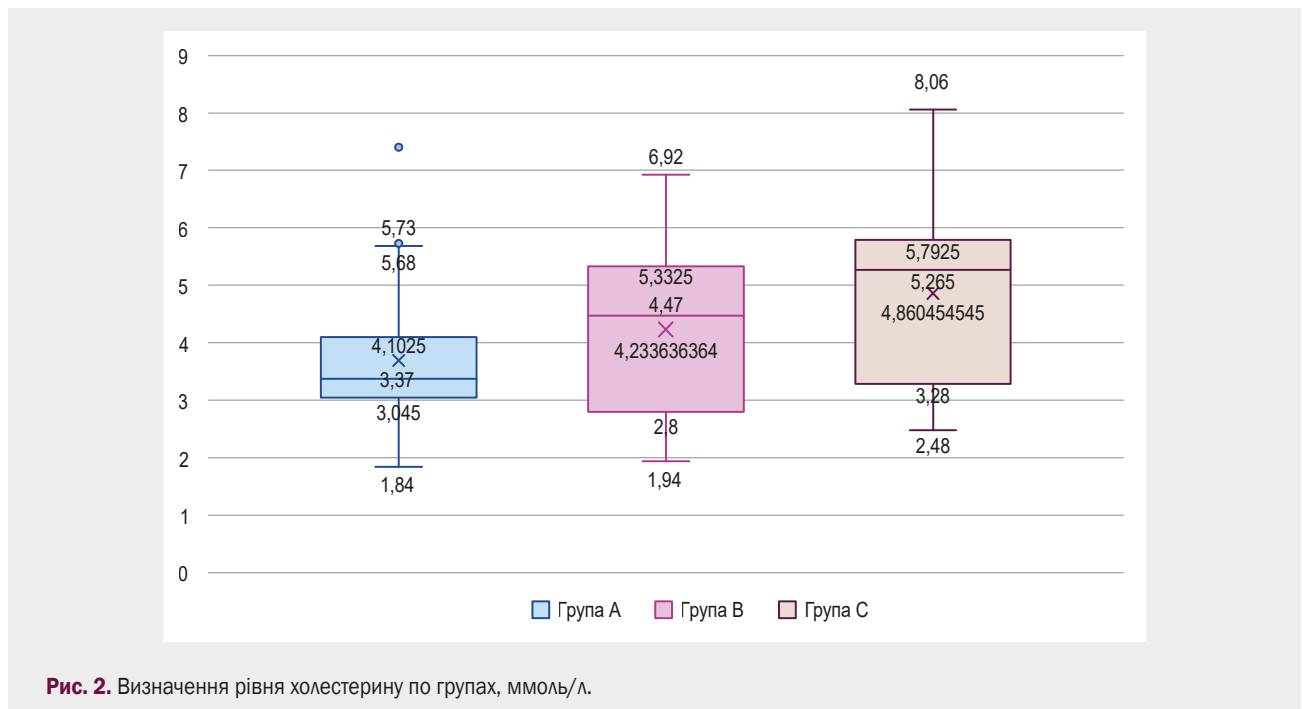
У результаті визначили зниження рівня загального білка у групах А і С; різниця статистично недостовірна – $p = 0,2519$, $U = 372,0$. Порівняли показники хворих із груп А і В, виявили достовірне зниження в пацієнтів з астеною (група А) – $p = 0,0009$, $U = 224,0$. Такі самі дані отримали, зіставивши рівні альбуміну у групах А і С. Встановили, що рівень альбуміну

Таблиця 1. Рівень маркерів старечої астенії у групах дослідження

Маркер	Референтні значення	Група А, n = 32 (34,8 %)	Група В, n = 30 (32,6 %)	Група С, n = 30 (32,6 %)
Загальний білок, г/л	65–85	61,35 (55,00; 70,00)	70,93 (66,00; 76,00)	63,05 (58,00; 67,00)
Альбумін, г/л	34–48	29,75 (24,70; 35,70)	34,61 (31,50; 38,20)	31,91 (26,70; 36,80)
Холестерин, ммоль/л	2,8–5,2	4,02 (3,07; 4,71)	4,54 (3,41; 5,38)	4,87 (3,50; 5,89)
Соматотропний гормон, мОд/л	до 20	0,89 (0,12; 1,28)	2,40 (0,33; 3,96)	0,84 (0,10; 0,93)

Таблиця 2. Порівняння маркерів старечої астенії у групах дослідження

Маркер	Порівняння груп А та В, р	Порівняння груп А та С, р
Загальний білок	0,0009	0,2519
Альбумін	0,0072	0,1932
Холестерин	0,1646	0,0614
Соматотропний гормон	0,0030	0,9646



знижений, але без вірогідної різниці за групами – $p = 0,1932$, $U = 361,5$. Втім, під час порівняння показників хворих із синдромом старечої астенії (група А) та без нього (група В) виявлено достовірну різницю – $p = 0,0072$, $U = 268,0$. За рівнем холестерину не встановили достовірної різниці між групами з астеною (А та С) – $p = 0,0614$, $U = 323,0$, а також між групами хворих з астеною та з гострим запаленням і без астенії (А та В) – $p = 0,01646$.

Діагностика синдрому саркопенії за допомогою соматотропного гормона також показала позитивні результати. Так, встановлено, що рівень соматотропного гормона у групах з астеною (А та С) низький – $p = 0,9646$, $U = 466,5$. Порівнявши показники пацієнтів із груп з астеною та без неї (А та В), визначили достовірне його зниження в групі А – $p = 0,0030$, $U = 248,5$.

Обговорення

Проаналізувавши результати дослідження, встановили: визначені маркери старечої астенії, а саме загальний білок, альбумін і соматотропний гормон достовірно знижені у групах хворих з астеною – А та С. Це підтверджує ефективність використання шкали Edmonton Freil [9,10].

У результаті аналізу визначили також, що гострий запальний процес не впливає на такі маркери ССА, як загальний білок та альбумін. Порівнявши результати, встановлені у групах А (гостра хірургічна патологія + ССА) та В (гостра хірургічна патологія без ССА), виявлено достовірне зниження рівня загального білка та альбуміну – $p = 0,0009$ та $p = 0,0072$ відповідно. Для груп з астеною (А та С) вірогідна різниця не

визначена – $p = 0,2519$ та $p = 0,1932$. Такі самі результати отримали при визначенні соматотропного гормону. Так, у результаті порівняння груп А та В зафіксовано достовірне його зниження – $p = 0,0030$, а в групах з астенією (А та С) він однаково низький – $p = 0,9646$.

На відміну від даних, що наведені у фаховій літературі, визначили недостовірні зміни під час діагностики ССА за допомогою холестерину [11]. Порівняння результатів у групі з астенією та без неї на фоні гострого запального процесу (А та В) не показало достовірної різниці – $p = 0,1646$. Такі самі негативні результати одержали у результаті оцінювання груп з астенією (А та С) – $p = 0,0614$ (рис. 2).

Імовірно, такі результати пов'язані з тим, що 6 (18,75 %) пацієнтів із групи А та 5 (16,70 %) осіб із групи В приймали статини, а в групі С анамнез щодо приймання статинів і фібратів, які безпосередньо впливають на загальний рівень холестерину крові, не збирали. Тому ці результати можуть бути недостовірними. Зробили висновок, що різні фактори та вплив на загальний холестерин роблять його недостовірним маркером старечої астенії в невідкладній абдомінальній хірургії.

Аналіз результатів не виявив впливу гострого запального процесу на достовірність діагностики маркерів старечої астенії, оскільки ССА – хронічний процес із тривалим і повільним перебігом, що поступово розвивається та наростає від преастенії до ССА різних ступенів тяжкості [12, 13, 14, 15]. Саме тому вплив гострого запального процесу на це захворювання, що тривало прогресує, є незначним. Втім ССА – тяжкий негативний чинник, що значно впливає на результати лікування пацієнтів похилого та старечого віку.

Дослідження ССА, своєчасне його виявлення у невідкладній абдомінальній хірургії дасть змогу скорегувати й адаптувати чинні протоколи лікування цих хворих, а отже сприятиме покращенню якості лікування та зниженню летальності.

Висновки

1. За результатами дослідження, гострий запальний процес не впливає на діагностичну цінність маркерів старечої астенії, що вивчали. Порівнявши результати, встановлені у групах А (гостра хірургічна патологія та ССА) та В (гостра хірургічна патологія без ССА), виявили достовірне зниження рівня загального білка, альбуміну та соматотропного гормону: $p = 0,0009$, $p = 0,0072$ та $p = 0,0030$ відповідно. Зіставивши ці показники у групах з астенією (А та С), вірогідної різниці не виявили: $p = 0,2519$, $p = 0,1932$ та $p = 0,9646$ відповідно.

2. Рівень загального холестерину не можна використовувати як маркер діагностики старечої астенії у невідкладній абдомінальній хірургії, оскільки є чимало факторів, що безпосередньо впливають на результати діагностики. Порівняння результатів у групах з астенією та без неї на фоні гострого запального процесу (А та В) не виявило вірогідної різниці ($p = 0,1646$). Такі самі негативні результати отримали в результаті зіставлення показників пацієнтів із груп з астенією (А та С) – $p = 0,0614$.

Перспективи подальших досліджень полягають у пошуку та розробці нових протоколів лікування пацієнтів похилого та старечого віку у невідкладній абдомінальній хірургії.

Відомості про авторів:

Данилюк М. Б., канд. мед. наук, доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4515-7522

Завгородній С. М., д-р мед. наук, професор каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3082-3406

Федотов С. Р., канд. біол. наук, доцент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8333-5946

Михальченко Є. К., PhD, старший викладач каф. біологічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6388-2966

Добродуб І. В., зав. лабораторії ТОВ «ДЦ МЕДЛАЙФ-БІО», м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8353-3691

Information about authors:

Danyliuk M. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Zavhorodnii S. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Fedotov Ye. R., PhD, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Mykhalchenko Ye. K., PhD, Senior Teacher of the Department of Biological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Dobrodub I. V., Head of the Laboratory LLC "DC MEDLIFE-BIO", Zaporizhzhia, Ukraine.

References

- World Health Organization. World report on ageing and health [Internet]. 2015 [cited 2024 Apr 10]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf?sequence=1
- Danyliuk MB, Zavhorodnii SM, Rylov AI, Kubrak MA, Pertsov IV. [Senile asthenia as a predictor of the severity of the perioperative period in elderly and senile patients]. Pathologia. 2022;19(3):189-94. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1237.2022.3.260273
- Aceto P, Antonelli Incalzi R, Bettelli G, Carron M, Chiumiento F, Corcione A. et al. Perioperative Management of Elderly patients (PriME): recommendations from an Italian intersociety consensus. Aging Clin Exp Res. 2020;32(9):1647-73. doi: 10.1007/s40520-020-01624-x
- Boyko VV, Parkhomenko KY, Nikonov VV, Feskov OE, Gavrikov OE. [Comorbid pathology in herniology]. Emergency Medicine (Ukraine). 2021;17(1):14-20. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0586.17.1.2021.225709
- Skybchuk V, Bablyak S. [Frailty – current problem of geriatric medicine]. Arterialna hipertenzija. 2021;4(60):12-8. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-1485.4.60.2018.141770
- Koval NP, Aravitska MG. [Effect of physical therapy on fall-risk and physical status in older adults with frailty and metabolic syndrome]. Ukrainian journal of medicine, biology and sports. 2020;5(6):282-91. Ukrainian. doi: 10.26693/jmbs05.06.282
- Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. Clin Geriatr Med. 2011;27(1):17-26. doi: 10.1016/j.cger.2010.08.008
- Yao X, Li H, Leng SX. Inflammation and immune system alterations in frailty. Clin Geriatr Med. 2011;27(1):79-87. doi: 10.1016/j.cger.2010.08.002
- Keenan LG, O'Brien M, Ryan T, Dunne M, McArdle O. Assessment of older patients with cancer: Edmonton Frail Scale (EFS) as a predictor of adverse outcomes in older patients undergoing radiotherapy. J Geriatr Oncol. 2017;8(3):206-10. doi: 10.1016/j.jgo.2016.12.006

10. Danyliuk MB, Zavhorodnii SM, Yareshko NO, Bachurin AV. Assessment of senile asthenia syndrome using the Frailty and Edmonton frail scales in elderly and senile patients who underwent emergency abdominal surgery. *Modern medical technology*. 2023;(3):12-7. doi: [10.34287/MMT.3\(58\).2023.2](https://doi.org/10.34287/MMT.3(58).2023.2)
11. Kameda M, Teruya T, Yanagida M, Kondoh H. Frailty markers comprise blood metabolites involved in antioxidation, cognition, and mobility. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(17):9483-9. doi: [10.1073/pnas.1920795117](https://doi.org/10.1073/pnas.1920795117)
12. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(1):64-77. doi: [10.1111/apt.15571](https://doi.org/10.1111/apt.15571)
13. Anand AC. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7(4):340-57. doi: [10.1016/j.jceh.2017.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.11.001)
14. Pentiuik NO, Motsiuk VM, Ferree AS. [Adaptation and validation of the Ukrainian-language version of the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) in patients with liver cirrhosis]. *Modern gastroenterology*. 2021;0(1):58-66. Ukrainian. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2021_1_9
15. Bettelli G. Preoperative evaluation of the elderly surgical patient and anesthesia challenges in the XXI century. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(3):229-35. doi: [10.1007/s40520-018-0896-y](https://doi.org/10.1007/s40520-018-0896-y)

Порівняння ефективності лікування остеоартриту скронево-нижньощелепного суглоба за допомогою монотерапії кортикостероїдами, гіалуроновою кислотою та плазмою, збагаченою тромбоцитами

І. А. Шинчуковський^{id}*^{A-F}, О. Г. Терещук^{id}^{A-F}

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

остеоартрит, скронево-нижньощелепний суглоб, кортикостероїди, гіалуронова кислота, PRP, внутрішньосуглобові ін'єкції.

Keywords:

osteoarthritis, temporomandibular joint, corticosteroids, hyaluronic acid, PRP, intra-articular injections.

Надійшла до редакції /
Received: 27.03.2024

Після доопрацювання /
Revised: 10.05.2024

Схвалено до друку /
Accepted: 15.05.2024

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:
authors have no conflict
of interest to declare.

*E-mail:
dentistry.ipo@gmail.com

Поширеність остеоартриту скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС) становить 18–85 % від усіх дисфункційних станів СНЩС. Більшість пацієнтів – люди старшого віку, особливо жінки. Сьогодні для лікування часто використовують внутрішньосуглобові ін'єкції, і тому необхідно досліджувати ефективність введення препаратів на перебіг захворювання. Кількість досліджень, присвячених вивченню ефективності окремих препаратів, які найчастіше використовують під час лікування остеоартриту СНЩС, обмежена, тому досі складно коректно спланувати лікування в кожному окремому випадку.

Мета роботи – оцінити ефективність лікування остеоартриту СНЩС гіалуроновою кислотою, кортикостероїдами та плазмою, збагаченою тромбоцитами, як монотерапією.

Матеріали і методи. Залучено 90 пацієнтів, яким виконували внутрішньосуглобові ін'єкції. Пацієнтів рандомно поділили на 3 групи: у групі I хворим вводили плазму, збагачену тромбоцитами (PRP, n = 30); у групі II – гіалуронову кислоту (ГК, n = 30); у групі III – кортикостероїди (КС, n = 30). Для об'єктивного оцінювання ефективності лікування остеоартриту СНЩС гіалуроновою кислотою, кортикостероїдами та плазмою, збагаченою тромбоцитами, як монотерапією використали такі методи та показники: заповнення візуальної аналогової шкали болю, величину максимального відкриття рота (мм) та щільність кортикальної пластинки суглобової голівки нижньої щелепи за шкалою Гаунсфілда (HU) за допомогою конусно-променевої комп'ютерної томографії. Ці показники оцінювали у пацієнтів щомісяця протягом 6 місяців.

Результати. Найбільшу ефективність за всіма параметрами, що оцінювали, показала PRP-терапія (p < 0,05). Найшвидше зменшення болю визначили в разі використання кортикостероїдів (p < 0,05). Загалом за період лікування зменшення больових відчуттів за візуальною аналоговою шкалою у I групі відбулось на 85,71 %, у II (ГК) і III (КС) групах – на 71,42 %. Максимальне відкривання рота після завершення лікування у хворих I групи збільшилось на 24,32 %, II – на 15,79 %, III групи – на 18,29 %. Щільність суглобової голівки за шкалою Гаунсфілда після завершення лікування у пацієнтів I групи збільшилась на 12,56 %, II – на 6,97 %, III групи – на 4,87 %.

Висновки. Усі досліджені препарати мали позитивний ефект під час лікування остеоартриту СНЩС, проте внутрішньосуглобові ін'єкції PRP як монотерапія показали найвищу ефективність за параметрами, що оцінювали (p < 0,05).

Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 2(61). С. 99-104

Comparison of the effectiveness of temporomandibular joint osteoarthritis treatment with corticosteroids, hyaluronic acid, and platelet-rich plasma monotherapy

I. A. Shynchukovskiy, O. H. Tereshchuk

The prevalence of temporomandibular joint (TMJ) osteoarthritis is 18–85 % of all TMJ dysfunctional conditions. Most patients are elderly, especially women. Today, intra-articular injections are often used for treatment, so it is necessary to study the effectiveness of drug administration on the course of the disease. The number of studies on the effectiveness of certain drugs most commonly used to treat TMJ osteoarthritis is limited, that does not allow correct treatment planning in each individual case.

Aim: to evaluate the effectiveness of TMJ osteoarthritis treatment with monotherapy with hyaluronic acid, corticosteroids, and platelet-rich plasma.

Materials and methods. We included 90 patients who received intra-articular injections. Patients were randomly divided into 3 groups: group I, which received platelet-rich plasma (PRP, n = 30), group II, which received hyaluronic acid (HA, n = 30), group III, which received corticosteroids (CS, n = 30). To objectively evaluate the effectiveness

of TMJ osteoarthritis treatment with monotherapy of hyaluronic acid, corticosteroids and platelet-rich plasma, the following indicators were used: filling in the visual analogue pain scale, maximum mouth opening (mm) and cortical plate density of the articular head of the mandible according to the Hounsfield scale using CBCT.

Results. PRP therapy demonstrated the highest efficacy in the form of monotherapy for all study parameters ($p < 0.05$). The fastest pain reduction was achieved with the use of corticosteroids ($p < 0.05$). In general, during the treatment period, the reduction of pain according to the visual analogue scale in group I was 85.71 %. In patients of group II (HA) and group III (CS) – by 71.42 %. Maximum mouth opening after treatment in group I increased by 24.32 %, in group II – by 15.79 %, in group III – by 18.92 %. The density of the articular head according to the Hounsfield scale after treatment in group I increased by 12.56 %, in group II – by 6.97 %, in group III – by 4.87 %.

Conclusions. All of the studied drugs demonstrated a positive effect on the treatment of TMJ osteoarthritis, but monotherapy with intra-articular PRP injections demonstrated the highest effectiveness according to the studied parameters ($p < 0.05$).

Modern medical technology. 2024;16(2):99-104

Нині в 5–12 % населення виявляють дисфункціональні стани скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС) [1]. За даними світової статистики, захворюваність на остеоартрит СНЩС має досить високі показники поширеності. Так, це дегенеративне захворювання становить 18–85 % від усіх дисфункціональних станів СНЩС [2].

В останні роки лікування остеоартриту СНЩС є актуальною темою наукових досліджень. У найновіших публікаціях викладено результати оригінальних досліджень і рекомендації щодо тактики лікування патології СНЩС [3,4,5,6], а метою систематичних оглядів був аналіз ступеня ефективності терапії з використанням збагаченої тромбоцитами плазми [7,8,9].

Остеоартрит СНЩС – хронічне захворювання, що прогресує та спричиняє дегенеративні зміни хряща скронево-нижньощелепного суглоба, зокрема дегенерацію, руйнування, втрату суглобового хряща, виникнення субхондрального остеоосклерозу, остеофітів і синовітів різних ступенів. Клінічна картина остеоартриту СНЩС включає біль, клацання в суглобі, шум у вухах, обмеження функціональної здатності суглоба, що можуть істотно впливати на якість життя пацієнтів [10].

Сучасні методики лікування остеоартриту СНЩС передбачають комбіноване лікування за допомогою гіалуронової кислоти (ГК), плазми, збагаченої тромбоцитами (PRP), кортикостероїдів (КС) та сплїнт-терапії в різних співвідношеннях. Втім кількість досліджень, присвячених проблемам лікування остеоартриту СНЩС монотерапією, зокрема ін'єкційним введенням гіалуронової кислоти, кортикостероїдів та плазми, збагаченої тромбоцитами, та визначенню їхньої ефективності, обмежена.

Відтак необхідно встановити ефективність використання PRP, гіалуронової кислоти та кортикостероїдів як монотерапії для прогнозування результативності використання цих методів у різних комбінаціях, а також з іншими лікувальними опціями. Незважаючи на чималий інтерес світової прикладної науки до терапії запальних і дистрофічних уражень СНЩС, дослідження, що здійснили, є оригінальним за вибором його об'єкта і методів.

Мета роботи

Оцінити ефективність лікування остеоартриту СНЩС гіалуроновою кислотою, кортикостероїдами та плазмою, збагаченою тромбоцитами, як монотерапією.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили, дотримуючись принципів Гельсінської декларації. Всі обстежені надали письмову інформовану згоду на участь.

До дослідження залучені пацієнти з діагнозом остеоартриту СНЩС, який встановлено відповідно до діагностичних критеріїв скронево-нижньощелепних захворювань. До дослідження не залучали хворих із новоутвореннями будь-якої локалізації; осіб, які перенесли щелепно-лицеві втручання; пацієнтів, котрі одержують лікування з приводу захворювань СНЩС, що не пов'язані з остеоартрозом; хворих, які мали протипоказання до введення PRP, ГК або КС; осіб віком менше ніж 18 років; вагітних; пацієнтів із порушенням діяльності нервової системи, психічними порушеннями.

Загалом у дослідженні взяли участь 90 пацієнтів. Усі вони звернулися по допомогу на кафедру стоматології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця у період з 01.02.2023 р. до 26.02.2024 р. та мали клінічні ознаки остеоартриту СНЩС.

Усі обстежені мали дефекти зубних рядів. Згідно з класифікацією дефектів зубних рядів за Бетельманом, 7 пацієнтів мали малі дефекти (видалено не більше ніж 3 зуби), 18 осіб – середні (від 4 до 6 зубів), 65 обстежених мали великі дефекти (більше ніж 6 зубів, що видалені). Зауважимо, що однією з причин розвитку дисфункції СНЩС може бути часткова відсутність зубів, а дисфункціональні стани СНЩС корелюють із дегенеративними змінами скронево-нижньощелепного суглоба, зокрема з наявністю вторинних остеопоротичних змін [11].

Шляхом простої рандомізації з використанням генератора випадкових чисел пацієнтів поділили на 3 групи: у групі I хворим вводили плазму, збагачену тромбоцитами ($n = 30$); у групі II – гіалуронову кислоту ($n = 30$); у групі III – кортикостероїди ($n = 30$). Пацієнтам у порожнину суглоба вводили по 2,5 мл препарату з інтервалом 4 тижні під контролем УЗД. Точка введення – між козелком вуха і латеральним кутом ока на 1 см перед козелком і приблизно на 0,5 см вертикально вниз.

У пацієнтів із групи PRP брали 10 мл венозної крові з правої кубітальної вени в пробірку T-LAB (сертифікат № UA.TR.1267532112601 від 26.05.2021 р.). Центрифугування здійснили за протоколом Pure PRP від T-LAB: у центрифугу

Таблиця 1. Значення за ВАШ протягом лікування, бали (медіана (5; 95 процентилі))

Група дослідження	До лікування	1 місяць	2 місяць	3 місяць	4 місяць	5 місяць	6 місяць
PRP, n = 30	7,0 (6,0; 8,0)	3,0 (3,0; 4,5)	3,0 (3,0; 4,0)	2,0 (1,0; 2,5)	2,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,5)	1,0 (1,0; 2,0)
ГК, n = 30	6,0 (4,6; 8,0)	4,0 (3,0; 5,5)	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (3,0; 4,0)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0)
КС, n = 30	6,5 (5,0; 8,0)	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	2,0 (1,0; 2,0)

Таблиця 2. Величина максимального відкриття рота, мм (медіана (5; 95 процентилі))

Група дослідження	До лікування	1 місяць	2 місяць	3 місяць	4 місяць	5 місяць	6 місяць
PRP, n = 30	37,00 (27,05; 39,45)	39,00 (35,55; 39,45)	43,00 (38,55; 43,00)	42,00 (40,00; 45,00)	44,00 (40,55; 44,45)	45,00 (41,55; 45,55)	46,00 (43,00; 46,00)
ГК, n = 30	38,00 (34,55; 39,45)	39,00 (36,55; 42,45)	40,00 (38,00; 42,00)	42,00 (40,55; 43,90)	42,00 (40,55; 44,45)	45,00 (41,10; 45,00)	44,00 (42,55; 45,00)
КС, n = 30	37,00 (31,55; 39,45)	42,00 (38,55; 42,00)	40,50 (38,00; 43,00)	42,00 (40,55; 44,00)	43,00 (40,55; 43,90)	43,00 (41,55; 45,00)	44,00 (43,00; 45,00)

симетрично поміщали парну кількість пробірок, обирали режим PRP (2300 об./хв × 4 хв) і починали центрифугування. Для введення в уражений суглоб відбирали 2,5 мл PRP.

Гіалуронову кислоту (Hialugom Hondro, Румунія) та тріамцінолон (Кеналог 40, Словенія) вводили за схемою введення PRP.

Ефективність лікування остеоартриту СНЩС об'єктивно оцінювали щомісяця протягом 6 місяців за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ), визначали також максимальне відкриття рота (мм) та щільність суглобової голівки під час конусно-променевої комп'ютерної томографії (КПКТ), використовуючи шкалу Гаунсфілда (НУ). КПКТ-дослідження пацієнтам виконав один оператор за допомогою сканера Planmeca ProMax 3D Mid, розмір вокселя – 200 мкм, доза опромінення – 86 мкЗв.

Після ін'єкційного введення препаратів 53 хворих мали скарги на біль у місці уколу голкою. Цим пацієнтам призначено препарат «Німесил» 100 мг двічі на день протягом однієї доби (обстежені не мали протипоказань щодо приймання препарату). Уникнути такого ускладнення, на нашу думку, можна шляхом застосування аплікаційної анестезії у ділянці уколу голки.

Результати проаналізували, застосувавши статистичний пакет PRIZM (v. 8.3.0, GraphPad Software, США, free trial period). Дані аналізували на відповідність закону нормального розподілу за критерієм Шапіро–Вілка. Для порівняння всередині груп і множинних порівнянь всередині груп використали непараметричний критерій Фрідмана. Для міжгрупового порівняння застосували непараметричні критерії Краскела–Волліса та Манна–Вітні. Достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

За результатами статистичного аналізу даних, у пацієнтів усіх груп до початку лікування інтенсивність болю за ВАШ становила 7,0 (6,0; 8,0) бала (медіана (5; 95 процентилі)). У пацієнтів усіх груп через 1 місяць після початку лікування визначили зменшення інтенсивності болю порівняно з показ-

ником до лікування ($p = 0,0470$, $p = 0,0032$ та $p = 0,0102$ у I, II та III групі відповідно). На 6 місяці дослідження цей показник у пацієнтів усіх груп залишався достовірно нижчим, ніж до лікування ($p < 0,001$ для всіх груп) (табл. 1). За результатами міжгрупового порівняння, в терміні 6 місяців у пацієнтів I групи цей показник вірогідно нижчий, ніж у хворих із II та III груп ($p < 0,0001$ і $p < 0,0001$). Відмінностей за цим показником між II та III групою не було ($p = 0,2420$).

Через 1 місяць після лікування показник максимального відкриття рота у пацієнтів I та II груп суттєво не змінювався ($p > 0,9999$ і $p = 0,1284$), на відміну від хворих III групи, де вже на 1 місяці цей параметр був достовірно вищим, ніж до лікування ($p = 0,0010$). Починаючи з 2 місяця та на більш пізніх термінах спостереження, у пацієнтів усіх груп цей показник вірогідно ($p < 0,05$) більший, ніж до лікування. Встановили, що в обстежених із I групи показник максимального відкриття рота збільшився на 24,32 %; у хворих II та III груп – на 15,79 % та 18,29 % відповідно. За результатами міжгрупового порівняння, в терміні 6 місяців у пацієнтів I групи цей показник достовірно вищий, ніж у хворих II та III груп ($p = 0,0012$ та $p < 0,0001$ відповідно). За цим параметром не зафіксовані відмінності між II та III групами у терміні 6 місяців спостереження ($p = 0,4673$) (табл. 2).

Через 1 місяць після початку лікування показник щільності суглобової голівки за шкалою Гаунсфілда у пацієнтів усіх груп не відрізнявся від параметра до початку лікування ($p = 0,7214$, $p = 0,4985$ та $p = 4674$ відповідно). Втім, починаючи вже з 2 місяця після лікування, цей показник у пацієнтів усіх груп достовірно збільшився. Через 6 місяців після лікування показник щільності суглобової голівки у хворих з усіх груп вірогідно вищий, ніж до лікування ($p < 0,0001$ для всіх груп). У пацієнтів I групи цей параметр збільшився на 12,56 %, II та III груп – на 6,97 % та 4,87 % відповідно (табл. 3). За даними міжгрупового порівняння, через 6 місяців після лікування показник щільності суглобової голівки у пацієнтів I групи достовірно вищий, ніж в обстежених із II та III груп ($p < 0,0001$ та $p < 0,0001$). Різниця цього показника у пацієнтів II та III груп у терміні 6 місяців незначуща ($p = 0,9944$).

Таблиця 3. Щільність суглобової голівки (НУ) на КПКТ, медіана (5; 95 процентилі)

Група дослідження	До лікування	1 місяць	2 місяць	3 місяць	4 місяць	5 місяць	6 місяць
PRP, n = 30	1067 (1001; 1110)	1096 (1046; 1163)	1129 (1083; 1191)	1159 (1101; 1217)	1180 (1132; 1243)	1190 (1142; 1259)	1201 (1153; 1269)
ГК, n = 30	1047 (988,7; 1092)	1066 (1003; 1116)	1076 (1013; 1124)	1095 (1019; 1143)	1103 (1010; 1153)	1113 (1018; 1165)	1120 (1023; 1170)
КС, n = 30	1047 (1006; 1097)	1061 (1023; 1113)	1069 (1031; 1119)	1080 (1039; 1129)	1089 (1048; 1139)	1094 (1054; 1146)	1098 (1058; 1149)

Як незадовільні результати визначали відсутність зменшення болю за ВАШ, позитивної динаміки за показником максимального відкриття рота та збільшення щільності кісткової тканини за шкалою Гаунсфілда під час КПКТ протягом усього періоду лікування. Зауважимо, що в нашому дослідженні не було пацієнтів, у яких зовсім не було позитивної динаміки за наведеними параметрами. Разом із тим, ефективність лікування у пацієнтів із груп дослідження різна. Так, найкращі показники встановлені у І групі, пацієнтам якої вводили плазму, збагачену тромбоцитами. Тому вважаємо, що причиною різної ефективності лікування є саме вибір препарату, який вводять у порожнину суглоба.

Обговорення

Остеоартрит СНЩС – хронічне дегенеративне захворювання, яке спричиняє патологічне ремоделювання суглобових поверхонь і суглобового диска. Остеоартрит СНЩС має мультифакторну етіологію. Передусім на виникнення остеоартриту СНЩС впливають надмірні та незбалансовані навантаження. До місцевих факторів, що зумовлюють виникнення та прогресування остеоартриту СНЩС, належать травми, парафункціональна активність, оклюзійні порушення. До системних факторів належать вік людини, стать, генетична схильність, метаболічні, аутоімунні та інші загальносоматичні захворювання [12]. Патогенез остеоартриту полягає в аномальному ремоделюванні субхондральної кістки, що характеризується зниженням вироблення колагену типу I та посиленням резорбції кісткової тканини [13]. Найпоширеніші скарги пацієнтів з остеоартритом – на біль у ділянці СНЩС, шум у вухах, обмеження функціональної здатності суглоба. Рентгенологічно визначають сплюснення суглобової голівки нижньої щелепи, деградацію кортикальної пластинки, продративні зміни.

Чимало сучасних досліджень спрямовано на розроблення нових, ефективніших протоколів внутрішньосуглобових ін'єкцій пацієнтам із дисфункцією СНЩС, в яких консервативне лікування не ефективне. Разом із тим, лише окремі експериментальні дослідження присвячено вивченню впливу діючих речовин з ін'єкційним шляхом введення, які застосовують у монотерапії. В клінічній практиці це спричиняє проблеми під час вибору методу лікування кожного конкретного пацієнта. Крім того, обмеження досліджень, присвячених хірургічному лікуванню дисфункцій СНЩС, полягають у тому, що здебільшого під час них аналізують клінічну симптоматику (біль,

зменшення амплітуди рухів нижньої щелепи) [14,15,16]. Менше досліджень спрямовано на аналіз динаміки лікування пацієнта за допомогою інструментальних методів (КПКТ, МРТ). Під час нашої роботи вивчали динаміку показників щільності суглобової голівки у пацієнтів із дисфункцією СНЩС. Хворим призначали монотерапію плазмою, збагаченою тромбоцитами, кортикостероїдами та гіалуроновою кислотою, що мають біологічну доцільність і доведений механізм дії [9].

Молекулярні механізми, за допомогою яких PRP може сприяти регенерації тканин, полягають у тому, що фактори росту: TGFβ, IGF, VEGF, PD GF (тромбоцитарний фактор росту) і bFGF (основний фактор росту фібробластів), – що містяться в PRP, можуть спричинити проліферацію хондрогенних клітин і секрецію компонентів хрящового матриксу, потенційно зумовлюючи відновлення суглобового хряща [17,18,19,20,21,22].

У метааналізі Fulong Li, Chuanbin Wu, Haijiang Sun et al. наведено дані про ефективність PRP-терапії щодо зменшення болю. Автори порівнювали PRP і внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти за ефективністю щодо зменшення болю. За результатами, що одержали, PRP має статистично значущу перевагу щодо зменшення болю через 12 місяців після ін'єкції [22]. У результаті дослідження S. S. Liu et al. показано збільшення максимального відкриття рота та зменшення інтенсивності болю [10]. В окремих наукових роботах показано: PRP може індукувати відновлення виросткової кістки за результатами візуалізації під час магнітно-резонансної томографії та КПКТ. Ці дані збігаються з тими, які отримали під час нашого дослідження. Разом із тим, у цих працях недостатньо висвітлено динаміку ремоделювання суглобової голівки нижньої щелепи протягом усього періоду спостереження [23].

Біологічною аргументацією щодо застосування гіалуронової кислоти є те, що вона міститься в синовіальній рідині, яка бере участь у змащуванні та зменшенні тертя суглобових поверхонь. Ба більше, показано, що ГК може забезпечувати сайти зв'язування факторів росту, сприяючи загоєнню тканин, підтримувати ріст клітин, хондрогенну диференціацію стовбурових клітин. Деякі формули, що включали ГК, спричиняли зниження рівня прозапальних медіаторів запалення [24,25]. У дослідженні T. Gurung et al. показано найвищу ефективність у зменшенні клінічної симптоматики пацієнтів із дисфункцією СНЩС за допомогою артроцентезу та внутрішньосуглобових ін'єкцій натрієвої солі гіалуронової кислоти. У групі пацієнтів, яким призначено артроцентез СНЩС і внутрішньосуглобові

ін'єкції натрієвої солі гіалуронової кислоти, визначено зменшення болю за ВАШ, збільшення амплітуди рухів нижньої щелепи, ступеня максимального відкривання рота. Автори зробили висновок, що поєднання артроцентезу та застосування гіалуронової кислоти ефективніше, ніж призначення артроцентезу як монотерапії [14].

Кортикостероїди використовують для лікування остеоартриту СНЩС. Вони характеризуються найкращим протизапальним ефектом завдяки пригніченню продукції та секреції прозапальних цитокінів. Завдяки цьому пригнічується накопичення імунних клітин (макрофагів і нейтрофілів) в осередках запалення. Показано, що вони ефективні для контролю болю та функціональної здатності з невеликими побічними ефектами [15]. Yan Liu et al. здійснили систематичний огляд і метааналіз для порівняння ефектів внутрішньосуглобових ін'єкцій кортикостероїдів, гіалуронової кислоти та плацебо. Оцінювання здійснили за допомогою візуальної аналогової шкали болю та за показником максимального відкривання рота. За даними метааналізу, внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів і гіалуронової кислоти сприяють зменшенню болю та збільшенню максимального відкривання рота. Втім, ефективність кортикостероїдів щодо максимального відкривання рота є меншою, ніж гіалуронової кислоти [16].

Підтверджено ефективність впливу внутрішньосуглобових ін'єкцій гіалуронової кислоти, PRP і кортикостероїдів як монотерапії щодо зменшення больових відчуттів, збільшення максимального відкривання рота та відновлюваності щільності кортикальної пластинки суглобової голівки нижньої щелепи. Згідно з нашими даними, найкращий лікувальний ефект має плазма, збагачена тромбоцитами. Це підтверджено рівнем зменшення болю, збільшенням максимального відкривання рота та найвищим ступенем збільшення щільності суглобової голівки за даними КПКТ. Ефективність усіх лікувальних препаратів визначили вже в 1 місяць після початку лікування. Незважаючи на те, що застосування усіх схем лікування, що оцінювали, мало зіставні результати щодо зменшення больового синдрому наприкінці лікування, найбільший приріст показників максимального відкриття рота та щільності кортикальної пластинки суглобової голівки визначили в пацієнтів І групи, які одержували PRP-терапію.

Зіставні результати отримали під час дослідження Amira A. M. M. Attia, Sally S. Awad. Так, автори визначили зменшення больових відчуттів, клацання в суглобі та збільшення амплітуди рухів нижньої щелепи [26].

Висновки

1. Використання гіалуронової кислоти, кортикостероїдів і плазми, збагаченої тромбоцитами, для лікування остеоартриту скронево-нижньощелепного суглоба сприяло зменшенню болю в ділянці суглоба, збільшенню максимального відкривання рота та щільності кортикальної пластинки суглобової голівки нижньої щелепи.

2. Найефективнішим під час лікування остеоартриту скронево-нижньощелепного суглоба, за показниками, що оцінювали під час дослідження, було використання плазми, збагаченої тромбоцитами.

Перспективи подальших досліджень. Результати свідчать про ефективність внутрішньосуглобових ін'єкцій у порожнину суглоба під час лікування остеоартриту скронево-нижньощелепного суглоба. Необхідне підтвердження виявлених закономірностей у проспективних багатоцентрових дослідженнях із залученням великої кількості пацієнтів. Крім того, доцільним є продовження вивчення варіацій внутрішньосуглобових ін'єкцій гіалуронової кислоти, кортикостероїдів і плазми, збагаченої тромбоцитами, для визначення їх взаємодії.

Відомості про авторів:

Шинчуківський І. А., канд. мед. наук, доцент каф. стоматології, Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-1571-3877

Терещук О. Г., канд. мед. наук, доцент каф. ортопедичної стоматології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0003-2472-1526

Information about the authors:

Shynchukovskiy I. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Stomatology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Tereshchuk O. H., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Prosthetic Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

References

- Shoukri B, Prieto JC, Ruellas A, Yatabe M, Sugai J, Styner M, et al. Minimally Invasive Approach for Diagnosing TMJ Osteoarthritis. *J Dent Res*. 2019;98(10):1103-11. doi: [10.1177/0022034519865187](https://doi.org/10.1177/0022034519865187)
- Valesan LF, Da-Cas CD, Réus JC, Denardin AC, Garanhani RR, Bonotto D, et al. Prevalence of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2021;25(2):441-53. doi: [10.1007/s00784-020-03710-w](https://doi.org/10.1007/s00784-020-03710-w)
- Chandra L, Goyal M, Srivastava D. Minimally invasive intraarticular platelet rich plasma injection for refractory temporomandibular joint dysfunction syndrome in comparison to arthrocentesis. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(1):254-8. doi: [10.4103/jfmpc.jfmpc_1633_20](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1633_20)
- Abbadì W, Kara Beit Z, Al-Khanati NM. Arthrocentesis, Injectable Platelet-Rich Plasma and Combination of Both Protocols of Temporomandibular Joint Disorders Management: A Single-Blinded Randomized Clinical Trial. *Cureus*. 2022;14(11):e31396. doi: [10.7759/cureus.31396](https://doi.org/10.7759/cureus.31396)
- Al-Moraissi EA, Wolford LM, Ellis E 3rd, Neff A. The hierarchy of different treatments for arthrogenous temporomandibular disorders: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020;48(1):9-23. doi: [10.1016/j.jcms.2019.10.004](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.10.004)
- Ansar AS, Munna K, Iqbal A, Mohammad F, Naved A, Shamimul H. Prognostic criteria for the management of temporomandibular disorders using arthrocentesis with normal saline and arthrocentesis with normal saline and platelet-rich plasma. *J Med Life*. 2022;15(5):698-704. doi: [10.25122/jml-2021-0240](https://doi.org/10.25122/jml-2021-0240)
- Zotti F, Albanese M, Rodella LF, Nocini PF. Platelet-Rich Plasma in Treatment of Temporomandibular Joint Dysfunctions: Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):277. doi: [10.3390/ijms20020277](https://doi.org/10.3390/ijms20020277)
- Haddad C, Zoghbi A, El Skaff E, Touma J. Platelet-rich plasma injections for the treatment of temporomandibular joint disorders: A systematic review. *J Oral Rehabil*. 2023;50(11):1330-9. doi: [10.1111/joor.13545](https://doi.org/10.1111/joor.13545)
- Derwich M, Mitus-Kenig M, Pawlowska E. Mechanisms of Action and Efficacy of Hyaluronic Acid, Corticosteroids and Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7405. doi: [10.3390/ijms22147405](https://doi.org/10.3390/ijms22147405)
- Liu SS, Xu LL, Fan S, Lu SJ, Jin L, Liu LK, et al. Effect of platelet-rich plasma injection combined with individualised comprehensive physical therapy on temporomandibular joint osteoarthritis: A prospective cohort study. *J Oral Rehabil*. 2022;49(2):150-9. doi: [10.1111/joor.13261](https://doi.org/10.1111/joor.13261)
- Kim SY, Yoo DM, Kwon MJ, Kim JH, Kim JH, Byun SH, et al. Increased Risk of Temporomandibular Joint Disorder in Osteoporosis Patients: A Longitu-

- dinal Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:835923. doi: [10.3389/fendo.2022.835923](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.835923)
12. Derwich M, Mitus-Kenig M, Pawlowska E. Interdisciplinary Approach to the Temporomandibular Joint Osteoarthritis-Review of the Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(5):225. doi: [10.3390/medicina56050225](https://doi.org/10.3390/medicina56050225)
 13. Embree M, Ono M, Kilts T, Walker D, Langguth J, Mao J, et al. Role of subchondral bone during early-stage experimental TMJ osteoarthritis. *J Dent Res*. 2011;90(11):1331-8. doi: [10.1177/0022034511421930](https://doi.org/10.1177/0022034511421930)
 14. Gurung T, Singh RK, Mohammad S, Pal US, Mahdi AA, Kumar M. Efficacy of arthrocentesis versus arthrocentesis with sodium hyaluronic acid in temporomandibular joint osteoarthritis: A comparison. *Natl J Maxillofac Surg*. 2017;8(1):41-9. doi: [10.4103/njms.NJMS_84_16](https://doi.org/10.4103/njms.NJMS_84_16)
 15. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthop Nurs*. 2019;38(5):336-9. doi: [10.1097/NOR.0000000000000595](https://doi.org/10.1097/NOR.0000000000000595)
 16. Liu Y, Wu J, Fei W, Cen X, Xiong Y, Wang S, Tang Y, Liang X. Is There a Difference in Intra-Articular Injections of Corticosteroids, Hyaluronate, or Placebo for Temporomandibular Osteoarthritis? *J Oral Maxillofac Surg*. 2018;76(3):504-14. doi: [10.1016/j.joms.2017.10.028](https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.10.028)
 17. Pötter N, Westbrock F, Grad S, Alini M, Stoddart MJ, Schmal H, et al. Evaluation of the influence of platelet-rich plasma (PRP), platelet lysate (PL) and mechanical loading on chondrogenesis in vitro. *Sci Rep*. 2021;11(1):20188. doi: [10.1038/s41598-021-99614-0](https://doi.org/10.1038/s41598-021-99614-0)
 18. Cecerska-Heryć E, Goszka M, Serwin N, Roszak M, Grygorcewicz B, Heryć R, et al. Applications of the regenerative capacity of platelets in modern medicine. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2022;64:84-94. doi: [10.1016/j.cytogfr.2021.11.003](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.11.003)
 19. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7794. doi: [10.3390/ijms21207794](https://doi.org/10.3390/ijms21207794)
 20. Manafikhi M, Ataya J, Heshmeh O. Evaluation of the efficacy of platelet rich fibrin (I-PRF) intra-articular injections in the management of internal derangements of temporomandibular joints – a controlled preliminary prospective clinical study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):454. doi: [10.1186/s12891-022-05421-7](https://doi.org/10.1186/s12891-022-05421-7)
 21. Pietruszka P, Chruścicka I, Duś-Ilnicka I, Paradowska-Stolarz A. PRP and PRF-Subgroups and Divisions When Used in Dentistry. *J Pers Med*. 2021;11(10):944. doi: [10.3390/jpm11100944](https://doi.org/10.3390/jpm11100944)
 22. Li F, Wu C, Sun H, Zhou Q. Effect of Platelet-Rich Plasma Injections on Pain Reduction in Patients with Temporomandibular Joint Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Oral Facial Pain Headache*. 2020;34(2):149-156. doi: [10.11607/ofph.2470](https://doi.org/10.11607/ofph.2470)
 23. Li FL, Wu CB, Sun HJ, Zhou Q. Comparison of Autologous Platelet-Rich Plasma and Chitosan in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis: A Retrospective Cohort Study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2021;79(2):324-32. doi: [10.1016/j.joms.2020.09.016](https://doi.org/10.1016/j.joms.2020.09.016)
 24. Diaz-Rodriguez P, Mariño C, Vázquez JA, Caeiro-Rey JR, Landin M. Targeting joint inflammation for osteoarthritis management through stimulus-sensitive hyaluronic acid based intra-articular hydrogels. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021;128:112254. doi: [10.1016/j.msec.2021.112254](https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112254)
 25. Kim YS, Guilak F. Engineering Hyaluronic Acid for the Development of New Treatment Strategies for Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8662. doi: [10.3390/ijms23158662](https://doi.org/10.3390/ijms23158662)
 26. Attia AA, Awad SS. Hyaluronic Acid and Platelet-Rich Plasma Mixture Versus Hyaluronic Acid and Corticosteroid in the Treatment of Temporomandibular Joint Internal Derangement: A Comparative Randomized Study. *J Maxillofac Oral Surg*. 2023;23(2):1-7. doi: [10.1007/s12663-023-01907-6](https://doi.org/10.1007/s12663-023-01907-6)

Підходи до оцінювання структури та феноменології критичного усвідомлення у контексті непсихотичних психічних розладів

М. Ю. Кондратенко^{1, A, B, C, D, E}, А. Д. Городокін^{1, B, C, D, E}, Н. Ф. Шевченко^{2, B, F},
А. М. Столяренко^{1, B, F}, І. С. Дьома^{1, B}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²Запорізький національний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

анозогнозія, алекситимія, соматоформний розлад, тривожно-фобічний розлад, критичність, психодіагностичний опитувальник.

Keywords:

anosognosia, alexithymia, somatoform disorder, anxiety-phobic disorder, criticality, psychodiagnostic questionnaire.

Надійшла до редакції /
Received: 15.04.2024

Після доопрацювання /
Revised: 01.05.2024

Схвалено до друку /
Accepted: 09.05.2024

Конфлікт інтересів:

відсутній.

Conflicts of interest:

authors have no conflict of interest to declare.

*E-mail:

antongorodokin@gmail.com

Мета роботи – систематизація феноменів критичного самоусвідомлення в контексті непсихотичних психічних розладів і розроблення інструменту оцінювання профілю його порушень.

Матеріали і методи. У період 2020–2023 рр. здійснили проспективне дослідження на контингенті амбулаторних пацієнтів із діагнозами, що встановлені в умовах відділення пограничних станів КНП «Обласний клінічний заклад з надання психіатричної допомоги» Запорізької обласної ради. Загалом обстежили 75 пацієнтів – 38 чоловіків і 37 жінок; середній вік – $38,9 \pm 8,6$ року.

Обстежені не мали загострень тяжких соматичних захворювань, без діагностично значущого прийому психоактивних речовин в анамнезі. Методи дослідження: клініко-анамнестичний, психодіагностичний – напівструктуроване інтерв'ю, статистичний (із використанням коефіцієнта α Кронбаха).

Результати. Визначили 27 феноменів у складі 7 окремих компонентів критичного самоусвідомлення. На основі отриманих даних сформували психодіагностичний інструмент у форматі опитувальника, де до кожного феномена сформульовано запитання з множинними варіантами відповіді, що ранжовані за п'ятибальною шкалою типу Лайкерта. Надійність опитувальника за показником внутрішньої узгодженості субшкал за коефіцієнтом α Кронбаха – від «прийнятної» (0,7072) до «хорошої» (0,8820).

Висновки. Розроблений психодіагностичний опитувальник можна використовувати під час наступних досліджень, що спрямовані на аналіз проблеми критичного самоусвідомлення в пацієнтів із непсихотичними психічними розладами.

Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 2(61). С. 105-114

Approaches to the assessment of the structure and phenomenology of critical awareness in the context of non-psychotic mental disorders

M. Yu. Kondratenko, A. D. Horodokin, N. F. Shevchenko, A. M. Stolyarenko, I. S. Doma

Aim: systematization of the phenomena of critical self-awareness in the context of non-psychotic mental disorders and development of a tool for assessing the profile of its disorders.

Materials and methods. In the period of 2020–2023, a prospective study was conducted on a contingent of outpatients with diagnoses established in the conditions of the Department of Borderline Conditions of the Municipal non-commercial enterprise “Regional Clinical Institution for the Provision of Psychiatric Care” of the Zaporizhzhia Regional Council. 75 patients: 38 men, 37 women, mean age 38.9 ± 8.6 years, without exacerbation of severe somatic diseases, without diagnostically significant psychoactive substances use history.

Methods: clinical and anamnestic, psychodiagnostic in the form of a semi-structured interview, statistical using α -Cronbach's coefficient.

Results. 27 phenomena were identified as part of 7 separate components of critical self-awareness. Based on the obtained data, a psycho-diagnostic tool was formed in the form of a questionnaire, where a multiple choice question ranked on a 5-point Likert-type scale was formulated for each phenomenon.

The reliability of the questionnaire according to the indicator of internal consistency of the subscales according to the Cronbach α coefficient is from “acceptable” 0.7072 to “good” 0.8820.

Conclusions. The developed psychodiagnostic questionnaire can be used in further studies aimed at analyzing the problem of critical self-awareness in patients with non-psychotic mental disorders.

Modern medical technology. 2024;16(2):105-114

У галузі клінічної психіатрії важливе місце посідає оцінювання неспсихотичних психічних розладів і механізмів, що лежать в основі критичного осмислення внутрішнього досвіду, асоційованого з психічним розладом [1,2]. Нині фактично немає феноменологічного підходу до дескрипції та аналізу структури «критичного самоусвідомлення» в контексті психічного розладу, хоча цей концепт має фундаментальне значення у клінічній психодіагностиці та клініко-психологічній площині розгляду проблематики у сфері неспсихотичної психопатології [3].

Серед афілійованих із «критикою» концепцій чільне місце посідають алекситимія, анозогнозія та характеристика егосинтонності / егодистонності внутрішнього досвіду. Зауважимо, що цей категоріальний апарат є дискурсивно-гетерогенним і не вичерпує явища «критичного самоусвідомлення» [4,5].

Концепція внутрішнього досвіду передбачає узгодження або неузгодження симптоматики з різними аспектами самосприйняття. Це становить особливу проблему саме в контексті неспсихотичних психічних розладів. Оцінювання внутрішнього досвіду кардинально впливає на здатність до розпізнання аномалій психічної діяльності, суб'єктивного визначення рівня їх тяжкості та, зрештою, на рішення особи щодо потреби у втручанні (у тому числі виборі психологічного або психіатричного модусу такого втручання). Дослідження ролі «критичного самоусвідомлення» є проблематизованим, але недостатньо розробленим саме в контексті неспсихотичних психічних розладів [6,7].

Отже, аналіз концепцій, які описують явище «критичного самоусвідомлення», демонструє дискурсивну гетерогенність та очевидну фрагментарність. На нашу думку, проблема аналізу «критичного самоусвідомлення» потребує системного феноменологічного опису, що передбачає систематизацію та дескрипцію її елементів, а також, з клініко-прагматичних позицій, – розробки інструментарію для індивідуального профілювання і вибору надалі конгруентної моделі психотерапевтичної корекції [2,7,8].

Мета роботи

Систематизація феноменів критичного самоусвідомлення в контексті неспсихотичних психічних розладів і розроблення інструменту оцінювання профілю його порушень.

Матеріали і методи дослідження

У період 2020–2023 рр. здійснили проспективне дослідження на контингенті амбулаторних пацієнтів із діагнозами, що встановлені в умовах відділення пограничних станів КНП «Обласний клінічний заклад з надання психіатричної допомоги» Запорізької обласної ради.

Загалом обстежили 75 пацієнтів – 38 чоловіків і 37 жінок; середній вік – 38,9 ± 8,6 року. Обстежені не мали загострень тяжких соматичних захворювань, без діагностично значущого прийому психоактивних речовин в анамнезі. Структуру діагнозів у контингенті дослідження наведено в таблиці 1.

Під час дослідження використали такі методи:

- клініко-анамнестичний – у контексті аналізу медичної документації контингенту дослідження для встановлення діагностичної траєкторії та відповідності діагностичних критеріїв на час встановлення діагнозу та сучасних – за МКХ-10;
- психодіагностичний – у форматі напівструктурованого психодіагностичного інтерв'ю, у межах якого сформульовано й уточнено запитання щодо окремих кластерів феноменів, що формують «критичне самоусвідомлення»;
- статистичний – для збору даних (відповіді респондентів із використанням шкали Лайкерта [9]); надалі здійснили дисперсійний аналіз, за результатами якого розраховано коефіцієнт α Кронбаха [10] за формулою:

$$\alpha = \left(\frac{k}{k-1} \right) \times \left(\frac{s_y^2 - \sum s_i^2}{s_y^2} \right), \quad (1)$$

де k – кількість елементів; s_i^2 – сума дисперсії елемента i ; s_y^2 – дисперсія загального тестового бала.

Результати

На основні напівструктурованого психодіагностичного інтерв'ю визначено та проблематизовано 7 феноменологічних компонентів «критичного самоусвідомлення» у контексті неспсихотичних психічних розладів у клінічному контингенті. Далі наведено їхні резюмовані характеристики.

1. Когнітивний компонент передбачає здатність до усвідомлення факту наявності та сутності власних аномалій психічної діяльності в контексті психічного розладу незалежно від рівня дистресу, який є їх результатом. Збереженість когнітивного компонента є однією з умов ефективності раціональної та когнітивно-поведінкової психотерапії як методів, для котрих обов'язковою умовою ефективності є достатній когнітивний рівень.

У рамках аналізу результатів інтерв'ювання контингенту хворих розрізняли низку окремих феноменів, що становлять когнітивний компонент «критичного самоусвідомлення»; для кожного з феноменів сформульовано конгруентне запитання, оцінювання якого реалізоване за шкалою Лайкерта [9]:

1) «гіпотетичне усвідомлення» – передбачає здатність включення самого явища психічного розладу у сферу усвідомлення.

Запитання 1.1: Чи згодні Ви, що існує можливість того, що у Вас наявні або були раніше прояви якогось психічного розладу? (Варіанти відповідей: 1 – не вірю в психічні розлади; 2 – впевнений, що в мене не може бути психічного розладу; 3 – можу так припустити, але це мало ймовірно; 4 – це можливо, але мені складно це усвідомити; 5 – це цілком можливо, мені легко в це повірити);

2) «дескриптивне усвідомлення» – можливість використання інформації, отриманої з зовнішніх джерел, у прикладенні щодо власної психіки.

Запитання 1.2: Чи погоджуєтеся Ви, що опис психічного розладу, який Вам діагностовано (або Ви передбачаєте його наявність у себе), відповідають Вашому психічному стану? (Варіанти відповідей: 1 – зовсім не згоден; 2 – схожість за

Таблиця 1. Структура діагнозів у контингенті дослідження

Діагнози у контингенті дослідження (з кодуванням за МКХ-10)	n	%
F 40.00 «Агорафобія без панічного розладу в анамнезі»	4	5,3
F 40.01 «Панічний розлад з агорафобією»	12	16,0
F 40.1 «Соціальні фобії»	5	6,7
F 40.2 «Специфічні або ізольовані фобії»	1	1,3
F 40.8 «Інші фобічні тривожні розлади»	26	34,7
F 45 «Соматизований розлад»	6	8,0
F 45.1 «Недиференційовані соматоформні розлади»	4	5,3
F 45.2 «Іпохондричні розлади»	5	6,7
F 45.3 «Соматоморфні вегетативні дисфункції»	12	16,0

Таблиця 2. Статистичний аналіз відповідей пацієнтів контингенту дослідження на запитання в рамках когнітивного компонента «критичного самоусвідомлення»

Елемент	Відповіді					Дисперсія елемента
	«1»	«2»	«3»	«4»	«5»	
Запитання 1.1	–	6 (8 %)	18 (24 %)	9 (12 %)	42 (56 %)	1,10
Запитання 1.2	3 (4 %)	18 (24 %)	21 (28 %)	18 (24 %)	15 (20 %)	1,35
Запитання 1.3	12 (16 %)	15 (20 %)	24 (32 %)	18 (24 %)	6 (8 %)	1,40
Запитання 1.4	9 (12 %)	12 (16 %)	27 (36 %)	15 (20 %)	12 (16 %)	1,48

якоюсь з ознак; 3 – декілька ознак схожі на те, що зі мною; 4 – загалом схоже на те, що зі мною; 5 – критерії повністю описують те, що зі мною);

3) «усвідомлення медикалізації стану» – здатність до розпізнавання медичного характеру аномалій власної психічної діяльності.

Запитання 1.3: Чи погоджуєтеся Ви, що труднощі, які виникають у Вашому житті, можуть бути зумовлені медичною проблемою, зокрема психічним розладом? (Варіанти відповідей: 1 – не згоден; 2 – деякі труднощі можуть бути викликані моїми особливостями; 3 – таке трапляється, але я не впевнений (-на), що це медична проблема; 4 – деякі труднощі в моєму житті є результатом медичного стану, що стосується моєї психіки; 5 – цілком згоден, в мене є очевидні труднощі через медичну проблему, що стосується моєї психіки);

4) «усвідомлення кризи адаптації» – виявлення психічної дезадаптації за допомогою аналізу стану власної психічної діяльності.

Запитання 1.4: Чи виникають у Вас труднощі у повсякденному функціонуванні або самопочутті, що не мають іншого пояснення, крім ментальних проблем? (Варіанти відповідей: 1 – ніколи; 2 – іноді, але зазвичай у зв'язку з об'єктивними обставинами; 3 – я помічав, що іноді відчуваю незрозумілий дискомфорт; 4 – в мене бувають труднощі у функціонуванні, які не пов'язані з реальними обставинами; 5 – в мене часто бувають труднощі у функціонуванні через психічні порушення).

Результати статистичного аналізу відповідей пацієнтів контингенту дослідження на запитання в рамках цього компонента наведено в таблиці 2.

Сума дисперсії елементів дорівнювала 5,35; дисперсія загального тестового бала становила 15,82. Далі розраховано значення коефіцієнта α Кронбаха за формулою:

$$\left(\frac{4}{4-1}\right) \times \left(\frac{15,82-5,35}{15,82}\right) = 0,8820. \quad (2)$$

Значення коефіцієнта α Кронбаха 0,8820 відповідає «хорошій» («good») надійності сукупності запитань у тесті.

2. Мнестичний компонент передбачає здатність до усвідомлення факту наявності та сутності власних аномалій психічної діяльності порівняно з попереднім досвідом. На відміну від когнітивного компонента, орієнтованого на аномалію / симптом, мнестичний компонент орієнтований на психіку та її зміни в динаміці, своєчасну ідентифікацію рівня адаптації як інтегративної характеристики власного стану без обробки конкретних симптомів. Збереженість цього компонента сприяє вчасному зверненню по допомогу, повному і тривалому дотриманню рекомендацій спеціаліста. Пацієнти мають психологічно зрозуміле прагнення покращити свій стан у разі усвідомлення його погіршення.

Феномени мнестичного компонента:

1) «мнестичне зіставлення» – порівняння теперішнього рівня як інтегративної характеристики функціонування психіки з рівнем функціонування в минулому.

Запитання 2.1: Чи розумієте Ви, що саме змінилось у Вашому психічному стані протягом останнього часу?

(Варіанти відповідей: 1 – впевнений, що окремі життєві чи психологічні труднощі не змінюють мене; 2 – впевнений, що мій стан та особистість не змінюються протягом тривалого часу; 3 – припускаю, що період кризи може вплинути на мій стан та особистість; 4 – мій стан або особистість змінилися в гірший бік, але я не знаю, як саме; 5 – мій стан та особистість погіршилися, і я знаю, що саме змінилося);

2) «мнестичне оцінювання динаміки» – достовірність оцінки хронологічної тривалості окремих симптомів, пов'язаних із розладом.

Запитання 2.2: Чи знаєте Ви, коли вперше зіткнулися з проявами порушень психіки? (Варіанти відповідей: 1 – вважаю, що ніколи не стикався; 2 – стикався, але не пам'ятаю, коли вперше; 3 – пам'ятаю той період свого життя, але точно сказати не можу; 4 – пам'ятаю з точністю до пори року; 5 – чітко пам'ятаю початок, якщо поміркувати, можу назвати місяць;

3) «мнестичне оцінювання вдовolenості» – здатність розпізнати й усвідомлювати зміни якості життя.

Запитання 2.3: Ви відчуваєте зниження якості життя через психічні проблеми, наприклад, труднощі з реалізацією планів, нереалізованість власного потенціалу? (Варіанти відповідей: 1 – не вірю, що психічні проблеми можуть вплинути на якість мого життя; 2 – погіршення психічного стану могли знижувати якість життя в минулому, але зараз це не впливає; 3 – можливо, є вплив на якість життя, але не можу назвати, який самий; 4 – вплив є, але не можу досконало його описати; 5 – якісь життя понизилась, і я знаю, що конкретно змінилося);

4) «мнестичне оцінювання реагування» – здатність розпізнавати й усвідомлювати зміни стереотипів психічного реагування на зовнішні стимули та інформацію.

Запитання 2.4: Чи помічаєте Ви у зв'язку з розладами психіки зміни у психологічній стійкості та здатності контролювати емоції? (Варіанти відповідей: 1 – не відчуваю нічого подібного; 2 – припускаю таку можливість, але не маю з цим особливих проблем; 3 – це можливо, іноді оточуючі кажуть мені про це; 4 – помічаю подібне, але не можу вчасно це зрозуміти; 5 – безперечно, є зміни, і я усвідомлюю, які вони);

5) «здатність запам'ятовувати рекомендації» – здатність фіксувати та відтворювати рекомендації спеціалістів щодо розладу.

Запитання 2.5: Ви здатні по пам'яті відтворити рекомендації щодо медикаментозного та психотерапевтичного лікування, які вам дав спеціаліст із психічного здоров'я? (Варіанти відповідей: 1 – взагалі не запам'ятовую; 2 – не запам'ятовую більшу частину; 3 – складні не пам'ятаю, але в загальних рисах пам'ятаю, що мені допомагає; 4 – пам'ятаю тільки назви препаратів і рекомендації щодо способу життя; 5 – пам'ятаю повністю, можу детально відтворити (наприклад, дозу препаратів або психотерапевтичні рекомендації).

Результати статистичного аналізу відповідей пацієнтів контингенту дослідження на запитання в рамках цього компонента наведені у таблиці 3.

Сума дисперсії елементів становила 8,02; дисперсія загального тестового бала дорівнювала 19,06. Далі розраховано значення коефіцієнта α Кронбаха за формулою:

$$\left(\frac{5}{5-1}\right) \times \left(\frac{19,06-8,02}{19,06}\right) = 0,7240. \quad (3)$$

Значення коефіцієнта α Кронбаха 0,7240 відповідає «прийнятній» («acceptable») надійності сукупності запитань у тесті.

3. Прогностичний компонент передбачає здатність до усвідомлення ролі аномалій психічної діяльності у плануванні сценарію майбутнього, включаючи усвідомлення динамічних характеристик психічних аномалій (епізод / ремісія, прогресування / регресування тощо). Прогностичний компонент сприяє підтриманню мотивації пацієнта продовжувати лікування після досягнення ремісії або покращення стану; дає змогу стабілізувати коливання настрою. Розуміння пацієнтом динамічного та нелінійного характеру прогресу в лікуванні сприяє послідовній комплаєнтній поведінці. Недостатність прогностичного компонента погіршує віддалені результати раціональної та когнітивно-поведінкової психотерапії.

Прогностичний компонент складається з феноменів:

1) «прогнозування дистресу» – здатність передбачати виникнення симптомів за опосередкованими ознаками.

Запитання 3.1: Ви передбачаєте погіршення Вашого стану у конкретних ситуаціях або за певних обставин ще до їх виникнення? (Варіанти відповідей: 1 – не вважаю, що це можна передбачити; 2 – це можливо, але для мене погіршення стану зазвичай неочікувані; 3 – іноді помічаю, що погіршення стану пов'язані з певними обставинами; 4 – знаю та передбачаю типові ситуації, які призводять до погіршення стану; 5 – можу передбачити більшість обставин, що погіршують мій стан);

2) «прогнозування зміни поведінки» – модифікація поведінки у відповідь на високу ймовірність виникнення симптомів, включаючи поведінку уникнення.

Запитання 3.2: Чи доводиться Вам уникати певних дій через усвідомлення того, що ці дії, ситуації або обставини пов'язані з погіршенням мого стану? (Варіанти відповідей: 1 – не звертаю на це уваги; 2 – уникаю рідко, тоді, коли мені вже погано; 3 – іноді уникаю незначних справ, щоб уникнути занепокоєння; 4 – я помічав, що іноді відмовляюсь від певних дій через мій ментальний стан; 5 – уникання часто пов'язані з цією причиною);

3) «прогнозування динаміки порушення» – здатність передбачити зміни психічного стану та виникнення симптомів у проміжок часу, який перевищує дію окремого чинника та психічну реакцію на нього.

Запитання 3.3: У Вас є уявлення або думки щодо тривалих змін у Вашому психічному стані та здатності адаптуватися до труднощів? (Варіанти відповідей: 1 – ні, живу переважно теперішнім моментом; 2 – ні, але якщо будуть причини, я зверну увагу на власний психічний стан; 3 – мені здається, що мій стан у перспективі може порушити певні аспекти мого життя; 4 – я переймаюся через те, що мій стан загрожує моєму благополуччю; 5 – я постійно заклопотаний цим питанням);

4) «усвідомлення фазної структури розладу» – здатність розрізняти фази загострення та ремісії, стан компенсації та декомпенсації.

Таблиця 3. Статистичний аналіз відповідей пацієнтів контингенту дослідження на запитання в рамках мнестичного компонента «критичного самоусвідомлення»

Елемент	Відповіді					Дисперсія елемента
	«1»	«2»	«3»	«4»	«5»	
Запитання 2.1	7 (9,3 %)	13 (17,3 %)	41 (54,7 %)	2 (2,7%)	12 (16,0 %)	1,22
Запитання 2.2	10 (13,3 %)	16 (21,3 %)	20 (26,7 %)	14 (18,7 %)	15 (20,0 %)	1,74
Запитання 2.3	3 (4,0 %)	16 (21,3 %)	17 (22,7 %)	24 (32,0 %)	15 (20,0 %)	1,32
Запитання 2.4	10 (13,3 %)	20 (26,3 %)	13 (17,3 %)	14 (18,7 %)	18 (24,0 %)	1,95
Запитання 2.5	6 (8,0 %)	8 (10,3 %)	9 (12,0 %)	16 (21,3 %)	36 (48,0 %)	1,76

Таблиця 4. Статистичний аналіз відповідей пацієнтів контингенту дослідження на запитання в рамках прогностичного компонента «критичного самоусвідомлення»

Елемент	Відповіді					Дисперсія елемента
	«1»	«2»	«3»	«4»	«5»	
Запитання 3.1	12 (16 %)	6 (8 %)	21 (28 %)	15 (20 %)	21 (28 %)	1,94
Запитання 3.2	15 (20 %)	6 (8 %)	9 (12 %)	27 (36 %)	18 (24 %)	2,09
Запитання 3.3	21 (28 %)	6 (8 %)	33 (44 %)	12 (16 %)	3 (4 %)	1,37
Запитання 3.4	6 (8 %)	3 (4 %)	9 (12 %)	36 (48 %)	21 (28 %)	1,27

Запитання 3.4: Ви можете визначити періоди погіршення та покращення Вашого психічного стану та оцінити, у якому періоді Ви перебуваєте зараз? (Варіанти відповіді: 1 – ні, це мені ніколи не вдавалося; 2 – іноді помічаю за зміною «життєвого тону»; 3 – пам'ятаю найгірший і найкращий стан, але не можу сказати про теперішній; 4 – можу приблизно оцінити свій стан зараз; 5 – впевнено помічаю).

Результати статистичного аналізу відповідей пацієнтів контингенту дослідження на запитання в рамках цього компонента наведено в таблиці 4.

Сума дисперсії елементів становила 6,68, дисперсія загального тестового бала – 15,05. Далі розраховано значення коефіцієнта α Кронбаха за формулою:

$$\left(\frac{4}{4-1}\right) \times \left(\frac{15,05-6,68}{15,05}\right) = 0,7413. \quad (4)$$

Значення коефіцієнта α Кронбаха 0,7413 відповідає «прийнятній» («acceptable») надійності сукупності запитань у тесті.

4. Аутоскопичний компонент передбачає здатність до ідентифікації конкретних аномалій психічної діяльності та їх співвідношення з власною особистістю у категоріях егосинтонності / егодистонності, а також ступеня впливу на особистість, ухвалення рішень та результуючу поведінку. Егодистонність в окремих пацієнтів супроводжується приховуванням симптомів і запереченням, ускладнюється алкогілізацією або соматизацією тривоги.

Феномени:

1) «кваліфікація предикторів» – усвідомлення того, що психіка має «слабкі місця» і психічні порушення можуть

бути закономірними через властивості психіки та зовнішні обставини.

Запитання 4.1: Чи є у Вашому житті чинники, які погіршують Ваше ментальне здоров'я або прямо ведуть до розладу психіки? (Варіанти відповіді: 1 – таких факторів немає у моєму житті; 2 – це можливо, але я не знаю, які це чинники; 3 – такі чинники є, але їхній вплив я усвідомлюю лише частково; 4 – такі фактори є, та я цілком усвідомлюю їхній вплив; 5 – проблеми з моїм ментальним здоров'ям прямо пов'язані з відомими мені чинниками);

2) «кваліфікація аномалій поведінки» – усвідомлення неправильної роботи захисних психологічних механізмів, як-от витіснення, раціоналізація та заперечення.

Запитання 4.2: Чи були випадки, коли певні свої дії або конфліктні ситуації, невдачі Ви пояснювали Вашим ментальним станом? (Варіанти відповіді: 1 – ні, не доводилося; 2 – було декілька випадків, коли були об'єктивні причини; 3 – були при перенавантаженні або інших труднощах; 4 – іноді такі ситуації я пояснюю своїм станом; 5 – таке зі мною трапляється);

3) «абсолютизація елементів дистресу» – усвідомлення системності психічних розладів і відносної універсальності факторів погіршення стану та чинників, що мають терапевтичне значення.

Запитання 4.3: Чи згодні Ви з тим, що різні прояви психічного дискомфорту можуть виходити з однієї і тієї самої проблеми ментального здоров'я? (Варіанти відповіді: 1 – не згоден; 2 – можливо, але більшість моїх проблем між собою не пов'язані; 3 – можливо, якщо так кажуть спеціалісти; 4 – вважаю, що різні проблеми можуть виходити з мого розладу; 5 – усі мої проблеми є результатом мого розладу).

Результати статистичного аналізу відповідей пацієнтів контингенту дослідження на запитання в рамках цього компонента наведено в таблиці 5.

Сума дисперсії елементів дорівнювала 4,28; дисперсія загального тестового бала становила 8,99. Далі розраховано значення коефіцієнта α Кронбаха за формулою:

$$\left(\frac{3}{3-1}\right) \times \left(\frac{8,99-4,28}{8,99}\right) = 0,7857. \quad (5)$$

Значення коефіцієнта α Кронбаха 0,7857 відповідає «прийнятній» («acceptable») надійності сукупності запитань у тесті.

5. Інтроєктивний компонент передбачає здатність до усвідомлення експертної точки зору щодо аномалій власного психічного функціонування, враховуючи характер внутрішньої аргументації прийняття / неприйняття позиції експерта. Цей компонент сприяє готовності довіряти експертним рекомендаціям, які можуть бути контрінтуїтивними, контрінстинктивними, контррефлекторними. Це означає, що експертні рекомендації суперечать напрямку думок пацієнта та сформованим стереотипам. Випадіння інтроєктивного компонента змінює модус установки щодо лікування на модус аутокурації засобами короткочасної дії. Під час раціональної та когнітивно-поведінкової терапії дотримання рекомендацій стає непослідовним, а патологічні переконання стійкішими.

Феномени:

1) «базова довіра до спеціалізованої допомоги» – сприйняття компетентності спеціалістів і того, що саме спеціалізована допомога потрібна для покращення стану.

Запитання 5.1: Ви довіряєте спеціалістам з психічного здоров'я та сучасному підходу до лікування психічних розладів? (Варіанти відповідей: 1 – принципово ні, бо психіка не лікується спеціалістами; 2 – ні, тому що в моєму випадку спеціалісти не допоможуть; 3 – довіряю в окремих аспектах, але загалом не впевнений; 4 – довіряю, якщо запропоновані втручання швидко приносять полегшення; 5 – довіряю, навіть коли на результат потрібно очікувати довго);

2) «оцінювання суб'єктивності» – ідеї щодо усвідомлення меж суб'єктивного сприйняття.

Запитання 5.2: Чи згодні Ви, що можете помилятися щодо Вашого ментального стану? (Варіанти відповідей: 1 – ні, лише мені зрозумілий мій стан; 2 – здебільшого ні, можу помилятися в окремих аспектах; 3 – складно відповісти, мій стан мені не завжди зрозумілий; 4 – можу помилятися через брак професійних знань щодо психіки; 5 – довіряю в цьому питанні спеціалісту, а не собі);

3) «оцінювання терапевтичного досвіду» – наявність усвідомленого досвіду успішного застосування рекомендацій та успішного покращення стану.

Запитання 5.3: Чи викликає у Вас позитивні емоції зміна стану психіки, яку можна пов'язати з успіхами лікування або психокорекції? (Варіанти відповідей: 1 – вважаю, що будь-які успіхи є тимчасовими, та ставлюся до них скептично; 2 – можливо, але в мене це не було пов'язано з лікуванням; 3 – так, але, можливо, роль лікування перебільшена; 4 – так, але

радість короткочасна, вдовольнить тільки повне та швидке одужання; 5 – так, лікування може бути тривалим, тому перші результати – це також привід для радості).

Результати статистичного аналізу відповідей пацієнтів контингенту дослідження на запитання в рамках цього компонента наведено в таблиці 6.

Сума дисперсії елементів дорівнювала 3,86; дисперсія загального тестового бала становила 8,50. Далі розраховано значення коефіцієнта α Кронбаха за формулою:

$$\left(\frac{3}{3-1}\right) \times \left(\frac{8,50-3,86}{8,50}\right) = 0,8183. \quad (6)$$

Значення коефіцієнта α Кронбаха 0,8183 відповідає «хорошій» («good») надійності сукупності питань у тесті.

6. Емотивний компонент передбачає здатність до переживання аномалій психічної діяльності як елементів безпосереднього афективного дистресу, а також ідентифікації емоційного досвіду в контексті розладу. Це дає змогу пацієнтові своєчасно звернутись до спеціаліста, сприяє точному оцінюванню психічного стану внаслідок чіткого зіставлення емотивно-асоційованих скарг з анамнестичними вказівками на ситуації, при яких виникають відповідні симптоми. Зниження цього компонента призводить до «розмивання» клінічної картини, ускладнюючи використання когнітивно-поведінкових і раціональних технік. Істотне зниження емотивного компонента зумовлює соматизацію психопатологічних симптомів.

Феномени:

1) «емотивне диференціювання» – розрізнення окремих проявів афективності.

Запитання 6.1: Ви можете відрізнити одні емоції від інших? (Варіанти відповідей: 1 – ні, часто навіть складно сказати, який у мене настрій; 2 – розрізняю тільки позитивні та негативні емоції; 3 – іноді розрізняю, орієнтуючись на зовнішні обставини; 4 – завжди розрізняю основні види настрою (наприклад, радість, тривогу, смуток тощо); 5 – розрізняю також змішаний настрій і переходи від одних емоцій до інших);

2) «вербалізація емоцій» – здатність виразити власний емоційний стан та конкретні афективні симптоми у формі усного або письмового тексту.

Запитання 6.2: Чи можете Ви описувати за допомогою слів зміни Вашого емоційного стану? (Варіанти відповідей: 1 – ні, я і сам не розумію свій емоційний стан; 2 – я відчуваю емоції, але не можу їх описати; 3 – зазвичай можу описати лише позитивний і негативний настрій; 4 – можу назвати окремі емоції (наприклад, радість, тривогу, смуток тощо); 5 – досить детально можу пояснити, що відчуваю (настрій, поточні та минулі переживання);

3) «десоматизація тривоги» – здатність відокремлювати тривожну симптоматику від вегетативної.

Запитання 6.3: Ви здатні відрізнити напади тривоги від тілесних симптомів? (Варіанти відповідей: 1 – ніколи, одне переходить в інше; 2 – можливо, переважно при відносному спокої; 3 – складно відповісти, іноді відрізняю за обставинами; 4 – здебільшого відрізняю; 5 – так, майже завжди);

4) «десоматизація піпотимії» – здатність відрізнити депресивну симптоматику від інших симптомів.

Таблиця 5. Статистичний аналіз відповідей пацієнтів контингенту дослідження на запитання в рамках аутоскопичного компонента «критичного самоусвідомлення»

Елемент	Відповіді					Дисперсія елемента
	«1»	«2»	«3»	«4»	«5»	
Запитання 4.1	9 (12 %)	6 (8 %)	12 (16 %)	36 (48 %)	12 (16 %)	1,47
Запитання 4.2	12 (16 %)	15 (20 %)	18 (24 %)	21 (28 %)	9 (12 %)	1,62
Запитання 4.3	9 (12 %)	12 (16 %)	12 (16 %)	42 (56 %)	–	1,19

Таблиця 6. Статистичний аналіз відповідей пацієнтів контингенту дослідження на запитання в рамках інтроектного компонента «критичного самоусвідомлення»

Елемент	Відповіді					Дисперсія елемента
	«1»	«2»	«3»	«4»	«5»	
Запитання 5.1	3 (4 %)	3 (4 %)	15 (20 %)	6 (8 %)	48 (64 %)	1,32
Запитання 5.2	3 (4 %)	12 (16 %)	15 (20 %)	30 (40 %)	15 (20 %)	1,22
Запитання 5.3	–	12 (16 %)	9 (12 %)	12 (16 %)	42 (56 %)	1,32

Таблиця 7. Статистичний аналіз відповідей пацієнтів контингенту дослідження на запитання в рамках інтроектного компонента «критичного самоусвідомлення»

Елемент	Відповіді					Дисперсія елемента
	«1»	«2»	«3»	«4»	«5»	
Запитання 6.1	–	–	9 (12 %)	12 (16 %)	54 (72 %)	0,48
Запитання 6.2	–	–	6 (8 %)	18 (24 %)	51 (68 %)	0,40
Запитання 6.3	3 (4 %)	6 (8 %)	12 (16 %)	27 (36 %)	27 (36 %)	1,20
Запитання 6.4	–	12 (16 %)	21 (28 %)	18 (24 %)	24 (32 %)	1,17

Запитання 6.4: Чи здатні Ви відрізнити знижений настрій і супутній йому емоційний дискомфорт (окрім тривоги) від втоми та тілесних симптомів? (Варіанти відповідей: 1 – ніколи, одне переходить в інше; 2 – можливо, переважно при відносному спокої; 3 – складно відповісти, іноді відрізняю за обставинами; 4 – здебільшого відрізняю; 5 – так, майже завжди).

Результати статистичного аналізу відповідей пацієнтів контингенту дослідження на запитання в рамках цього компонента наведено в таблиці 7.

Сума дисперсії елементів становила 3,27, дисперсія загального тестового бала – 7,35. Далі розраховано значення коефіцієнта α Кронбаха за формулою:

$$\left(\frac{4}{4-1}\right) \times \left(\frac{7,35-3,27}{7,35}\right) = 0,7387. \quad (7)$$

Значення коефіцієнта α Кронбаха 0,7387 відповідає «прийнятній» («ассертабель») надійності сукупності запитань у тесті.

7. Емпіричний компонент передбачає здатність до усвідомлення аномалій психічної діяльності через усвідомлення змін соціального функціонування, якості життя, поведінкових проявів і наслідків ухвалення рішень під впливом аномалій психічної діяльності. Це призводить до формування чітких

планів і цілей терапії. При порушенні цього компонента знижується здатність визначати проміжні цілі терапії; це, своєю чергою, призводить до невизначеності критеріїв успішного лікування. Тому збільшується тривалість терапії, знижується її ефективність. Порушення емпіричного компонента підвищує схильність до аутокурації за допомогою психоактивних речовин і до ухвалення афективно зумовлених рішень у різних ситуаціях.

Феномени:

1) «визначення стану дезадаптації» – наявність негативного варіанта емотивного компонента мотивації до лікування.

Запитання 7.1: Факт того, що внаслідок психічних проблем Ваш емоційний стан змінився, викликає у Вас занепокоєння або тривожні думки? (Варіанти відповідей: 1 – у мене немає психічних проблем, тому і зміни стану немає; 2 – іноді, але зазвичай у зв'язку з об'єктивними обставинами; 3 – відчуваю дискомфорт, якщо думаю про психічні проблеми й особливості характеру; 4 – скоріше так, тому стараюся про це не думати; 5 – здебільшого так, якщо змінився в негативний бік);

2) «визначення динаміки терапії» – усвідомлення факторів виникнення психічного розладу та неуспішності лікування, коли пацієнт є суб'єктом.

Запитання 7.2: Чи існують у Вас проблеми з контролем власних емоцій? (Варіанти відповідей: 1 – ні, я завжди

Таблиця 8. Статистичний аналіз відповідей пацієнтів контингенту дослідження на запитання в рамках емпіричного компонента «критичного самоусвідомлення»

Елемент	Відповіді					Дисперсія елемента
	«1»	«2»	«3»	«4»	«5»	
Запитання 7.1	9 (12,0 %)	9 (12,0 %)	30 (40,0 %)	18 (24,0 %)	9 (12,0 %)	1,32
Запитання 7.2	6 (8,0 %)	27 (36,0 %)	15 (20,0 %)	24 (32,0 %)	3 (4,0 %)	1,16
Запитання 7.3	3 (4,0 %)	15 (20,0 %)	30 (40,0 %)	18 (24,0 %)	9 (12,0 %)	1,05
Запитання 7.4	3 (4,0 %)	10 (13,3 %)	10 (13,3 %)	41 (54,7 %)	11 (14,7 %)	1,04

контролюю свої емоції; 2 – іноді, але зазвичай у зв'язку з об'єктивними обставинами; 3 – таке виникає при перенавантаженні; 4 – іноді маю проблеми з контролем емоцій, які складно пояснити; 5 – так, не можу цілком контролювати свої емоції через психічний розлад);

3) «визначення причин дезадаптації» – усвідомлення психічного розладу як першопричини зниження якості життя.

Запитання 7.3: Ваш психічний стан впливає на Вашу працездатність та особисті відносини? (Варіанти відповідей: 1 – ні, я так не вважаю; 2 – іноді, але зазвичай у зв'язку з об'єктивними обставинами; 3 – були ситуації, які складно пояснити інакше; 4 – в мене бувають труднощі у функціонуванні, які не пов'язані з реальними обставинами; 5 – в мене часто бувають труднощі у функціонуванні через психічні порушення);

4) «визначення динаміки розладу» – здатність прогнозувати власний рівень функціонування, зіставляючи стан психіки та рівень здібностей, соціального функціонування.

Запитання 7.4: Чи уявляєте Ви, як може змінитися Ваше життя після покращення психічного стану? (Варіанти відповідей: 1 – зовсім ні; 2 – мені складно це уявити; 3 – уявляю приблизно, маю надію на покращення; 4 – усвідомлюю, що покращення психічного стану збільшить мої можливості; 5 – маю певні цілі та відносно чіткі плани займатися тим, чим не міг раніше).

Результати статистичного аналізу відповідей пацієнтів контингенту дослідження на запитання в рамках цього компонента наведено в *таблиці 8*.

Сума дисперсії елементів дорівнювала 4,58; дисперсія загального тестового бала становила 9,76. Далі розраховано значення коефіцієнта α Кронбаха за формулою:

$$\left(\frac{4}{4-1}\right) \times \left(\frac{9,76-4,58}{9,76}\right) = 0,7072. \quad (8)$$

Значення коефіцієнта α Кронбаха 0,7072 відповідає «принятній» («asserable») надійності сукупності запитань у тесті.

Обговорення

У процесі пошуку в україномовному сегменті профільного дискурсу не було знайдено зіставних методик. Найближчою за спрямуванням і залученим контингентом є адаптація «Торонтської шкали алекситимії» (TAS-20), що так само сформована з використанням п'ятибальної цифрової шкали типу Лайкерта і складається з субшкал для вимірю-

вання труднощів ідентифікації почуттів, опису почуттів та екстернальності мислення [11]. Втім ця методика вимірює суто алекситимію, за якою не доцільно оцінювати порушення критичного самоусвідомлення загалом. Концепція алекситимії характеризується порушенням здатності ідентифікувати та формулювати власні емоційні стани, що становить певну перешкоду для терапевтичного залучення та інтроспективних можливостей, необхідних для ефективного втручання в психічне здоров'я та формування критичної оцінки власного психічного / психологічного стану [12]. Поширеність алекситимії у спектрі неспсихотичних розладів дійсно є суттєвою, але нині це явище визначають здебільшого для корекції траєкторії лікування та оцінювання можливості залучення пацієнтів до психотерапевтичних модальностей, заснованих на емоційній обробці [13, 14]. З'ясування ролі алекситимії в контексті явища «критичного самоусвідомлення», хоча і є проблематизованим, залишається недостатньо розробленим [4, 14].

В англомовному сегменті профільного дискурсу є шкали критичного ставлення при хворобі Альцгеймера та суто неврологічні опитувальники анозогнозії щодо окремих симптомів [15].

Концепція анозогнозії, хоча й використовується як загальний синонім «критичного самоусвідомлення», відображає лише пряму якісну характеристику – відсутність усвідомлення власного патологічного дефіциту. Концепцію первинно використовували суто в неврологічному дискурсі [2, 15], але нині все частіше її застосовують при дескрипції психічних розладів, пропонуючи пряме й узагальнене розуміння здатності «відчувати себе хворим» [2, 16]. Анозогнозія в контексті психічних розладів у розширеному форматі опису охоплює психологічний вимір браку усвідомлення або заперечення симптомів, але залишається неструктурованим суто якісним маркером, який не дає уявлення щодо структури усвідомлення / неусвідомлення внутрішнього досвіду [14, 17].

Серед умовних недоліків психодіагностичного інструменту, який розробляли в контексті дослідження, треба враховувати відносно невеликий контингент, на якому здійснили верифікацію. Обмежену групу хворих залучили також для верифікації Торонтської шкали алекситимії TAS-20, що здійснили за участі 124 респондентів (можна зіставити з нашим контингентом) [18]. Психодіагностичний інструмент, що опрацьовано, також не валідизовано для застосування при розладах психотичного рівня, психічних розладах органічного походження та розладах, що пов'язані з залежністю

від психоактивних речовин, внаслідок істотних порушень. Це обґрунтовує доцільність нових досліджень із залученням цільових контингентів.

Враховуючи недостатню опрацьованість питання щодо критичного самоусвідомлення при неспсихотичних психічних розладах в англomовному дискурсі, психодіагностичний інструмент, що вивчали, вважаємо перспективним щодо адаптації для англomовного контингенту.

Висновки

1. У результаті психодіагностичного та статистичного дослідження у феноменологічному підході систематизовано елементи критичного самоусвідомлення у пацієнтів, які мають неспсихотичні психічні розлади. Визначено 27 феноменів у складі 7 окремих компонентів критичного самоусвідомлення.

2. Сформовано психодіагностичний інструмент у форматі опитувальника, де до кожного феномена сформульовано запитання з множинними варіантами відповідей, що ранжовані за п'ятибальною шкалою типу Лайкерта.

3. Статистичний аналіз внутрішньої узгодженості запитань з окремими компонентами показав: для когнітивного компонента (4 феномени) значення коефіцієнта α Кронбаха дорівнювало 0,8820, що відповідає «хорошій» («good») узгодженості; для мнестичного компонента (5 феноменів) значення коефіцієнта α Кронбаха становило 0,7240, що відповідає «прийнятній» («acceptable») узгодженості; для прогностичного компонента (4 феномени) значення коефіцієнта α Кронбаха дорівнювало 0,7413, що відповідає «прийнятній» («acceptable») узгодженості; для аутоскопичного компонента (3 феномени) значення коефіцієнта α Кронбаха становило 0,7857, що відповідає «прийнятній» («acceptable») узгодженості; для інтроектного компонента (3 феномени) значення коефіцієнта α Кронбаха дорівнювало 0,8183, що відповідає «хорошій» («good») узгодженості; для емотивного компонента (4 феномени) значення коефіцієнта α Кронбаха дорівнювало 0,7387, що відповідає «прийнятній» («acceptable») узгодженості; для емпіричного компонента (4 феномени) значення коефіцієнта α Кронбаха становило 0,7072, що відповідає «прийнятній» («acceptable») узгодженості.

4. Розроблений психодіагностичний опитувальник може бути використаний під час наступних досліджень, що спрямовані на аналіз проблеми критичного самоусвідомлення у пацієнтів із неспсихотичними психічними розладами.

Перспективи подальших досліджень полягають у випробуванні методики на більшому контингенті для верифікації опитувальника; верифікації та адаптації опитувальника для застосування при розладах психотичного рівня, психічних розладах органічного походження та розладах, пов'язаних із залежністю від психоактивних речовин; створенні англomовної версії опитувальника.

Подяки

Колектив авторів дякує професору Миколі Євгеновичу Хомицькому – керівнику дисертації, частиною якої є матеріали, наведені в статті.

Відомості про авторів:

Кондратенко М. Ю., PhD-аспірант каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8865-863X

Городокін А. Д., д-р філософії (PhD), асистент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7041-6683

Шевченко Н. Ф., д-р психол. наук, професор каф. психології, Запорізький національний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5297-6588

Столяренко А. М., канд. мед. наук, доцент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3694-6207

Дьома І. С., канд. психол. наук, асистент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1230-8443

Information about the authors:

Kondratenko M. Yu., PhD-student of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Horodokin A. D., MD, PhD, Assistant of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Shevchenko N. F., PhD, DSc, Professor of the Department of Psychology, Zaporizhzhia National University, Ukraine.

Stolyarenko A. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Doma I. S., PhD, Assistant of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Stolyarenko A. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Halaj A, Huppert JD. Insight in nonpsychotic disorders: A new model of insight and a systematic review of measures. *Aust N Z J Psychiatry*. 2022;56(1):28-38. doi: 10.1177/00048674211025722
- Konstantakopoulos G. Insight across mental disorders: A multifaceted metacognitive phenomenon. *Psychiatriki*. 2019;30(1):13-6. doi: 10.22365/jpsych.2019.301.13
- Chugunov VV, Khomitskiy MY. [Modern scientific views on the problem of pathoplastics of mental illnesses]. *Zaporozhye medical journal*. 2022;24(4):470-3. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1210.2022.4.255714
- Tabachnikov SI, Bilobryvka RI, Venger OP, Rakhman LV, Rokutov SV, Tkachenko OV, et al. Features of coping strategies in the population during quarantine in conditions of epidemic danger. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;75(1):281-8. doi: 10.36740/WLEk202201223
- Benau EM, Wiatrowski R, Timko CA. Difficulties in Emotion Regulation, Alexithymia, and Social Phobia Are Associated With Disordered Eating in Male and Female Undergraduate Athletes. *Front Psychol*. 2020;11:1646. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01646
- Herdı O, Berksun OE. Insight and psychotic experiences in patients with non-psychotic depression. *Turkish J Clinical Psychiatry*. 2021;24(3):307-14. doi: 10.5505/kpd.2021.67625
- Pliekhov VA. [Type-specific system of psychocorrection of affective pathology in patients with schizotypal disorder]. *Ukrains'kyi visnyk psykhonevrolohi*. 2023;31(1):88-91. Ukrainian. doi: 10.36927/2079-0325-V31-is1-2023-12
- Obeid S, Haddad C, Fares K, Malaeb D, Sacre H, Akel M, Salameh P, Hallit S. Correlates of emotional intelligence among Lebanese adults: the role of depression, anxiety, suicidal ideation, alcohol use disorder, alexithymia and work fatigue. *BMC Psychol*. 2021 Jan 28;9(1):18. doi: 10.1186/s40359-021-00525-6. PMID: 33509287; PMCID: PMC7844942.
- Likert RA. A technique for the measurement of attitudes. *Archives of psychology*. 1932;140(22):44-53.
- Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951;16(3):297-334. doi: 10.1007/BF02310555

11. Salnikova A. [Aleksytmia ta ludomaniia: poserednytska rol stresu – Alexithymia and ludomania: the mediating role of stress]. *Psychosomatic medicine and general practice*. 2021;6(4):e0604316. Ukrainian. doi: [10.26766/pmgp.v6i4.316](https://doi.org/10.26766/pmgp.v6i4.316)
12. Fares K, Haddad C, Malaeb D, et al. Social Anxiety and Its Correlates Among Lebanese Adults: Role of Self-Esteem, Depression, Alcohol Use Disorder, Alexithymia, and Work Fatigue. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2022;24(1). doi: [10.4088/PCC.20m02902](https://doi.org/10.4088/PCC.20m02902)
13. Iannatone S, Miscioscia M, Raffagnato A, Gatta M. The Role of Alexithymia in Social Withdrawal during Adolescence: A Case-Control Study. *Children (Basel)*. 2021 Feb 22;8(2):165. doi: [10.3390/children8020165](https://doi.org/10.3390/children8020165). PMID: 33671559; PMCID: PMC7926933.
14. Albantakis L, Brandi ML, Zillekens IC, Henco L, Weindel L, Thaler H, et al. Alexithymic and autistic traits: Relevance for comorbid depression and social phobia in adults with and without autism spectrum disorder. *Autism*. 2020;24(8):2046-56. doi: [10.1177/1362361320936024](https://doi.org/10.1177/1362361320936024)
15. de Ruijter NS, Schoonbrood AMG, van Twillert B, Hoff EI. Anosognosia in dementia: A review of current assessment instruments. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2020 Sep 30;12(1):e12079. doi: [10.1002/dad2.12079](https://doi.org/10.1002/dad2.12079)
16. Shevchenko NF, Doma IS, Chuhunov VV, Stoliarenko AM, Horodokin AD. [To the problem of systematization of self-identification distortion mechanisms against the background of social isolation in Ukraine]. *Journal of modern psychology*. 2023;(3):55-63. Ukrainian. doi: [10.26661/2310-4368/2023-3-7](https://doi.org/10.26661/2310-4368/2023-3-7)
17. Bastin C, Giacomelli F, Miévis F, Lemaire C, Guillaume B, Salmon E. Anosognosia in Mild Cognitive Impairment: Lack of Awareness of Memory Difficulties Characterizes Prodromal Alzheimer's Disease. *Front Psychiatry*. 2021;12:631518. doi: [10.3389/fpsy.2021.631518](https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.631518)
18. Bagby RM, Taylor GJ, Parker JD. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale: Convergent, discriminant, and concurrent validity. *J Psychosom Res*. 1994;38:33-40. doi: [10.1016/0022-3999\(94\)90006-X](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)90006-X)

Вплив глутамату натрію на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу у великих півкулях головного мозку щурів при поєднанні зміни циклу «світло – темрява» та системної запальної відповіді

О. А. Волкова¹*, А. В. С. Д. Е., О. Є. Акімов² В. С. Е., В. О. Костенко³ А. Е. Ф.

Полтавський державний медичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

гострий десинхронізм, синдром системної запальної відповіді, глутамат натрію, оксидативно-нітрозативний стрес, великі півкулі головного мозку, щури.

Keywords:

acute desynchronization, systemic inflammatory response syndrome, monosodium glutamate, oxidative-nitrosative stress, large cerebral hemispheres, rats.

Надійшла до редакції / Received: 20.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 24.04.2024

Схвалено до друку / Accepted: 13.05.2024

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

*E-mail: oksanaanatom@ukr.net

Нині зростає актуальність питання щодо наслідків порушення зміни нормального циклу «світло – темрява» та підтверджено зв'язок розвитку системної запальної відповіді (СЗВ) з порушеннями циркадіанного ритму. Активно вивчають дію глутамату натрію на організм людини.

Мета роботи – визначити вплив глутамату натрію на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в гомогенаті великих півкуль головного мозку щурів при поєднанні гострого десинхронізму (ГД), СЗВ і введення глутамату натрію.

Матеріали і методи. Дослідження здійснили на 72 білих щурах лінії Wistar (різних статей, маса тіла – 150–200 г), яких поділили на 5 груп: контрольна (n = 15), ГД (n = 13), СЗВ (n = 15), поєднання СЗВ і ГД (n = 14), поєднання СЗВ, ГД і глутамату (n = 15). Для моделювання ГД формували нормальний цикл «світло – темрява» (12 год – світло, 12 год – темрява) впродовж 3 тижнів, наступні 3 доби зміщували фази «світло – темрява» на 6 год назад. СЗВ відтворювали внутрішньоочеревинним введенням ліпополісахариду *Salmonella typhi* в перший тиждень 0,4 мг/кг тричі на тиждень, наступні сім тижнів – 1 раз на тиждень. Натрію глутамат вводили протягом 20 днів внутрішньошлунково у дозі 30 мг/кг, розчинений у 0,5 мл дистильованої води. У 10 % гомогенаті великих півкуль головного мозку визначали швидкість продукції супероксидного аніон-радикала (САР), вміст продуктів, які реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактив), їх приріст, активність каталази, супероксиддисмутази (СОД), орнітиндекарбоксилази (ОДК), концентрацію нітритів, пероксинітритів, загальну активність NO-синтази (НОС), її конститутивної (кНОС) та індукційної (іНОС) ізоформ.

Результати. У групі поєднання СЗВ, ГД і глутамату порівняно з контролем визначили збільшення швидкості базової продукції САР на 175,8 % (мікросомальним шляхом – на 20,0 %, мітохондріальним – на 51,2 %); концентрації ТБК-реактивів на 83,4 %, їх приросту – на 61,7 %; зниження активності СОД на 57,1 %, каталази – на 38,1 %; збільшення вмісту пероксинітритів на 116,7 %, активності ОДК – на 161,5 %, загальної активності НОС – на 25,6 % та іНОС – на 27,4 %; зменшення активності кНОС на 15,0 % і концентрації нітритів на 35,0 % у тканинах.

Висновки. Введення глутамату натрію при поєднанні ГД і СЗВ призводить до посилення оксидативно-нітрозативного стресу, пригнічення антиоксидантного захисту, спричиняє активацію загальної активності НОС та іНОС, пригнічує активність кНОС.

Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 2(61), С. 115-121

The influence of monosodium glutamate on the development of oxidative-nitrosative stress in the large cerebral hemispheres of rats under the combination of a change in the “light-dark” cycle and a systemic inflammatory response

O. A. Volkova, O. Ye. Akimov, V. O. Kostenko

Today, the issue of the consequences of disrupting the normal “light-dark” cycle is becoming increasingly important, and the link between the development of a systemic inflammatory response (SIR) and circadian rhythm disorders has been confirmed. The effect of monosodium glutamate on the human body is being actively studied.

The aim of the work was to find out the influence of monosodium glutamate on the development of oxidative-nitrosative stress in the homogenate of the large cerebral hemispheres of rats with a combination of acute desynchronization (AD), SIR and administration of monosodium glutamate.

Material and methods. The research was carried out on 72 white Wistar rats weighing 150–200 of different sexes, divided into 5 groups: control (n = 15), AD (n = 13), SIR (n = 15), a combination of SIR and AD (n = 14), a combination of SIR, AD, and glutamate (n = 15). To simulate AD, a normal “light-dark” cycle (12 hours of light, 12 hours of darkness) was formed for 3 weeks, and the next 3 days the “light-dark” phases were shifted back by 6 hours. SIR was reproduced by intraperitoneal injection of *Salmonella typhi* lipopolysaccharide in the first

week at a dose of 0.4 µg/kg 3 times per week, the following seven weeks – once a week. Sodium glutamate was administered intragastrically for 20 days at a dose 30 mg/kg, dissolved in 0.5 ml of distilled water. In a 10 % homogenate of the large cerebral hemispheres, we determined the rate of superoxide anion radical (SAR) production, the content of products that react with thiobarbituric acid (TBA-reactants), their increase, activity of catalase, superoxide dismutase (SOD), ornithine decarboxylase (ODC), concentration of nitrites, peroxynitrites, total activity of NO-synthase (NOS), its constitutive (cNOS) and inducible (iNOS) isoforms.

Results. In the group of SIR, AD and glutamate combination, compared to the control, the following was noted: an increase in the rate of basic production of SAR by 175.8 %, by the microsomal pathway by 20.0 %, by the mitochondrial pathway by 51.2 %, the concentration of TBA-reactants by 83.4 %, their increase – by 61.7 %, decrease in the activity of SOD by 57.1 %, catalase – by 38.1 %; an increase in peroxynitrite content by 116.7 %, ODC activity by 161.5 %, total NOS activity by 25.6 % and iNOS by 27.4 %, a decrease in cNOS activity by 15.0 % and nitrite concentration by 35.0 % in brain tissues.

Conclusions. Sodium glutamate administration in combination with AD and SIR leads to increased oxidative-nitrosative stress, inhibition of antioxidant protection; contributes to the activation of the general activity of NO-synthase and iNOS, suppresses the activity of cNOS.

Modern medical technology. 2024;16(2):115-121

Набуває актуальності проблема негативних наслідків порушення циркадіанних ритмів у результаті зміни світлового режиму. Використання комп'ютерів, засобів мобільного зв'язку, закордонні відрядження, позмінна робота спричиняють збільшення кількості осіб, які можуть працювати в нічний час. Це змінює стан системи часового контролю організму, що впливає на інтенсивність вроджених циклічних коливань різних біологічних процесів, організацію та пристосування організму до циклічних змін довкілля.

У результаті досліджень доведено, що порушення світлового режиму призводить до неузгодженості в роботі та перебудови біологічних ритмів, негативно впливаючи на органи й системи організму. Так, гострий десинхроноз зумовлює зміну ритмічної організації синтезу білка, метаболізму глюкози, холестерину, білірубину, сечовини та спричиняє зміни інтенсивності вуглеводно-ліпідного обміну [1,2]. Порушення світлового режиму негативно впливає на роботу печінки, нирок, біоритми синтезу та виділення глюкокортикостероїдів, катехоламінів, мелатоніну [3,4,5]. Циркадіанний годинник регулює функцію ендотелію, утворення тромбів, рівень артеріального тиску, частоту серцевих скорочень. Відомо, що розвиток епілепсії, біполярних розладів, хвороби Паркінсона, а також модулювання когнітивних функцій і процесів пізнання протягом дня пов'язані зі зміною циркадіанних ритмів [3,6]. Також підтверджено зв'язок розвитку системної запальної відповіді (СЗВ) з порушенням циркадіанного ритму: зміна тривалості сну порушує імунну відповідь на ліпополісахарид (ЛПС) [2,7,8].

Встановлено, що на ранніх стадіях СЗВ у патогенезі хронічних обструктивних захворювань легень, патологій пародонта, під час розвитку та прогресування когнітивних порушень, хвороб нервової системи важливу роль відіграє оксидативний стрес [9,10,11]. Ознаки нітрозативно-оксидативного стресу виявляють при аутизмі, нейродегенеративних захворюваннях, ішемічних станах головного мозку, що може призводити до осередкового порушення гематоенцефалічного бар'єра і спричинити прогресування захворювань головного мозку [12,13,14,15,16].

Результати вивчення впливу харчової добавки глутамату натрію на організм людини доводять, що його вживання призводить до порушень мікроциркуляції та застійних явищ

у легенях, розвитку гастритів, виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, ерозивно-виразкових уражень товстої кишки [17,18]. Встановлено, що глутаматні рецептори опосередковують збудження нейронних синапсів, завдяки чому здійснюють антидепресивну функцію, посилюють нейротрофічну дію на нейрони [19]. При надходженні глутамату в організм фізіологічним шляхом гематоенцефалічний бар'єр обмежує його транспорт із крові в мозок [20].

Нез'ясованими залишаються закономірності порушень метаболічних процесів у головному мозку ссавців за умов поєднання зміни тривалості циклів «світло – темрява», системної запальної відповіді та введення глутамату натрію.

Meta роботи

Визначити вплив глутамату натрію на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в гомогенаті великих півкуль головного мозку щурів при поєднанні десинхронозу, СЗВ і введення глутамату натрію.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 72 білих щурах лінії Wistar (різних статей, маса тіла – 150–200 г), яких поділили на 5 груп: контрольна (n = 15), гострого десинхронозу (ГД; n = 13), СЗВ (n = 15), СЗВ і ГД (n = 14), СЗВ, ГД і введення глутамату натрію (n = 15).

Усіх тварин до відтворення ГД, як і контрольних, постійно утримували за умов експериментального циклу «світло – темрява» (12 год – світло, 12 год – темрява). Світлова фаза цього циклу відповідала періоду з 08:00 до 20:00, другий період доби відповідав темновій фазі. Для стандартизації світлової фази використали світлодіодні лампи, що забезпечують загальний світловий потік 820 лм та освітленість 205 лк.

Першим днем експерименту вважали день, що передував першому введенню ЛПС. СЗВ відтворювали шляхом внутрішньоочеревинного введення ЛПС *Salmonella typhi* («Sigma-Aldrich, Inc.», США) в перший тиждень 0,4 мг на 1 кг маси щура тричі на тиждень, протягом наступних семи тижнів експерименту – 1 раз на тиждень. ГД моделювали шляхом

зміщення фаз «світло – темрява» на 6 год назад протягом останніх трьох діб. Глутамат натрію вводили щодня протягом 20 днів, починаючи з 37 дня експерименту, внутрішньошлунково у дозі 30 мг/кг, у формі розчину в 0,5 мл дистильованої води кімнатної температури [17]. Загальна тривалість дослідження становила 56 днів, на 57 день щурів виводили з експерименту.

Тварини перебували у стандартних умовах на збалансованому раціоні віварію Полтавського державного медичного університету. Під час дослідження керувалися принципами біомедичної етики. Дослідження затверджені Комісією з питань біомедичної етики Полтавського державного медичного університету № 197 від 23.09.2021 року. Тварин декапітували під тіопенталовою анестезією.

Для біохімічних досліджень використали 10 % гомогенат великих півкуль головного мозку щурів. Тканини гомогенізували у 10 мМ трис-НСІ буфері, рН 7,4 (1 г тканин мозку на 9 мл середовища) протягом 30–40 с, відфільтрували та центрифугували протягом 10 хв.

Утворення супероксидного аніон-радикала (САР) оцінювали під час тесту з нітросинім тетразолієм, використовуючи спектрофотометр Ulab з індукторами: нікотинамідаденідинуклеотидом відновленим (НАДН) для оцінювання продукції САР мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом і нікотинамідаденідинуклеотидфосфатом відновленим (НАДФН) для оцінювання мікросомальним електронно-транспортним ланцюгом [21].

Концентрацію продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активних продуктів, ТБК-реактивів), досліджували тіобарбітуровим методом. Він ґрунтується на здатності тіобарбітурової кислоти утворювати стійкий забарвлений комплекс із проміжними продуктами перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Активність антиоксидантної системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних продуктів за час 1,5-годинної інкубації в залізоаскорбатному буферному розчині [21]. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали методом порівняння швидкостей автоокиснення адреналіну без гомогенату та за його наявності, активність каталази – методом визначення забарвлених продуктів, утворених при реакції перексиду водню з молібдатом амонію [21].

Концентрацію нітритів оцінювали шляхом визначення діазосполук, що утворилися під час реакції з сульфаніловою кислотою, а потім проводили реакцію з *α*-нафтиламином (реактив Грісса–Ілосвая) [21]. В основі методики визначення концентрації пероксинітритів лужних і лужно-земельних у гомогенаті – їхня здатність відновлювати атомарний йод із йодиду калію [21].

Сумарну активність NO-синтази (НОС) визначали за різницею концентрації нітрит-іонів до та після інкубації гомогенату тканин у середовищі, що містить L-аргінін і НАДФН. Для оцінювання активності конститутивних ізоформ ферменту (кНОС) додавали 1 % розчин аміногуанідину гідрохлориду. Активність індукційної ізоформи (іНОС) визначали за різницею активностей загальної та кНОС [21]. Активність орнітиндекарбоксілази (ОДК) оцінювали методом Chinard у модифікації Храмова, який ґрунтується на зміні забарвлення розчину, що пропорційний концентрації орнітину в дослідженому субстраті під час нінгідринової реакції при рН = 1,0 [21].

Статистично результати опрацювали, застосувавши ANOVA за Kruskal–Wallis з наступним попарним порівнянням за методом Mann–Whitney U-test. Для уникнення феномену можливих порівнянь застосовували поправку за Bonferroni. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати

Результати свідчать про зростання швидкості продукції САР у тканинах головного мозку в усіх групах тварин порівняно з контрольною групою. Так, ГД підвищив швидкість базової продукції САР на 75,8 %, при цьому НАДФН-індукована продукція зросла на 20,2 %, НАДН-індукована – на 28,0 % порівняно з контрольною групою (табл. 1). При СЗВ швидкість базової продукції САР збільшилася на 129,3 %, НАДФН-індукованої – на 43,3 %, НАДН-індукованої – на 40,4 % порівняно з контрольною групою. За умов поєднання СЗВ і ГД швидкість базової продукції зросла на 148,3 %, НАДФН-індукованої – на 26,8 %, НАДН-індукованої – на 31,0 % порівняно з контролем. При поєднанні СЗВ, ГД і введення глутамату визначили збільшення швидкості базової продукції САР порівняно з контрольною групою на 175,8 %, мікросомальним шляхом – на 20,0 %, мітохондріальним – на 51,2 % (табл. 1).

Результати, що отримали, показують: СЗВ більшою мірою, ніж порушення нормальної тривалості циклів «світло – темрява», спричиняла утворення САР. Так, швидкість базової продукції збільшилася на 30,4 %, НАДФН-індукованої – на 19,3 %, НАДН-індукованої – на 9,8 %. Поєднання СЗВ і ГД на 8,3 % більше активувало швидкість базової продукції САР порівняно з СЗВ та на 41,2 % порівняно з ГД. При цьому в мікросомах продукція САР зменшилася на 11,5 % порівняно з СЗВ та на 5,5 % збільшилася порівняно з ГД; у мітохондріях зменшилася на 6,8 % порівняно з СЗВ та зросла на 2,4 % порівняно з ГД. Додаткове введення глутамату натрію значно прискорило процеси утворення САР: швидкість базової продукції на 11,1 % більша, ніж при поєднанні СЗВ і ГД. Визначили її збільшення на 20,3 % і 56,9 % порівняно з СЗВ і ГД відповідно. Втім, глутамат натрію ще більше гальмував цей процес у мікросомах (на 5,4 % нижче, ніж за умов поєднання СЗВ і ГД, на 16,3 % менше, ніж при СЗВ, без значущої різниці з ГД), але суттєво посилював його в мітохондріях клітин (зростання на 15,4 %, 7,0% та 18,2 % відповідно за умов поєднання СЗВ і ГД, при СЗВ та при ГД).

ГД знижував активність СОД на 53,3 %, каталази – на 14,3 % порівняно з контролем. При СЗВ зростала активність СОД на 21,8 %, зменшувалася активність каталази на 3,0 % щодо контрольної групи. За умов поєднання СЗВ і ГД активність СОД і каталази зменшувалася на 41,6 % і 11,0 % відповідно порівняно з контролем. При поєднанні СЗВ, ГД і введення глутамату натрію визначили найбільше зниження активності антиоксидантних ферментів щодо контрольної групи: СОД – на 57,1 %, каталази – на 38,1 % (табл. 1).

Натомість при СЗВ спостерігали активацію СОД на 160 %, каталази – на 13,2 % порівняно з ГД. Відтворення ГД за умов СЗВ погіршувало роботу ферментної системи: активність СОД на 25 %, а каталази на 4 % більша, ніж за умов ГД; на 52,0 % та 8,2 % відповідно нижча, ніж при СЗВ.

Таблиця 1. Прооксидантний та антиоксидантний баланс у тканинах головного мозку щурів за умов ГД, СЗВ, при їх поєднанні та введенні глутамату натрію (M ± SE)

Показники, одиниці вимірювання	Групи				
	Контроль, n = 15	ГД, n = 13	СЗВ, n = 15	ГД + СЗВ, n = 14	ГД + СЗВ + Глутамат, n = 15
Швидкість базової продукції супероксиду, нмоль/с на г	0,58 ± 0,01	1,02 ± 0,01 ¹	1,33 ± 0,01 ^{1,2}	1,44 ± 0,01 ^{1,2,3}	1,60 ± 0,01 ^{1,2,3,4}
Швидкість НАДФН-індукованої продукції супероксиду, нмоль/с на г	12,04 ± 0,04	14,47 ± 0,04 ¹	17,26 ± 0,05 ^{1,2}	15,27 ± 0,07 ^{1,2,3}	14,45 ± 0,28 ^{1,3,4}
Швидкість НАДН-індукованої продукції супероксиду, нмоль/с на г	7,27 ± 0,04	9,30 ± 0,05 ¹	10,21 ± 0,05 ^{1,2}	9,52 ± 0,04 ^{1,2,3}	10,99 ± 0,37 ^{1,2,3,4}
Концентрація ТБК, мкмоль/л	25,75 ± 0,16	35,23 ± 0,18 ¹	38,86 ± 0,13 ^{1,2}	42,52 ± 0,17 ^{1,2,3}	47,23 ± 0,17 ^{1,2,3,4}
Приріст ТБК, мкмоль/л	23,96 ± 0,29	31,19 ± 0,21 ¹	33,94 ± 0,20 ^{1,2}	41,02 ± 0,20 ^{1,2,3}	38,75 ± 0,33 ^{1,2,3,4}
Активність СОД, у. о.	14,78 ± 0,46	6,90 ± 0,43 ¹	18,00 ± 0,41 ^{1,2}	8,63 ± 0,68 ^{1,2,3}	6,33 ± 0,27 ^{1,3,4}
Активність каталази, мккат/г	0,477 ± 0,003	0,409 ± 0,001 ¹	0,463 ± 0,001 ^{1,2}	0,425 ± 0,001 ^{1,2,3}	0,295 ± 0,005 ^{1,2,3,4}

¹: p < 0,05 порівняно з контролем; ²: p < 0,05 порівняно з ГД; ³: p < 0,05 порівняно з СЗВ; ⁴: p < 0,05 порівняно з поєднанням ГД і СЗВ.

Таблиця 2. Показники активності NO-синтази, вмісту активних форм азоту та ОДК у тканинах головного мозку щурів за умов ГД, СЗВ, при їх поєднанні та введенні глутамату натрію (M ± SE)

Показники, одиниці вимірювання	Групи				
	Контроль, n = 15	ГД, n = 13	СЗВ, n = 15	ГД + СЗВ, n = 14	ГД + СЗВ + Глутамат, n = 15
Загальна активність NO-синтази, мкмоль/хв на г білка	1,64 ± 0,06	0,67 ± 0,02 ¹	0,87 ± 0,02 ^{1,2}	0,56 ± 0,02 ^{1,2,3}	2,06 ± 0,04 ^{1,2,3,4}
Активність індукційної NO-синтази, мкмоль/хв на г білка	1,57 ± 0,06	0,61 ± 0,02 ¹	0,80 ± 0,02 ^{1,2}	0,50 ± 0,02 ^{1,2,3}	2,00 ± 0,04 ^{1,2,3,4}
Активність конститутивної NO-синтази, мкмоль/хв на г білка	0,0681 ± 0,0006	0,0620 ± 0,0004 ¹	0,0656 ± 0,0002 ^{1,2}	0,0654 ± 0,0003 ^{1,2}	0,0579 ± 0,0003 ^{1,2,3,4}
Концентрація нітритів, нмоль/г	4,86 ± 0,11	6,02 ± 0,14 ¹	5,29 ± 0,12 ^{1,2}	3,63 ± 0,08 ^{1,2,3}	3,16 ± 0,19 ^{1,2,3}
Концентрація пероксинітритів, мкмоль/г	1,50 ± 0,01	2,54 ± 0,01 ¹	2,79 ± 0,02 ^{1,2}	2,59 ± 0,01 ^{1,2,3}	3,25 ± 0,02 ^{1,2,3,4}
Активність ОДК, нмоль/хв на г	36,43 ± 0,98	46,08 ± 1,01 ¹	53,63 ± 0,97 ^{1,2}	84,52 ± 1,43 ^{1,2,3}	95,26 ± 3,30 ^{1,2,3,4}

¹: p < 0,05 при порівнянні з контролем; ²: p < 0,05 при порівнянні з ГД; ³: p < 0,05 при порівнянні з СЗВ; ⁴: p < 0,05 при порівнянні з поєднанням ГД та СЗВ.

Введення глутамату натрію за умов поєднання СЗВ і ГД ще більше пригнічувало активність антиоксидантної системи в тканинах головного мозку щурів: активність СОД і каталази знижені на 8,3 % і 27,6 % відповідно порівняно з ГД, на 64,8 % та 36,3 % – порівняно з СЗВ, на 26,7 % і 30,6 % – порівняно з поєднанням СЗВ і ГД.

При ГД вміст ТБК-реактивних у тканинах великих півкуль головного мозку зріс на 36,8 %, їх приріст – на 30,2 %; за умов СЗВ – на 51,0 % та 41,6 % відповідно порівняно з контролем. За умов поєднання СЗВ і ГД концентрація ТБК-активних продуктів збільшилася на 65,1 %, їх приріст – на 71,2 % щодо контрольної групи. При поєднанні СЗВ, ГД і введення глутамату визначили збільшення вмісту ТБК-реактивних у тканинах головного мозку на 83,4 %, їх приріст – на 61,7 % порівняно з контролем (табл. 1).

СЗВ, порівняно з ГД, на 8,8 % посилювала приріст ТБК-реактивних. Поєднання СЗВ та порушення світлового циклу

збільшило їх приріст на 31,5 % та 20,9 % щодо ГД та СЗВ відповідно. Додавання глутамату натрію порівняно з ГД та з СЗВ посилювало приріст ТБК-активних сполук на 24,2 % та 14,2 % відповідно, але знижувало його на 5,5 % порівняно з їх поєднанням. За умов СЗВ вміст ТБК-реактивних збільшився на 10,3 % порівняно з ГД, за умов поєднання ГД і СЗВ – на 20,7 % порівняно з порушенням світлового циклу і на 9,4 % – порівняно з СЗВ. Глутамат натрію за умов поєднання ГД і СЗВ сприяв збільшенню ТБК-активних продуктів на 34 %, ніж при ГД, на 21,5 % порівняно з СЗВ, на 11,1 % порівняно з їх поєднанням (табл. 1).

Результати дослідження активності НОС у великих півкулях головного мозку щурів показали: при модельованому ГД загальна активність НОС знизилася порівняно з контрольною групою на 59,1 %, активність іНОС – на 61,1 %, активність кНОС – на 9,0 %. СЗВ зменшила загальну активність НОС на 47,0 %, іНОС – на 49,0 %, кНОС – на 3,7 % порівняно з

контролем. За умов поєднання СЗВ і ГД загальна активність НОС знизилася на 65,8 %, іНОС – на 68,2 % і кНОС – на 4,0 % щодо контрольної групи. При поєднанні СЗВ, ГД і введення глутамату натрію визначили посилення загальної активності НОС на 25,6 %, іНОС – на 27,4 %, але зниження активності кНОС на 15,0 % порівняно з контролем (табл. 2).

Відповідно до даних, що одержали, порушення нормальної тривалості циклу «світло – темрява» більшою мірою, ніж СЗВ, знижувало активність НОС: загальну – на 29,9 %, іНОС – 31,1 %, кНОС – на 5,8 %. Поєднання СЗВ і ГД ще істотніше зменшувало загальну активність НОС – на 16,4 % порівняно з ГД, на 35,6 % порівняно з СЗВ; іНОС – на 18,0 % і 37,5 % відповідно. При цьому на 5,5 % зростала активність кНОС порівняно з ГД і без суттєвої різниці порівняно з СЗВ. При додатковому введенні глутамату натрію спостерігали значне зростання загальної активності НОС та іНОС: на 207,5 % і 227,9 % відповідно порівняно з ГД; на 137,8 % і 150 % щодо СЗВ; на 267 % і 300 % порівняно з їх поєднанням. Але глутамат натрію ще істотніше знижував активність кНОС: на 6,6 % щодо ГД, на 11,7 % порівняно з СЗВ, на 11,5 % щодо поєднання СЗВ і ГД (табл. 2).

Під час дослідження у великих півкулях головного мозку щурів визначили збільшення концентрації нітритів на 23,8 % при ГД та на 8,8 % при СЗВ порівняно з контрольною групою. За умов поєднання СЗВ і ГД концентрація нітритів знизилася на 25,3 %, при поєднанні СЗВ, ГД і введення глутамату натрію вміст нітритів зменшився на 35,0 % порівняно з контролем. Встановили, що при порушенні нормальної тривалості циклу «світло – темрява» концентрація нітритів у тканинах головного мозку на 12,1 % більша, ніж при СЗВ. Поєднання СЗВ і порушення нормального світлового режиму зменшувало їхній вміст на 39,7 % порівняно з ГД і на 31,4 % щодо СЗВ. При додатковому введенні глутамату натрію виявили істотніше зменшення концентрації нітритів у тканинах: на 47,5 % порівняно з ГД, на 40,3 % щодо СЗВ, на 13,0 % порівняно з їх поєднанням (табл. 2).

Концентрація пероксинітритів у гомогенаті головного мозку тварин збільшилася в усіх дослідних групах щурів порівняно з контролем: при ГД – на 69,3 %; за умов СЗВ – на 86,0 %; за умов поєднання СЗВ і ГД – на 72,7 %; при поєднанні СЗВ, ГД і введення глутамату натрію – на 116,7 %. Порівнявши дані дослідних груп, встановили: за умов СЗВ вміст пероксинітритів у тканинах на 9,8 % більший, ніж при порушенні нормальної тривалості циклу «світло – темрява». Поєднання СЗВ і розладів світлового режиму спричинило зменшення їхнього вмісту на 2 % порівняно з ГД, на 7,2 % – щодо СЗВ. Додаткове введення глутамату натрію призвело до збільшення концентрації пероксинітритів у тканинах головного мозку тварин на 28 % порівняно з ГД, на 16,5 % порівняно з СЗВ, на 25,0 % порівняно з їх поєднанням (табл. 2).

Активність ОДК теж зростала в усіх експериментальних групах: при ГД – на 26,5 %; СЗВ – на 47,2 %; при поєднанні СЗВ і ГД – 132,0 %; СЗВ, ГД і введення глутамату натрію – на 161,5 % порівняно з контролем. За умов СЗВ активність ОДК збільшилася на 16,4 % порівняно з показником при порушенні світлового режиму. Поєднання СЗВ і зміни тривалості циклу «світло – темрява» спричинило посилення її активності на 83,6 % порівняно з ГД, на 57,6 % щодо СЗВ. При додатко-

вому введенні глутамату натрію активність ОДК ще більше зростала: на 106,7 % щодо ГД, на 77,6 % порівняно з СЗВ та на 12,7 % щодо показника при їх поєднанні (табл. 2).

Обговорення

Результати експериментів щодо зростання швидкості продукції САР і посилення процесів ПОЛ при СЗВ, десинхронозі схожі з висновками досліджень інших науковців. Так, при запальних пошкодженнях слизових оболонок ротової порожнини визначили збільшення продукції САР, зниження активності антиоксидантних ферментів [10]. Відомо, що підвищений рівень АФК при системному запаленні може стимулювати захисні механізми організму внаслідок активації сигнального шляху NF-κB (англ. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) та ядерного фактора Nrf2 (англ. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2), які індуюють транскрипцію генів антиоксидантів [22,23]. Це спостерігали під час нашого дослідження. Ознаки порушення оксидативного стресу виявляють при аутизмі, нейродегенеративних захворюваннях, когнітивних порушеннях [3,11]. Підтверджено участь транскрипційних факторів, зокрема NF-κB, у регуляції активності хронічного запального процесу [8,16]. Про розвиток ПОЛ у тканинах головного мозку щурів, за нашими даними, свідчить підвищення концентрації ТБК-активних продуктів. Збільшення приросту ТБК-реактантів вказує на антиоксидантну недостатність і нездатність тканин гальмувати ПОЛ [3]. Додавання глутамату натрію за умов СЗВ і порушення нормальної тривалості циклу «світло – темрява» спричиняє інтенсивний розвиток оксидативного стресу та погіршення антиоксидантного захисту.

Згідно з даними, що отримали, порушення нормального циклу «світло – темрява» істотніше, ніж СЗВ, зменшує роботу НОС та її ізоформ у тканинах головного мозку щурів. При поєднанні СЗВ і ГД спостерігають синергічну дію обох патогенних факторів і ще суттєвіше зниження загальної активності НОС та іНОС.

Відомо, що оксид азоту, продукція якого каталізується НОС, має і регуляторну, і пошкоджувальну дію на організм. При запаленні активується іНОС, тому зниження її активності свідчить про відсутність активного запального процесу в тканинах. Конститутивна НОС експресується в ендотеліальних клітинах кровоносних судин, у нейронах головного мозку та має важливе значення у вазодилатації, регуляції артеріального тиску, синаптичній передачі імпульсів. Зниження активності кНОС може загрожувати розвитком ішемії та гіпоксії в тканинах головного мозку щурів [14,15,24,25].

Під час нашого дослідження встановили виражене збільшення вмісту нітритів у тканинах головного мозку щурів при ГД, дещо менше – при СЗВ. Пояснюємо це тим, що в результаті суттєвого зниження активності НОС і, як наслідок, зменшення продукції оксиду азоту в організмі відбувається перерозподіл і переміщення нітритів з кишківника до тканин головного мозку, де вони використовуються як джерело оксиду азоту для запобігання дисфункції судин та ішемії головного мозку [26]. Поєднання ГД і СЗВ супроводжується зниженням активності НОС і вмісту нітритів у тканинах головного мозку.

ку. Оскільки одночасна дія двох патогенних чинників має сильніший оксидативний вплив на орган, імовірно, можливе використання нітратів не тільки для підтримання судинного гомеостазу, але й для утворення пероксинітриду, а це може ще більше посилити дефіцит оксиду азоту у головному мозку.

Крім того, виявили посилення активності ОДК в усіх групах тварин, але найбільше – при одночасному впливі СЗВ, порушення нормального циклу «світло – темрява» та введення глутамату натрію. Відомо, що ОДК є ферментом аргіназного шляху перетворення L-аргініну, що каталізує лімітуючу стадію біосинтезу поліамінів – декарбоксілювання L-орнітину, проміжної сполуки циклу сечовини, з утворенням путресцину [27,28]. Вочевидь, у головному мозку при стресових ситуаціях, якими є ГД, СЗВ та їх поєднання, переважає аргіназний шлях метаболізму L-аргініну.

Цікаві результати отримали при введенні глутамату натрію за умов поєднання СЗВ і ГД: на тлі істотнішого зниження вмісту нітритів спостерігали суттєве підвищення порівняно з контрольною групою загальної активності НОС та іНОС, а активність кНОС зменшилася. Це свідчить про посилення ендотеліальної дисфункції. При цьому накопичуються пероксинітриди, що є маркерами нітрозативного стресу, та зростає активність ОДК. У нашому дослідженні найбільшу концентрацію пероксинітриду в тканинах головного мозку щурів визначили при введенні глутамату натрію за умов поєднання СЗВ і ГД.

Раніше повідомляли про можливість посилення активності іНОС у нервових клітинах-попередниках за допомогою полі-L-орнітину – проміжного продукту аргіназного шляху метаболізму L-аргініну [11,28,29]. Експресія іНОС свідчить про активацію нейрозалпалення, а знижена активність кНОС – про посилення ендотеліальної дисфункції в тканинах головного мозку.

Глутамат у високих дозах (4 г/кг) може збільшувати активність іНОС, спричиняти оксидативний стрес і розвиток запалення у нервовій тканині [29]. Відомо, що зменшення експресії НОС у синергічній дії з деякими іншими умовами, як-от гіпоксія, може мати пошкоджувальний ефект і призводити до загибелі клітин [13]. Встановлено також важливу роль високих концентрацій оксиду азоту в патогенезі нейродегенеративних захворювань центральної нервової системи, пов'язаних із нейротоксичним впливом глутамату, що є збуджувальним нейротрансмітером. Глутамат і його структурні аналоги можуть зв'язуватися з глутаматними рецепторами і виявляти нейротоксичну дію [27]. Показано, що глутамат натрію може порушувати функції гіпоталамуса та гіпофіза [20]. Крім того, у результаті збільшення екзогенного глутамату в організмі зростає синтез аргініну та активується NO-синтазний шлях його метаболізму. У результаті посилення активності аргіназного шляху метаболізму L-аргініну можливе надмірне утворення поліамінів, що можуть збільшувати проникність гематоенцефалічного бар'єра [30].

Під час дослідження, яке здійснили, використано меншу дозу глутамату натрію (30 мг/кг), тому збільшення активності іНОС у групі поєднання СЗВ, ГД і глутамату не можна визначити як спричинене тільки глутаматом. Імовірно, його вплив на тлі поєднання СЗВ і ГД створює передумови для підвищення чутливості тканин головного мозку до глутамату.

Висновки

1. Поєднана дія порушення циклу «світло – темрява» й системної запальної відповіді посилює продукцію активних форм кисню і процеси пероксидного окиснення ліпідів, знижує антиоксидантний захист у тканинах головного мозку тварин. За цих умов знижується активність NO-синтази, але збільшується активність аргіназного шляху метаболізму L-аргініну в тканинах головного мозку тварин.

2. Введення глутамату натрію за умов поєднаної дії гострого десинхронізму та системної запальної відповіді призводить до посилення оксидативного ушкодження тканин головного мозку. Це супроводжується істотнішим пригніченням антиоксидантного захисту та збільшенням продукції активних форм кисню.

3. Введення глутамату натрію за умов поєднаної дії системної запальної відповіді та гострого десинхронізму спричиняє активацію загальної та індукційної активності НОС, але пригнічує активність кНОС у великих півкулях головного мозку щурів. При цьому в тканинах головного мозку щурів визначили накопичення пероксинітридів і розвиток нітрозативного стресу.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні механізмів метаболізму аргініну за умов поєднання порушення циклу «світло – темрява» та системної запальної відповіді в головному мозку тварин. Перспективним напрямом подальших наукових пошуків також є розробка препаратів, що можуть впливати на активність транскрипційних факторів та які можна застосувати як лікарські й профілактичні засоби для корекції змін у головному мозку, що спричинені порушенням фізіологічного режиму «світло – темрява».

Відомості про авторів:

Волкова О. А., аспірантка каф. патофізіології, Полтавський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1191-1534

Акімов О. Є., д-р філософії за спеціальністю 222 «Медицина», доцент закладу вищої освіти, Полтавський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4958-3695

Костенко В. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патофізіології, Полтавський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3965-1826

Information about the authors:

Volkova O. A., PhD student of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Ukraine.

Akimov O. Ye., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Ukraine.

Kostenko V. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Ukraine.

References

1. Batotsyrenova EG, Bakulev SE, Nevzorova TG, Ivanov MB, Kashuro VA, Zolotoverkheja EA, et al. Changes in the Biorhythms of Biochemical Parameters in Animals with Modeled Acute Desynchronization. *Bull Exp Biol Med.* 2020;170(2):191-5. doi: 10.1007/s10517-020-05030-1
2. Kaidashev IP. [The role of the molecular clock of circadian rhythms in the pathogenesis of the metabolic syndrome]. *Endokrinologiya.* 2020;25(2):158-70. Ukrainian. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-2.158
3. Jones GH, Vecera CM, Pinjari OF, Machado-Vieira R. Inflammatory signaling mechanisms in bipolar disorder. *J Biomed Sci.* 2021 Jun 11;28(1):45. doi: 10.1186/s12929-021-00742-6

4. Manocchio F, Soliz-Rueda JR, Ribas-Latre A, Bravo FI, Arola-Arnal A, Suarez M, et al. Grape Seed Proanthocyanidins Modulate the Hepatic Molecular Clock via MicroRNAs. *Mol Nutr Food Res*. 2022;66(23):e2200443. doi: [10.1002/mnfr.202200443](https://doi.org/10.1002/mnfr.202200443)
5. Frenkel YD, Zyuzin VO, Chernov VS, Kostenko VO. [Effect of epigallocatechin-3-gallate and quercetin on the production of reactive oxygen and nitrogen species in liver of rats exposed to round-the-clock light and kept on carbohydrate-lipid diet]. *Fiziol Zh*. 2022;68(1):20-7. Ukrainian. doi: [10.15407/fz68.01.020](https://doi.org/10.15407/fz68.01.020)
6. Tarianyk KA, Lytvynenko NV, Shkodina AD, Kaidashev IP. The role of circadian regulation of ghrelin levels in Parkinson's disease (literature review). *Wiad Lek*. 2021;74(7):1750-3. doi: [10.36740/wlek202107132](https://doi.org/10.36740/wlek202107132)
7. Li X, Peng H, Wu J, Xu Y. Brain Natriuretic Peptide-Regulated Expression of Inflammatory Cytokines in Lipopolysaccharide (LPS)-Activated Macrophages via NF- κ B and Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) Pathways. *Med Sci Monit*. 2018;24:3119-26. doi: [10.12659/MSM.905580](https://doi.org/10.12659/MSM.905580)
8. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, Kostenko H, Kostenko V, Romantseva T, et al. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon*. 2023;9(5):e15551. doi: [10.1016/j.heliyon.2023.e15551](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15551)
9. Wu CY, Cilic A, Pak O, Dartsch RC, Wilhelm J, Wujak M, et al. CEACAM6 as a Novel Therapeutic Target to Boost HO-1-mediated Antioxidant Defense in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(12):1576-90. doi: [10.1164/rccm.202208-1603OC](https://doi.org/10.1164/rccm.202208-1603OC)
10. Yelins'ka AM, Akimov OYe, Kostenko VO. Role of AP-1 transcriptional factor development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukr Biochem J*. 2019;91(1):80-5. doi: [10.15407/ubj91.01.080](https://doi.org/10.15407/ubj91.01.080)
11. Tewari D, Sah AN, Bawari S, Nabavi SF, Dehpour AR, Shirooie S, et al. Role of Nitric Oxide in Neurodegeneration: Function, Regulation, and Inhibition. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(2):114-26. doi: [10.2174/1570159X18666200429001549](https://doi.org/10.2174/1570159X18666200429001549)
12. Mehta R, Bhandari R, Kuhad A. Effects of catechin on a rodent model of autism spectrum disorder: implications for the role of nitric oxide in neuroinflammatory pathway. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(11):3249-71. doi: [10.1007/s00213-021-05941-5](https://doi.org/10.1007/s00213-021-05941-5)
13. Mehta R, Bhandari R, Kuhad A. Exploring nordihydroguarectic acid (NDGA) as a plausible neurotherapeutic in the experimental paradigm of autism spectrum disorders targeting nitric oxide pathway. *Metab Brain Dis*. 2021;36(7):1833-57. doi: [10.1007/s11011-021-00811-7](https://doi.org/10.1007/s11011-021-00811-7)
14. Underly RG, Shih AY. Rapid, Nitric Oxide Synthesis-Dependent Activation of MMP-9 at Pericyte Somata During Capillary Ischemia in vivo. *Front Physiol*. 2021;11:619230. doi: [10.3389/fphys.2020.619230](https://doi.org/10.3389/fphys.2020.619230)
15. Yang N, Yang X, Fang Y, Huang Y, Shi W, Li W, et al. Nitric oxide promotes cerebral ischemia/reperfusion injury through upregulating hypoxia-inducible factor1- α -associated inflammation and apoptosis in rats. *Neurosci Lett*. 2023;795:137034. doi: [10.1016/j.neulet.2022.137034](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.137034)
16. Shah A, Varma M, Bhandari R. Exploring sulforaphane as neurotherapeutic: targeting Nrf2-Keap & NF-Kb pathway crosstalk in ASD. *Metab Brain Dis*. 2024;39(3):373-85. doi: [10.1007/s11011-023-01224-4](https://doi.org/10.1007/s11011-023-01224-4)
17. Yeroshenko GA, Donets IM, Shevchenko KV, Grigorenko AS, Kinash OV, Lisachenko OD. [Effect of sodium glutamate on the respiratory system in rats]. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2021;3(161):31-4. doi: [10.29254/2077-4214-2021-3-161-31-34](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-31-34)
18. Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Maksymenko NT, Vatsenko AV, et al. The features of the normal ultrastructure of the rat duodenum and under the combined effect of the food additives complex. *Wiad Lek*. 2022;75(6):1466-70. doi: [10.36740/WLek202206107](https://doi.org/10.36740/WLek202206107)
19. Onalapo AY, Onalapo OJ. Dietary glutamate and the brain: In the footprints of a Jekyll and Hyde molecule. *Neurotoxicology*. 2020;80:93-104. doi: [10.1016/j.neuro.2020.07.001](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.07.001)
20. Fernstrom JD. Monosodium Glutamate in the Diet Does Not Raise Brain Glutamate Concentrations or Disrupt Brain Functions. *Ann Nutr Metab*. 2018;73 Suppl 5:43-52. doi: [10.1159/000494782](https://doi.org/10.1159/000494782)
21. Akimov OO, Kostenko VO. [Oxidative – nitrosative stress and its research methods]. *Lviv: Magnolia*; 2021. 152 p. Ukrainian.
22. Kitaoka Y, Tamura Y, Takahashi K, Takeda K, Takemasa T, Hatta H. Effects of Nrf2 deficiency on mitochondrial oxidative stress in aged skeletal muscle. *Physiol Rep*. 2019;7(3):e13998. doi: [10.14814/phy2.13998](https://doi.org/10.14814/phy2.13998)
23. El Assar M, Álvarez-Bustos A, Sosa P, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Effect of Physical Activity/Exercise on Oxidative Stress and Inflammation in Muscle and Vascular Aging. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8713. doi: [10.3390/ijms23158713](https://doi.org/10.3390/ijms23158713)
24. Yang Y, Li Y, Wang J, Hong L, Qiao S, Wang C, An J. Cholinergic receptors play a role in the cardioprotective effects of anesthetic preconditioning: Roles of nitric oxide and the CaMKK β /AMPK pathway. *Exp Ther Med*. 2021;21(2):137. doi: [10.3892/etm.2020.9569](https://doi.org/10.3892/etm.2020.9569)
25. Khalaf D, Krüger M, Wehland M, Infanger M, Grimm D. The Effects of Oral L-Arginine and L-Citrulline Supplementation on Blood Pressure. *Nutrients*. 2019;11(7):1679. doi: [10.3390/nu11071679](https://doi.org/10.3390/nu11071679)
26. Romanenko YH, Hryhorenko LV, Komskyi MP, Sribnyk PL, Sinkovska OO. Nitric oxide formation in the metabolism of nitrates in the oral cavity. *Zaporozhye medical journal*. 2019;21(5):685-90. doi: [10.14739/2310-1210.2019.5.179472](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179472)
27. Maksymchuk NO, Konovchuk VM. [Arginine metabolism: prospects for clinical use (literature review)]. *Buk Med Herald*. 2017;21(1):205-10. Ukrainian. doi: [10.24061/2413-0737.XX1.1.81.2017.44](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX1.1.81.2017.44)
28. Datsko VA, Oleshchuk OM, Datsko TV, Holovata TK. [Morphological confirmation of mechanisms of projective action of L-ornithine L-aspartate in liver cirrhosis]. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;(2):54-61. Ukrainian. doi: [10.11603/1811-2471.2021.v.i2.12203](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i2.12203)
29. Albrakati A. Monosodium glutamate induces cortical oxidative, apoptotic, and inflammatory challenges in rats: the potential neuroprotective role of apigenin. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023;30(9):24143-53. doi: [10.1007/s11356-022-23954-1](https://doi.org/10.1007/s11356-022-23954-1)
30. Zhang L, Lee HK, Pruess TH, White HS, Bulaj G. Synthesis and applications of polyamine amino acid residues: improving the bioactivity of an analgesic neuropeptide, neurotensin. *J Med Chem*. 2009;52(6):1514-7. doi: [10.1021/jm801481y](https://doi.org/10.1021/jm801481y)

The role of adipose tissue cell elements in the regulation of the nitroxidergic system and possible ways of pharmacological modulation

I. F. Bielenichev¹*, S. O. Maslennikov^{1,2}, N. V. Dobrelia^{2,3}, O. S. Khromov^{2,3},
M. L. Holovakha^{1,3}, V. P. Ryzhenko^{1,3}, O. O. Brek^{3,3}

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, ²State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, ³Kharkiv National Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Keywords:

vasoconstriction, pulmonary artery, type 2 diabetes mellitus, nitrosative stress, eNOS, iNOS, thiotriazoline, angiotensin, combination of thiotriazoline and L-arginine (1:4), endothelial protection.

Ключові слова:

гіпоксична вазоконстрикція, внутрішньолевогена артерія, цукровий діабет 2 типу, нітрозативний стрес, eNOS, iNOS, тіотріазолін, ангіолін, комбінація тіотріазоліну та L-аргініну (1:4), ендотеліопротекція.

Надійшла до редакції / Received: 13.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 29.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 10.04.2024

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

*E-mail: i.belenichev1914@gmail.com

Endothelial dysfunction is characterized by a decrease in the bioavailability of the vasodilator – nitric oxide (NO), and an increase in the level of vasoconstrictor substances. This imbalance leads to vasoconstriction, leukocyte attachment and inflammatory reactions in the vascular wall, atherosclerosis and thrombosis.

The aim: to evaluate the role of adipose tissue elements in the regulation of parameters of the nitroxidergic system under hypoxia conditions.

Materials and methods. The studies were carried out on 30 adult white male Wistar rats. All animals were randomly assigned and divided into groups: a control group (15 rats), type 2 diabetes mellitus (T2DM) was induced in the animals of the second group (15 rats). Isolated fragments of the popliteal arteries (PA) and intrapulmonary artery (IPA) were cleared of perivascular adipose tissue (PVAT-) or left uncleaned (PVAT+) and cut into rings. The simulation of acute hypoxia with further study of medical agents were performed.

Results. The PA and IPA with PVAT responded to acute hypoxia with vasoconstriction – an increase in the amplitude of contraction in the first and second phases, and after removing PVAT, they responded with a decrease in the maximum amplitude of contraction by 3.4 times in the 1st phase and an increase in amplitude by 1.8 times in the 2nd phase. Perfusion with Angiotensin reduced 2nd phase of HV of the PA and IPA. Adding a combination of Thiotriazoline and L-arginine (1:4) to a solution for perfusion of fragments of arteries of animals with T2DM, causes a significant increase in constrictor reactions in both the 1st and 2nd phases of HV, regardless of presence of perivascular adipose tissue.

Conclusions. The presence of PVAT affects the HV of arteries, both in normal and in T2DM. The possibilities of ways of pharmacological modulation of the nitroxidergic system depending on the state of PVAT were determined.

Modern medical technology. 2024;16(2):122-131

Роль клітинних елементів жирової тканини в регуляції нітросидергічної системи та можливі шляхи фармакологічної модуляції

І. Ф. Беленічев, С. О. Масленніков, Н. В. Добреля, О. С. Хромов,
М. Л. Головаха, В. П. Риженко, О. О. Брек

Ендотеліальна дисфункція характеризується зниженням біодоступності вазодилатора оксиду азоту (NO) і підвищенням рівня вазоконстрикторних речовин. Цей дисбаланс призводить до звуження судин, адгезії лейкоцитів, запальних реакцій у судинній стінці, атеросклерозу та тромбозу.

Мета роботи – оцінити роль елементів жирової тканини в регуляції параметрів нітросидергічної системи в умовах гіпоксії.

Матеріали і методи. Дослідження здійснили на 30 дорослих білих щурах-самцях лінії Вістар. Усіх тварин випадково поділили на групи: у першу (контрольну) включили 15 щурів; тваринам другої групи (n = 15) індукували цукровий діабет 2 типу (ЦД2). Ізольовані фрагменти підколінних артерій (ПА) і внутрішньолевогенової артерії (ВЛА) очищали від периваскулярної жирової тканини (ПВЖТ-) або залишали неочищеними (ПВЖТ+) і нарізали на кільця. Моделювали гостру гіпоксію, вивчали ефекти лікарських засобів.

Результати. ПА та ВЛА із ПВЖТ+ на гостру гіпоксію реагували вазоконстрикцією – збільшенням амплітуди скорочення в першій і другій фазі, а після видалення ПВЖТ – зниженням максимальної амплітуди скорочення в 3,4 рази в першій фазі, збільшенням амплітуди в 1,8 рази в другій фазі. Перфузія тіотріазоліном майже не впливала на гіпоксичну вазоконстрикцію ПА та ВЛА в ПВАТ+ і знижувала амплітуду в другій фазі гіпоксичної вазоконстрикції в ПВАТ- у контрольних тварин. Перфузія ангіоліном знижувала другу фазу гіпоксичної вазоконстрикції ПА та ВЛА, особливо у ПВЖТ+. Додавання комбінації тіотріазоліну та L-аргініну (1:4) до розчину для перфузії фрагментів артерій тварин із ЦД2 спричиняє достовірне посилення

констрикторних реакцій і в першій, і в другій фазах гіпоксичної вазоконстрикції незалежно від наявності периваскулярної жирової тканини.

Висновки. Наявність периваскулярної жирової тканини впливає на гіпоксичну вазоконстрикцію артерій у нормі та при цукровому діабеті 2 типу. Визначені можливі шляхи фармакологічної модуляції нітросидергічної системи залежно від стану периваскулярної жирової тканини.

Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 2(61). С. 122-131

Few evidence suggests that COVID-19 infection can act as a causative agent or as a trigger for the development of reactive arthritis even in patients who did not have antibodies of rheumatological disorders that is why the treating physician or rheumatologist should have a high index of suspicion while treating any post infectious COVID-19 patient with arthralgia. The exact mechanism through which SARS-CoV-2 might cause arthritis is not fully understood, and mechanistic data are still lacking. The most common hypothesis is the existence of molecular mimicry between SARS-CoV-2 viral epitopes and the synovial membrane causing local inflammation, but other theories have proposed a role for the presence of circulating immune complexes or localization of the virus directly in joint tissue [1]. Molecular mimicry triggers humoral and cellular autoreactivity in the host [2]. Primary SARS-CoV-2 infection induces systemic inflammation that can affect the musculoskeletal system allowing direct viral infection [1].

Coronavirus infection is associated with a pronounced inflammatory process, including the so-called "cytokine storm", which can lead to cell membranes and cellular organelles damage by reactive oxygen species (ROS), free radicals and peroxidation products [3,4,5]. Such pathobiochemical processes ultimately lead to dysfunction of cells and their death by apoptosis and even necrosis. In addition, endothelial dysfunction (ED) develops against the background of SARS-CoV-2 infection [4]. Endothelial cells produce and release several mediators, including vasodilators such as nitric oxide (NO) and prostacyclin, vasoconstrictors such as endothelin-1 and prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}), and substances involved in coagulation, fibrinolysis, and inflammatory and immunological reactions, such as ROS and growth factors that promote cell growth. Various structural and functional disorders of the endothelium, for example, changes in the ability to produce and release these substances, or disruption of the endothelium barrier function can lead to ED development [5,6]. It is known that post-COVID complications associated with arthropathy are known to be more severe in patients with diabetes mellitus that may be associated with a more intensive development of ED against the background of microcirculatory disorders.

ED is characterized by a decrease in the bioavailability of the vasodilator – NO, and an increase in the level of vasoconstrictor substances (ROS, thromboxanes, lipoperoxides, prostaglandins F_{2α}). This imbalance leads to vasoconstriction, leukocyte attachment, inflammatory reactions in the vascular wall, atherosclerosis and thrombosis [6,7,8]. It is known that the formation of ED in type 2 diabetes mellitus (T2DM) occurs against the background of a decrease in the bioavailability of NO. Other factors that may contribute to ED in T2DM include decreased production of other dilating factors, increased production of vasoconstrictors (ROS, lipid peroxidation products of fatty acids and phospholipids, cytotoxic metabolites of NO), and decreased sensitivity of vascular

smooth muscle to vasodilators [6,7,9]. Oxidative stress not only leads to a decrease in the bioavailability of nitric oxide (NO) (due to its conversion to peroxyxynitrite), but also contributes to a decrease in the level of reduced thiols (glutathione, cysteine, etc.), which act as a carrier and protector of nitrogen monoxide [6,7].

Advanced glycation end products in T2DM increase oxidative stress and reduce the endothelial response to the action of vasodilators. Hyperglycemia also contributes to an imbalance between vasodilators and vasoconstrictors as it increases endothelin-1 secretion in vitro and decreases NO production in the aorta of diabetic rats and human coronary microvessels. IL-1β and IL-6, pro-inflammatory signaling molecules, also play an important role in the indirect mechanisms of ED formation, enhancing free radical processes and reducing endothelial nitric oxide synthase isoenzyme (eNOS) expression [6,7,10].

It is known that the progression of T2DM has differentially affects endothelial function and vascular contractility in many vessels, including the intrapulmonary artery, the microvasculature of the joints, the popliteal artery, the artery of the ligament of the femoral head, etc. The formation of ED in the popliteal artery and intrapulmonary artery is associated with oxidative stress, inflammation, disorders in nitrooxydergic system and lipid metabolism [6,9,11,12]. Impaired oxygenation and trophism due to dysfunction of the microvasculature leads to the development of aseptic inflammation aggravated by proinflammatory mediators, that manifests with a clear clinical picture of arthropathy. Understanding the mechanisms of popliteal and intrapulmonary arteries ED in T2DM can lead to significant advances in both preventive and therapeutic purposes in the treatment of diabetic patients with joint diseases, as well as the treatment of post-COVID arthropathy and pulmonary diseases in patients with T2DM.

The above is a theoretical basis for the use of Thiotriazoline in the complex therapy of SARS-CoV-2, which has established immunomodulatory, anti-inflammatory, antioxidant, anti-ischemic, cardio- and endothelial-protective, antiaggregant and hepatoprotective activities. The effectiveness of Thiotriazoline for the above types of activity has been proven both at the preclinical and clinical stages of research and is confirmed by more than 20 years of history of its use in health care systems of different countries [14]. Our studies showed that the administration of Thiotriazoline led to an objective improvement in general clinical indicators in patients with post-COVID syndrome – complaints of palpitations disappeared, blood pressure was stabilized (without additional correction with antihypertensive drugs, unlike patients who received only basic therapy), weakness and fatigue were decreased, and blood oxygen saturation increased to 98–99 % in 93.4 % of patients treated with Thiotriazoline.

However, there is currently no data on the endothelioprotective effect of Thiotriazoline in T2DM [14]. We have obtained data

on the endothelioprotective effect of the combination of L-arginine and Thiotriazoline (4:1) and the new original drug – Angiolin, a structural analogue of Thiotriazoline ((S)-2,6-diaminohexanoic acid 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate). All these facts are very attractive from the point of view of the prospects for further research of adipose tissue cellular elements influence on the development of vascular ED of the knee joint and the possibility of its drug correction in patients with T2DM [14].

Aim

The purpose of the study was to evaluate the role of adipose tissue elements in the regulation of parameters of the nitroxidergic system under hypoxia conditions.

Materials and methods

Laboratory animals used in experiments. The studies were carried out on 30 adult white male Wistar rats weighing 190 ± 15 g, which were kept on a standard vivarium diet consisting of dry briquetted feed (vivarium of the Institute of Pharmacology and Toxicology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine). All manipulations with animals were carried out in accordance with the Law of Ukraine No. 3447-IV “On the Protection of Animals from Cruelty” and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental Research and Other Scientific Purposes. All animals were randomly assigned and divided into two groups: a control group (15 rats), T2DM was induced in the animals of the second group (high-fat diet + streptozotocin, 15 rats). The experimental research protocols and their results were approved by the decision of the Bioethics Commission of the Zaporizhzhia State Medical University (protocol No. 33 of March 2, 2021).

Modeling diabetes mellitus. The development of T2DM was induced by keeping rats on a high-fat diet (6 % vegetable fats, 10 % animal fats) for 21 days and a single intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) at a dose of 40 mg/kg [15]. STZ was dissolved in citrate buffer, pH = 4.5. Rats of the first and second groups were intraperitoneally injected with citrate buffer used for STZ dilution. Animals were accepted into the experiment 11 days after STZ administration. The experimental study was carried out 3 months after the formation of the diabetes mellitus model.

Determination of blood glucose in rat. The concentration of glucose in the blood plasma was measured immediately before the start of the experiments and according to the experimental protocols using a Bionime glucose meter (BIONIME Rightest GM 300, Switzerland).

Glucose tolerance test. An oral glucose tolerance test was performed in rats of all groups on the 32nd day of the experiment using the standard protocol [15]. Before the test, the rats were fasted for 6 hours. Glucose solution at a rate of 2 g/kg of animal weight was administered per os using a probe. Blood was collected from the tail vein on an empty stomach and 30, 60, 90 and 120 min after glucose administration.

Insulin resistance test. An insulin resistance test was performed in rats of all groups on the 31st day of the experiment using the standard protocol [13,15]. Before the test, the rats

were fasted for 6 hours. Blood was taken from the tail vein before insulin injection and 30, 60, 90 and 120 minutes after it. Insulin was injected intraperitoneally at a dose of 0.175 IU/kg.

Animal euthanasia. Euthanasia of animals was carried out by overdose of anesthesia (chloralose and urethane in a ratio of 1:10, 800 mg per 100 g of body weight; i. v.). The capsule of the knee joint with paraarticular soft tissues and lungs with intrapulmonary artery were removed from the animals.

Registration and calculation of contractile activity of selected arteries. Samples of isolated rat tissues were stored in a cooled Krebs solution of the following composition (mmol): 132 NaCl, 4.7 KCl, 1.4 NaH_2PO_4 , 1.0 MgCl_2 , 1.8 CaCl_2 , 25 NaHCO_3 , 6.5 glucose, pH 7.4 maintained with a gas mixture of 5 % CO_2 / 95 % air. Isolated fragments of the popliteal arteries (PA) and intrapulmonary artery (IPA) were cleared of perivascular adipose and connective tissue (PVAT-) or left uncleaned (PVAT+) and cut into rings (up to 1 mm). The rings were placed in a flow chamber (2–4 ml) with Krebs solution (36 °C) and stretched on metal hooks with a preload of up to 0.5 g (5 mN). The contractile activity of arterial rings was recorded in isometric mode using strain gauges (FTK-0.1, Ukraine), a LabTrax 4-CDA adapter (WPI, USA) and DataTrax 2 (WPI, USA). The studies were carried out on fragments of vessels after stabilization of their contractile activity for 40–60 minutes, and the maximum response under the influence of 60 mmol KCl in Krebs solution was taken as 100 % in subsequent calculations of the contraction amplitude (% KCl). The reactions of the studied arteries rings were carried out according to the next experimental protocols: measured of the amplitude of the rings contraction under the influence of phenylephrine (PE, 10^{-6} mol) and the level of endothelium-dependent relaxation of PE-contracted rings (% PE) under the influence of acetylcholine (ACh, 10^{-6} mol); measured the amplitude of the phase hypoxic reaction of the vessels rings, previously contracted by phenylephrine (% PE), under conditions of reducing the oxygen concentration in Krebs solution by blowing a gas mixture of CO_2 – 5 % and N_2 – 95 % for 50–60 minutes. The studies have been carried out on the vessel fragments after stabilization of their contractile activity for 40–60 minutes, and the maximum response under the influence of phenylephrine (PE, 3×10^{-6} mol/l) in Krebs solution was taken as 100 % in subsequent calculations of the contraction amplitude (% PE). The responses of the studied artery rings were documented according to the following experimental protocols: amplitudes of contraction of the rings under influence of phenylephrine and levels of endothelium-dependent relaxation of the rings contracted by phenylephrine under influence of acetylcholine (ACh, 10^{-6} mol/l) were measured; as well as amplitudes of the phasic hypoxic reaction of the vessel rings, previously narrowed with phenylephrine (% PE) were measured under conditions of decreased oxygen concentration in Krebs solution owing to blowing a gas mixture of 5 % CO_2 and 95 % N_2 for 50–60 minutes. As known, hypoxic vasoconstriction of isolated vessels has biphasic nature and consists of an initial transitory constrictor response – the first phase, followed by a slow long-term constriction – the second phase.

The transitory (1st) phase is observed in studies on isolated arteries of the pulmonary circulation (including deendothelial vessels) and can be characterized as acute because it develops in a few seconds after hypoxia onset and lasts 2 to 6 minutes,

according to the different data. The long-term (2nd) phase of hypoxic pulmonary vasoconstriction begins in a few minutes after hypoxia onset and can last for several hours or even days in chronic hypoxia. It is believed that the second phase is physiologically more important compared to the transient phase and is responsible for maintaining blood flow changes in response to decrease in oxygen partial pressure throughout the entire period of hypoxia [16,17,18].

Simulating acute hypoxia. The prepared artery (both PA and IPA) rings were sequentially kept in an oxygenated Krebs solution (bubbling with a gas mixture of O₂ – 95 % and CO₂ – 5 %) in the presence of PE (3×10^{-6} mol/l), and then washed for 50–60 min with a Krebs solution with a low oxygen content (bubbling with a gas mixture of CO₂ – 5 % and N₂ – 95 %).

Method of the studied pharmacological agents' administration. The vessels fragments with preserved and removed PVAT were stored in a cooled Krebs solution with the addition of Thiotriazoline (TTZ, 10^{-5} mol/l), Thiotriazoline with L-arginine (1:4, TTZ + Arg, 10^{-5} mol/l per Thiotriazoline) or Angiolin (ANG, 10^{-5} mol/l). Subsequently (in the chamber), perfusion of the rings obtained from the arteries was carried out with Krebs solution containing the indicated substances. Substances of Thiotriazoline, L-arginine and Angiolin, obtained at the State Scientific Institution "Institute for Single Crystals" of National Academy of Sciences of Ukraine (Kharkiv) with the participation of Research and Production Association "Pharmatron" (Zaporizhzhia) were used in the work.

At RPA "Pharmatron", the feasibility of combining Thiotriazoline and L-arginine was theoretically substantiated, their physicochemical, chemical and pharmacological compatibility were determined, quantum chemical calculations were carried out, and the optimal ratios of the active components in the drug combination were established experimentally on animals under the conditions of the corresponding model pathology, leading to potentiation of the pharmacological effect and ED₅₀ and LD₅₀ were also experimentally determined. The fine chemical structure of Angiolin has been established using modern physicochemical methods (IR, NMR spectroscopy, mass spectrometry, X-ray diffraction analysis, gas-liquid chromatography, high-performance liquid chromatography); quantum chemical calculations were carried out; chemical and physicochemical properties have been established; Factory production regulations have been developed, as well as quality control methods (QCM) in accordance with modern requirements.

A full range of preclinical studies was carried out for Angiolin as an endothelial-, cardio- and neuroprotective drug, in accordance with the requirements of the Center for Drug Evaluation and Research of the Ministry of Health of Ukraine. Dosage forms for parenteral use and tablets have been developed for Angiolin. Angiolin passed phase 1 of clinical trials with permission from the Center for Drug Evaluation and Research of the Ministry of Health of Ukraine.

Histochemical methods. Both IPA and PA rings were fixed in Carnoy's fluid and then, according to the standard procedure, poured into Paraplastome-X100 blocks, from which serial frontal 14-micron histological sections were prepared. To determine nitrotyrosine, histological sections were isolated from paraplast

and rehydrated, washed three times for 5 minutes with 0.05 M phosphate buffer (pH = 7.4) and incubated for 30 minutes with 2N hydrochloric acid (T = 37 °C). The sections were incubated for 30 minutes (T = 37 °C) in a blocking solution consisting of 0.3 % Triton X-100, 5 % BSA (bovine serum albumin) without fatty acids in 0.05 M phosphate buffer (pH = 7.2). Then, washing was carried out twice with 0.05 M phosphate buffer (pH = 7.2) for 5 minutes each one. Sections were incubated overnight in a humidified chamber at 4 °C with antibodies against 3-nitrotyrosine (Mouse monoclonal [HM.11] to Nitrotyrosine (ab7048)) diluted to a concentration of 1:100 in blocking solution. Then they were washed twice with 0.05 M phosphate buffer (pH = 7.2) for 5 minutes each. Secondary antibodies to the rabbit IgG fragment conjugated to fluorescent dye (FITC) (FITC Anti-Nitrotyrosine antibody (ab27647)) were diluted to a concentration of 1:200 in blocking solution and incubated with tissues for 1 hour. Sections were treated with blocking solution and then washed with 0.05 M phosphate buffer (pH = 7.2) with 0.3 % Triton X-100. For 3-nitrotyrosine, negative controls were prepared by adding 0.5 M dithionite in 0.1 N NaOH. Positive controls were prepared by adding 0.1 M sodium nitrite mixed at a 1:1 concentration with 0.1 N HCl.

After a final 4-fold wash with 0.05 M phosphate buffer (pH = 7.2), the sections were placed in a mixture of glycerol-phosphate buffer (9:1). The immunofluorescence reaction was studied on an AxioImager-M2 microscope (Carl Zeiss, Germany), equipped with an AxioCam-HRM camera (Carl Zeiss, Germany), using a 38HE high-emissivity filter (lex = 470/40 nm, lem = 525/50 nm) (Carl Zeiss, Germany). Quantitative analysis of the immunofluorescence reaction was carried out using the AxioVision-4.8.2 digital image analysis system (Carl Zeiss, Germany): the relative content of nitrotyrosine in the structure was determined, mUif/mm².

Real time polymerase chain reaction. The method of Polymerase Chain Reaction with reverse transcription in Real Time (qRT-PCR) was used to assess the state of expression of inducible nitric oxide synthase isoenzyme (iNOS) matrix ribonucleic acid (mRNA) and eNOS mRNA. The molecular genetic research included several stages. Isolation of total RNA from rat blood was carried out using the TrizolIRNAPrep100 kit, which contains the following reagents: Trizol reagent and Extra Gene E. RNA is isolated according to the recruitment protocol. For reverse transcription (DNA synthesis), the "Reagent kit for reverse transcription (RT-1)" was used. The preparation and performance of the reaction were carried out following the kit protocol. Amplification CFX96 TM Real-Time PCR Detection Systems and a set of reagents for performing qRT-PCR in the presence of SYBRGreenR-402 were used to determine the expression level of the studied genes. The final reaction of the mixture for amplification included SYBRGreen dye, SynTaq DNA polymerase with antibodies inhibiting the enzyme activity, 0.2 µl of forward and reverse specific primers, dNTP-deoxynucleoside triphosphates, 1 µl of a template (cDNA). The reaction mixture was brought to a total volume of 25 µl by adding deionized H₂O. Specific primer pairs (5'–3') for the analysis of the studied and reference genes were selected using the PrimerBlast software (www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast). Amplification took place under the following con-

Table 1. The effect of Thiothiazoline (TTZ, 10⁻⁵ mol/l) on the contraction phases of hypoxic vasoconstriction of purified (PVAT-) and unpurified (PVAT+) arteries of rats

Study group	n	Hypoxic vasoconstriction phase (amplitude, % PE)	
		Phase 1	Phase 2
Control (PVAT+)	11	72.4 ± 5.1	29.3 ± 0.8
Control (PVAT+) + TTZ	6	50.4 ± 4.2	33.0 ± 3.0
		p < 0.05	p > 0.05
Control (PVAT-)	6	21.4 ± 2.5	52.8 ± 4.4
Control (PVAT-) + TTZ	6	17.6 ± 5.2	7.4 ± 0.9
		p > 0.05	p < 0.001
T2DM (PVAT+)	21	50.4 ± 4.3	1.1 ± 0.1
T2DM (PVAT+) + TTZ	6	56.6 ± 5.3	32.6 ± 4.2
		p > 0.05	p < 0.001
T2DM (PVAT-)	11	6.8 ± 0.6	60.2 ± 5.9
T2DM (PVAT-) + TTZ	5	43.0 ± 4.2	23.6 ± 2.7
		p < 0.001	p < 0.01

Table 2. The effect of Angiotensin (ANG, 10⁻⁵ mol/l) on the contraction phases of hypoxic vasoconstriction of purified (PVAT-) and unpurified (PVAT+) arteries of rats

Study group	n	Hypoxic vasoconstriction phase (amplitude, % PE)	
		Phase 1	Phase 2
Control (PVAT+)	11	72.4 ± 5.1	29.3 ± 0.8
Control (PVAT+) + ANG	6	51.8 ± 3.6	6.1 ± 5.1
		p < 0.05	p < 0.001
Control (PVAT-)	6	21.4 ± 2.5	52.8 ± 4.4
Control (PVAT-) + ANG	6	58.5 ± 6.7	19.0 ± 3.9
		p < 0.001	p < 0.001
T2DM (PVAT+)	21	50.4 ± 4.3	1.1 ± 0.1
T2DM (PVAT+) + ANG	6	38.8 ± 5.4	16.2 ± 3.0
		p > 0.05	p < 0.001
T2DM (PVAT-)	11	6.8 ± 0.6	60.2 ± 5.9
T2DM (PVAT-) + ANG	5	22.1 ± 3.9	38.9 ± 6.2
		p < 0.001	p < 0.001

ditions: initiated denaturation at 95 °C – 10 min; then 50 cycles: denaturation -95 °C, 15 sec., primer annealing – 58–63 °C, 30 sec., elongation 72 °C, 30 sec.

The registration of the fluorescence intensity took place automatically at the end of the elongation stage of each cycle along the SybrGreen channel. The actin beta (Actb) gene was used as a reference gene to determine the relative value of the change in the expression level of the studied genes. The expression levels

of the target genes were quantified relative to the expression of the housekeeping gene using the comparative Ct (2^{-ΔΔCt}) method. The Ct values were converted to relative expression values using a formula that compares the target gene's Ct value to the housekeeping gene's Ct value. The relative expression values were then converted to Log2 values using the formula Log2 (relative expression).

Expression level calculation. After the Cq values are measured, different methods can be used to determine the expression level of the target gene in the test sample relative to the calibrator sample.

Analysis and statistical processing of received data.

The research results were processed using the statistical package of the licensed program Statistica 13.0 TIBCO Software Inc. (StatSoft Inc., No. JPZ8041382130ARCN10-J), as well as SPSS16.0, Microsoft Excel 2010. The actual material was processed by methods of variation statistics. A test for normality of the Shapiro-Wilk distribution was performed. To make it easier to understand, in any case, the data are presented as the mean ± mean accuracy (M ± m), in the nonparametric case – the median, first and third quartiles (Med, Q25 and Q75). To compare dependent samples, the Wilcoxon test was used. Multiple comparisons were made using the Kruskal–Wallis ANOVA test. Differences were considered statistically significant if the p value was less than 0.05.

Results

As studies have shown, the popliteal artery and intrapulmonary artery with PVAT (control PVAT+) responded to acute hypoxia with vasoconstriction – an increase in the amplitude of contraction in the first and second phases. When PVAT was removed, both arteries (control PVAT-) responded to acute hypoxia with a decrease in the maximum amplitude of contraction by 3.4 times in the 1st phase and an increase in amplitude by 1.8 times in the 2nd phase of hypoxic vasoconstriction (HV). Addition of Thiothiazoline (TTZ) to a perfusion solution containing segments of the PA and IPA with preserved perivascular adipose tissue (PVAT+) in rats of the control group had a moderate effect on vascular contractility in response to acute hypoxia: the amplitude of contraction in the 1st phase decreased slightly, remaining unchanged in the 2nd phase of HV (Table 1).

Addition of TTZ to the perfusate containing the studied arteries without PVAT (PVAT-), the contraction amplitude in the 1st phase of the HV remained unchanged, and the amplitude of the 2nd phase decreased by 7 times (p < 0.001). T2DM leads to a significant suppression of both the first and second phases of hypoxic vasoconstriction. The popliteal artery and intrapulmonary artery obtained from animals with experimental type 2 diabetes, in the presence of PVAT, responded to hypoxia with a decrease in vasoconstriction (a decrease in amplitude by 1.5 times in the 1st and 26.7 times in the 2nd contraction phase), which indicates a violation of the mechanisms of vascular tone regulation. The addition of TTZ to a perfusion solution containing PVAT+ vessels from rats with T2DM did not affect the amplitude of the 1st phase of vasoconstriction in response to acute hypoxia compared to the control (PVAT+ without T2DM) but increased the amplitude by

32 times in the 2nd phase compared to T2DM (PVAT+), bringing it to the values of the control group PVAT+.

Removal of PVAT from the PA and the IPA in T2DM further suppresses the maximum amplitude of arterial contraction in response to hypoxia in the 1st phase (10.7 times compared to the control PVAT+ and 3.14 times compared to the control PVAT- and 1.4 times compared to T2DM PVAT+), but at the same time there is an increase in the contraction amplitude in the 2nd phase of HV (54.7 times compared to T2DM PVAT+ and 2 times compared to control PVAT+). The addition of TTZ to the perfusate containing the study vessels from rats with T2DM (PVAT-) led to a significant increase of contraction in phase 1 response to hypoxia in 6.3 times compared to the T2DM(PVAT-) group and in 2 times compared to control group (PVAT-), but at the same time reduced the amplitude of HV in phase 2 (by 2.5 and 2.3 times, respectively) compared with these groups, bringing it to the level of control values (PVAT+).

The addition of Angiotensin to a perfusion solution containing a segment of both the popliteal artery and the intrapulmonary artery with PVAT+ did not have a significant effect on the amplitude of HV in the 1st phase and some of its suppression in the 2nd phase (Table 2). In the vascular preparations of the control group with PVAT-, the addition of Angiotensin to the perfusion solution promotes an increase in the 1st phase of HV, increasing the contractile response by 2.7 times ($p < 0.001$), but significantly inhibits the 2nd phase of hypoxic vasoconstriction 52.8 ± 4.4 to -19.0 ± 3.9 % ($p < 0.001$).

The addition of ANG to the perfusion solution containing arterial segments of PVAT- obtained from animals with T2DM led to an increase in amplitude by 14.7 times in the 2nd phase of HV compared with the indicators of T2DM PVAT+ ($p < 0.001$) and bringing it closer to similar to the values of the control group (PVAT+). The addition of ANG to the perfusate with PVAT+ vessels from rats with T2DM did not have a significant effect on the amplitude of the 1st phase of HV. This indicator was lower than that in the PVAT+ control group. In case of PVAT- in arterial segments of rats with T2DM, the contraction in the 1st phase of HV when ANG was added to the perfusion solution increased by 3.25 times ($p < 0.001$) compared with the T2DM group PVAT- and was at the level of control values (PVAT-), and the contraction in the 2nd phase decreased by 1.5 times ($p < 0.001$) compared with the values of the T2DM group (PVAT-), but at the same time reached the control values (PVAT+).

The addition of a combination of Thiourea and L-arginine (TTZ/Arg) to the perfusion solution containing vessels led to a significant increase in the constrictor response, regardless of the presence or absence of PVAT (Table 3).

In the segments of the studied arteries of rats in the control group (PVAT+), it was revealed that the contraction amplitude of the 1st phase of hypoxic vasoconstriction doubled, and the amplitude of the 2nd phase increased more than 4 times. After removal of perivascular adipose tissue from the PA and IPA segments of rats in the control group, it was found that the contraction amplitude of the 1st phase of hypoxic vasoconstriction increased almost 12 times, and the amplitude of the 2nd phase constriction increased by 3 times. This direction of reactions was also observed when conducting experiments on vascular segments of rats with experimental T2DM, although the magnitude

Table 3. The effect of Thiourea and L-arginine (1:4) (TTZ/Arg, 10^{-5} mol/l in terms of TTZ)) on the contraction phases of hypoxic vasoconstriction of purified (PVAT-) and unpurified (PVAT+) arteries of rats

Study group	n	Hypoxic vasoconstriction phase (amplitude, % PE)	
		Phase 1	Phase 2
Control (PVAT+)	11	72.4 ± 5.1	29.3 ± 0.8
Control (PVAT+) + TTZ/Arg	6	150.9 ± 13.0	125.7 ± 8.7
		$p < 0.001$	$p < 0.001$
Control (PVAT-)	6	21.4 ± 2.5	52.8 ± 4.4
Control (PVAT-) + TTZ/Arg	6	256.5 ± 15.1	169.7 ± 11.3
		$p < 0.001$	$p < 0.001$
T2DM (PVAT+)	21	50.4 ± 4.3	1.1 ± 0.1
T2DM (PVAT+) + TTZ/Arg	5	95.6 ± 11.2	61.1 ± 13.8
		$p < 0.001$	$p < 0.001$
T2DM (PVAT-)	11	6.8 ± 0.6	60.2 ± 5.9
T2DM (PVAT-) + TTZ/Arg	5	94.0 ± 14.0	88.9 ± 11.6
		$p < 0.001$	$p < 0.05$

Table 4. Nitrotyrosine content in samples of lung and paraarterial tissues of experimental animals

Study group	Indicator of the relative content of nitrotyrosine in the structure, mUif/mm ²
Control (PVAT+)	12.9 ± 0.75
Control (PVAT-)	13.8 ± 0.55
T2DM (PVAT+)	32.7 ± 1.5
T2DM (PVAT-)	41.8 ± 1.7
Control (PVAT+) + TTZ	12.8 ± 0.82
Control (PVAT-) + TTZ	12.8 ± 1.22
T2DM (PVAT+) + TTZ	28.7 ± 1.2
T2DM (PVAT-) + TTZ	$30.0 \pm 2.12^*$
Control (PVAT+) + ANG	12.0 ± 0.6
Control (PVAT-) + ANG	11.7 ± 0.7
T2DM (PVAT+) + ANG	$26.2 \pm 1.2^*$
T2DM (PVAT-) + ANG	$28.8 \pm 1.4^*$
Control (PVAT+) + TTZ/ARG	12.8 ± 0.7
Control (PVAT-) + TTZ/ARG	12.8 ± 0.3
T2DM (PVAT+) + TTZ/ARG	30.0 ± 1.00
T2DM (PVAT-) + TTZ/ARG	$30.0 \pm 1.20^*$

*: $p < 0.05$ relative to the corresponding T2DM group.

of the changes in the reactions were somewhat smaller. Thus, the contraction amplitude in the 1st phase of HV in the presence of perivascular adipose tissue (PVAT+) increased by 1.9 times ($p < 0.001$), and in the absence of perivascular adipose tissue (PVAT-) by 13.8 times ($p < 0.001$) and these indicators were not statistically different in magnitude from the phasic reaction of rats in the control group (PVAT+ control) (72.4 ± 5.1). An increase in the magnitude of constriction was also observed in the 2nd phase of HV both in the presence of PVAT and without it.

Immunohistochemical studies revealed that the content of a marker of nitrosative stress – nitrotyrosine in the studied samples of lung tissue and PA animals is within the physiological norm (Table 4), regardless of the presence or absence of PVAT. Modeling of T2DM leads to an increase in nitrotyrosine content in tissue samples with PVAT by 153 %, in tissues without PVAT – by 203 %.

The introduction of the studied drugs into the perfusate with vessel's samples from control animals did not lead to a significant change in nitrotyrosine values.

The introduction of TTZ into the perfusate with vascular samples led to a decrease in nitrotyrosine values compared with the corresponding diabetes groups in PVAT+ by 12.2 %, and in PVAT- by 28.2 %. When Angiotensin II was added to the perfusate, the concentration of nitrotyrosine decreased in PVAT+ by 19.8 % and in PVAT- by 31.1 %. The combination of Thiothiazoline with L-arginine reduced the concentration of nitrotyrosine in the PVAT+ group by 8.2 % and in the PVAT- group by 28.2 % (Table 5).

PCR in samples of the PA and IPA with PVAT+ in rats with T2DM revealed an increase in the expression of iNOS mRNA by 5 times and a decrease in the expression of eNOS mRNA by 28 times. Removal of PVAT from the vessels in rats with T2DM led to more pronounced changes in the expression of NOS isoforms – the expression of iNOS mRNA increased in this group by 7.25 times, and the expression of eNOS mRNA decreased by 37 times.

The administration of TTZ into the perfusate did not affect the expression of NOS in control animals, regardless of the presence of PVAT. The administration of TTZ into the perfusate led to an increase in the expression of eNOS mRNA by 54.3 % in rats with T2DM and PVAT+ and by 104 % in the group PVAT-. TTZ decreased iNOS mRNA expression by 33 % in the vessels of rats with T2DM, regardless of the presence of PVAT. Angiotensin II slightly increased the expression of eNOS mRNA in the control group with PVAT+ (1.3 times), without affecting this indicator in the control group PVAT-, and had no effect on iNOS expression in the control groups. Angiotensin II increased the expression of eNOS mRNA in rats with T2DM by 8 times, regardless of the presence of PVAT. Angiotensin II reduced the expression of iNOS mRNA in the vessels of T2DM rats with PVAT+ by 76 % and in the T2DM PVAT- group by 71 % (Table 6).

The combination of TTZ/Arg had a slight effect on the expression of eNOS mRNA in rats of the control group (1.2–1.3 times), regardless of the presence of PVAT, without affecting the expression of iNOS mRNA. The addition of this combination to the perfusate with PVAT led to an increase in the expression of eNOS mRNA by 51 times, to a level exceeding the control value by 1.8 times and decreased the expression of iNOS mRNA by 59 %. The TTZ/Arg combination increased the expression of eNOS mRNA in rats with T2DM in the absence of PVAT by 35 times, while

Table 5. eNOS mRNA and iNOS mRNA expression in lung and paraarterial tissues PVAT+ of experimental animals (relative unit)

Study group	eNOS mRNA, r. u.	iNOS mRNA, r. u.
	control 1.0000 ± 0.0132	control 1.0000 ± 0.013
T2DM	0.0350 ± 0.0001	5.1600 ± 0.0440
Control + TTZ	1.0750 ± 0.0120*	1.1800 ± 0.010*
T2DM + TTZ	0.0540 ± 0.0013*	3.4500 ± 0.0100*
Control + ANG	1.3100 ± 0.0260*	1.0000 ± 0.0023*
T2DM + ANG	0.2870 ± 0.0001*	1.2140 ± 0.0110*
Control + TTZ/ARG	1.2110 ± 0.0160*	1.0000 ± 0.0060*
T2DM + TTZ/ARG	1.8800 ± 0.0160*	2.1200 ± 0.0105*

*: $p < 0.05$ in relation to the T2DM group.

Table 6. eNOS mRNA and iNOS mRNA expression in lung and paraarterial tissues PVAT- of experimental animals (relative unit)

Study groups	eNOS mRNA, r. u.	iNOS mRNA, r. u.
	control 1.0000 ± 0.0120	control 1.0000 ± 0.0220
T2DM	0.0217 ± 0.0001	7.2560 ± 0.0770
Control + TTZ	0.9970 ± 0.0010*	1.0500 ± 0.0120*
T2DM + TTZ	0.0430 ± 0.0001*	4.7700 ± 0.0154*
Control + ANG	1.1100 ± 0.0117*	0.9810 ± 0.0001*
T2DM + ANG	0.1780 ± 0.0001*	2.1000 ± 0.0010*
Control + TTZ/ARG	1.3300 ± 0.0110*	1.0000 ± 0.0010*
T2DM + TTZ/ARG	0.7720 ± 0.0120*	3.2890 ± 0.0120*

*: $p < 0.05$ in relation to the T2DM group.

decreasing the expression of iNOS mRNA by 54 %.

Discussion

It is known that PVAT has significant endocrine and paracrine functions, such as the release of bioactive adipokines, cytokines and chemokines, and is involved in non-endothelial NO synthesis [5,8,9,11]. AMP-activated protein kinase (AMPK) has been shown to regulate adipocyte metabolism and vascular function. Activation of AMPK inhibits the production of adipokines released by PVAT and prevents endothelial dysfunction by increasing NO bioavailability [17,19]. PVAT of different vessels expresses eNOS differently. Thus, in PVAT of the abdominal aorta, NO production caused by eNOS was lower than in PVAT of the thoracic aorta, indicating the susceptibility of the abdominal aorta to vascular damage. Considering its topographic location near the vascular wall, PVAT may play a decisive role in the mechanisms of atherosclerosis and endothelial dysfunction development [9,12]. The lack of PVAT is considered a risk factor for the development of vas-

cular atherosclerosis. In pathological metabolic disorders, such as dyslipidemia, obesity and diabetes, PVAT loses its protective functions and turns into a source of formation of ROS, cytotoxic NO derivatives, pro-inflammatory cytokines, pro-apoptotic factors, molecules that promote fibrin expression – factors that cause endothelial dysfunction and inflammatory cell infiltration, which contributes to the development of atherosclerosis.

Thus, in T2DM, increased expression of MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) and TNF- α was found in PVAT of the abdominal aorta, but decreased expression of adiponectin. Under these same conditions, extensive inflammation, lymphangiogenesis and fibrosis, increased expression of VEGF-C, VEGF-D and overexpression of angiotensin-2 are observed [10,17].

There is also increased expression of Cav-1 protein from PVAT, which may inhibit endothelial NO production and induce vasoconstriction. It has been established that lipid peroxidation products in T2DM promote the expression of the adiponectin gene in PVAT through a peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)-dependent mechanism. Adiponectin reconnects with eNOS to improve redox state. In addition, PPAR γ deficiency in PVAT increases atherosclerosis and leads to vascular and systemic inflammation. A growing number of studies have focused on glucose metabolism in endothelial cells. T2DM inhibits the activation of glycolysis in endothelial cells under hypoxic conditions. Adiponectin is involved in the regulation of a related process. High glucose levels lead to vascular resistance to adiponectin and contribute to diabetic endothelial dysfunction. High glucose levels may reduce the expression of adiponectin by stromal cells in epicardial adipose tissue, which induces an inflammatory paracrine process in endothelial cells [12,17].

PVAT is a source of DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4), the inhibition of which leads to a decrease in oxidative stress in the vascular wall. Pioglitazone, an insulin sensitizer, reduced PVAT damage in oxidative stress responses in T2DM. In addition, pioglitazone dramatically reduced the expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and matrix metalloprotein-9 (MMP-9), as well as MMP-9 activity in the aortic wall environment, and markedly reduced the accumulation of macrophages and lipids in atheroma plaques. Treatment with pioglitazone increased serum adiponectin levels, which enhanced endothelial-mediated vasodilation and increased the number and function of endothelial progenitor cells, thereby reducing the formation of endothelial dysfunction. It has been reported that glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-based therapeutics can positively influence autophagy in PVAT, thereby improving obesity-induced endothelial dysfunction. For example, teneligliptin can reduce the expression of the major subunit of NADPH oxidase, Nox-4, and a macrophage marker in perivascular adipocytes of normoglycemic ApoE $^{-/-}$ mice [10,11,13]. Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors were found to suppress PVAT inflammation and attenuate atherogenesis in an *in vivo* mouse model. Empagliflozin improved RNA expression of inflammatory factors in PVAT, attenuated diabetes-induced endothelial dysfunction, and reduced atherosclerotic lesion area in the aortic arch of diabetic ApoE $^{-/-}$ mice [8,12]. Empagliflozin suppressed PDGF-B expression in PVAT macrophages, thereby attenuating neointimal hyperplasia following diabetic vascular injury in HFD-fed mice [8,10].

Antioxidants and modulators of the nitroxidergic system are of great interest. The use of Thiothiazoline in our experiments showed its protective effect on blood vessels in T2DM. Short-term intensive perfusion with Thiothiazoline attenuates PVAT inflammation by inhibiting ROS/NO-dependent mechanisms of IL-1 β expression, as well as increasing the bioavailability of NO, thereby significantly inhibiting the formation of endothelial dysfunction.

Thiothiazoline is a trap for ROS and NO prevents the development of imbalance of the thiosulfide system during overproduction of ROS, providing functions such as cell signal transmission through the receptor-ion form complex, preserving the activity of proteins, enzymes, transcription factors and the integrity of cell membranes [14]. Thiothiazoline prevents irreversible inactivation of the transcription factor NF-kappa B, protecting sensitive cysteine residues – Cys 252, Cys 154 and Cys 61 in its DNA-binding domains – from excess ROS. In addition, Thiothiazoline may participate in the restoration of these groups upon reversible inactivation, taking on the role of Redox Factor-1. By inhibiting the oxidative inactivation of the transcription factor NF-kappa B in the presence of excess ROS, Thiothiazoline may enhance the activation of the expression of redox-sensitive genes, which are necessary to protect cells from the toxic effects of oxidative stress [14]. Thanks to these properties, Thiothiazoline normalizes the nitroxidergic system in the PA and IPA in rats with T2DM, eliminates pathological processes in PVAT in T2DM and preserves the mechanisms of hypoxic vasoconstriction of the vessels in the presence of PVAT.

Angiolin exhibits specific endothelial protective properties, with the existing evidence-based preclinical base [14]. Angiolin can maintain the density of endothelial cells of muscular vessels and capillaries, increase the density of proliferating endothelial cells, increase the expression of VEGF, eNOS, and reduce iNOS during experimental ischemia and hypoxia [8,14]. Angiolin is also able to exhibit mitoprotective effects by preserving mitochondrial ultrastructure, increasing the expression of intramitochondrial HSP70, normalizing the thiol-disulfide system and increasing the level of reduced glutathione in the cytosol and mitochondria of ischemic brain and heart [6,8]. Having a similar mechanism of endothelial protective action, Angiolin affects endothelium-dependent and endothelium-independent mechanisms of vascular contraction and relaxation. Apparently, under physiological conditions in the absence of PVAT, Angiolin increased NO production by increasing the expression of eNOS mRNA (both in the control group with PVAT+ and, especially, in the group with T2DM, regardless of PVAT+ and a decrease in nitrosative stress) and reduced the 2nd phase of HV in studied vessels in the control groups, especially in PVAT+. In case of T2DM, ANG increased the 1st phase of HV in the PA and IPA with PVAT- and increased the 2nd (longer) phase of HV in the arteries with PVAT+ due to the normalization of fine metabolic pathways (possibly glutathione metabolism, energy metabolism, reduction of pyruvate aldehyde) and normalization of the nitroxidergic system and inhibition of nitrosative stress. In terms of the influence of these indicators, Angiolin was the leader among the studied drugs.

The pharmacological effect of the combination of Thiothiazoline and L-arginine (4:1) is due to a positive effect on the

synthesis, transport and bioavailability of NO and physiological functions of this molecular messenger. NO is an unstable, short-lived radical, and for its stabilization and subsequent transport, mechanisms such as the formation of stable S-nitrosol complexes with thiocontaining low-molecular-weight compounds are provided. Under conditions of thiol compounds deficiency (oxidative stress, ischemia, intoxication, hypertension, etc.), NO transport is disrupted, because it is attacked by ROS such as superoxide radical and hydroxyl radical with transformation into a cytotoxic product – peroxyxynitrite [14].

The combination of L-arginine and Thiotriazoline increases the level of reduced thiols, particularly glutathione, through Thiotriazoline activation of glutathione reductase and direct reduction of the oxidized thiol group. In addition, the combination of L-arginine and Thiotriazoline, due to the antioxidative properties of Thiotriazoline, prevents the oxidative modification of NO by oxygen radicals. Thiotriazoline can act as a transport molecule for NO, forming nitrosothiols. Another component of the combination, L-arginine, has a direct stimulating effect on NO synthase activity and NO production. Therefore, the combination of L-arginine and Thiotriazoline has unique properties to exert a protective effect in relation to the synthesis and transport of NO, its bioavailability, which underlies the mechanism of such properties as cardioprotective, anti-ischemic, hepatoprotective, fetoprotective [14].

Short-term perfusion of the popliteal and intrapulmonary arteries with a drug combination leads to an increase in the constrictor properties of the vessel in response to hypoxia both under T2DM conditions and, especially, under physiological normal conditions (control). Moreover, this effect did not depend on the presence or absence of PVAT. At the same time, the combination had a slight effect on the expression of eNOS mRNA in control rats, regardless of the presence of PVAT, and increased the expression of eNOS mRNA (especially in PVAT+) and decreased the expression of iNOS mRNA equally in the presence / absence of PVAT in T2DM. The constrictor properties of the combination and a less pronounced effect on nitrosative stress appear to be related to the deficiency of the antioxidant system in the PA in T2DM, NO formed from arginine can be converted into peroxyxynitrite. The amount of Thiotriazoline in the combination is not sufficient to prevent this conversion and maintain NO bioavailability.

Conclusions

1. The popliteal and intrapulmonary arteries with PVAT, in response to acute hypoxia, responded with vasoconstriction – an increase in the amplitude of contraction in the first and second phase, in case PVAT-, it responded with a decrease in the maximum amplitude of contraction in the 1st phase and an increase in the amplitude in the 2nd phase. When modeling T2DM, it leads to a significant suppression of both phases of hypoxic vasoconstriction, especially, in PVAT-.

2. In the samples of the studied arteries of rats with T2DM, in response to hypoxia, a significant increase in the content of nitrotyrosine and impaired expression of NOS isoforms was observed – an increase in the expression of iNOS mRNA and a decrease in the expression of eNOS mRNA. Removal of PVAT

from the vessels of rats with T2DM led to more pronounced changes in the nitrogen monoxide system.

3. Perfusion with the modulators of the NO system of different mechanisms of action – Thiotriazoline and Angiotin at a concentration of 10^{-5} M and a combination of Thiotriazoline and L-arginine (1:4) to varying degrees of severity influenced hypoxic vasoconstriction of arteries depending on the presence of PVAT in normal conditions and in case with T2DM.

4. Thiotriazoline and Angiotin and the combination of Thiotriazoline and L-arginine (1:4) had different effects on the expression of iNOS mRNA and eNOS mRNA and the concentration of nitrotyrosine in the arteries of rats, depending on the presence of PVAT in normal conditions and in T2DM.

5. The obtained results provide an experimental substantiation of the prospects for further studies of the regulatory function of PVAT.

Information about the authors:

Bielenichev I. F., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-1273-5314

Maslennikov S. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-7505-8587

Dobrelia N. V., PhD, Senior Researcher, State Institution "Institute Pharmacology and Toxicology of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv.

ORCID ID: 0000-0001-7067-9213

Khromov O. S., MD, PhD, DSc, Leading Researcher in "Institute Pharmacology and Toxicology of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv.

ORCID ID: 0000-0003-1876-6031

Holovakha M. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

ORCID ID: 0000-0003-2835-9333

Ryzhenko V. P., PhD, Associate Professor of the Department of Medical and Pharmaceutical Informatics and Advanced Technologies, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-3466-7148

Brek O. O., MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Surgery No. 4, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0007-5327-4610

Відомості про авторів:

Беленічев І. Ф., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Масленников С. О., PhD, доцент каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Добреля Н. В., канд. біол. наук, старший науковий співробітник, ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України», м. Київ.

Хромов О. С., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник, ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України», м. Київ.

Головаха М. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Рижченко В. П., канд. біол. наук, доцент каф. медичної та фармацевтичної інформатики та перспективних технологій, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Брек О. О., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії № 4, Харківський національний медичний університет, Україна.

References

1. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A, et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2021;13(4):700. doi: [10.3390/v13040700](https://doi.org/10.3390/v13040700)
2. Yadav S, Bonnes SL, Gilman EA, Mueller MR, Collins NM, Hurt RT, et al. Inflammatory Arthritis After COVID-19: A Case Series. *Am J Case Rep*. 2023;24:e939870. doi: [10.12659/AJCR.939870](https://doi.org/10.12659/AJCR.939870)
3. Chary MA, Barbuto AF, Izadmehr S, Hayes BD, Burns MM. COVID-19: Therapeutics and Their Toxicities. *Journal of Medical Toxicology*. 2020;16:284-94. doi: [10.1007/s13181-020-00777-5](https://doi.org/10.1007/s13181-020-00777-5)
4. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
5. Guan SP, Seet RCS, Kennedy BK. Does eNOS derived nitric oxide protect the young from severe COVID-19 complications? *Ageing Res Rev*. 2020;64:101201. doi: [10.1016/j.arr.2020.101201](https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101201)
6. Costa-Beber LC, Hirsch GE, Heck TG, Ludwig MS. Chaperone duality: the role of extracellular and intracellular HSP70 as a biomarker of endothelial dysfunction in the development of atherosclerosis. *Arch Physiol Biochem*. 2022;128(4):1016-23. doi: [10.1080/13813455.2020.1745850](https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1745850)
7. Baltieri N, Guizoni DM, Victorio JA, Davel AP. Protective Role of Perivascular Adipose Tissue in Endothelial Dysfunction and Insulin-Induced Vasodilation of Hypercholesterolemic LDL Receptor-Deficient Mice. *Front Physiol*. 2018;9:229. doi: [10.3389/fphys.2018.00229](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00229)
8. Belenichev I, Aliyeva O, Popazova O, Bukhtiyarova N. Molecular and biochemical mechanisms of diabetic encephalopathy. *Acta Biochim Pol*. 2023;70(4):751-60. doi: [10.18388/abp.2020_6953](https://doi.org/10.18388/abp.2020_6953)
9. Ganbaatar B, Fukuda D, Shinohara M, Yagi S, Kusunose K, Yamada H, et al. Empagliflozin ameliorates endothelial dysfunction and suppresses atherogenesis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Eur J Pharmacol*. 2020;875:173040. doi: [10.1016/j.ejphar.2020.173040](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173040)
10. Li C, Li S, Zhang F, Wu M, Liang H, Song J, et al. Endothelial micro-particles-mediated transfer of microRNA-19b promotes atherosclerosis via activating perivascular adipose tissue inflammation in apoE^{-/-} mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;495(2):1922-9. doi: [10.1016/j.bbrc.2017.11.195](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.11.195)
11. Daiber A, Xia N, Steven S, Oelze M, Hanf A, Kröll-Schön S, et al. New Therapeutic Implications of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Function/Dysfunction in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1):187. doi: [10.3390/ijms20010187](https://doi.org/10.3390/ijms20010187)
12. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020;36(2):307-21. doi: [10.1016/j.ccc.2019.12.009](https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009)
13. McPherson RA, Pincus MR. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 24th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2024.
14. Kolesnik YM. [Report on preclinical study of specific biological activity (anti-ischemic, endothelioprotective) of the drug Lisinium (Angiolin) at parenteral administration]. Zaporozhye, Ukraine; 2018. Ukrainian.
15. Stefanov OV, editor. *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv [Preclinical studies of drugs]*. Kyiv: Avitsena; 2001. Ukrainian.
16. Turrens J. On 'Ubisemiquinone is the electron donor for superoxide formation by complex III of heart mitochondria' by Julio F. Turrens, Adolfo Alexandre and Albert L. Lehninger. *Arch Biochem Biophys*. 2022;726:109298. doi: [10.1016/j.abb.2022.109298](https://doi.org/10.1016/j.abb.2022.109298)
17. DeLong C, Sharma S. *Physiology, Peripheral Vascular Resistance*. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538308/>
18. Jain PP, Hosokawa S, Xiong M, Babicheva A, Zhao T, Rodriguez M, et al. Revisiting the mechanism of hypoxic pulmonary vasoconstriction using isolated perfused/ventilated mouse lung. *Pulm Circ*. 2020;10(4):2045894020956592. doi: [10.1177/2045894020956592](https://doi.org/10.1177/2045894020956592)
19. Gao F, Chen J, Zhu H. A potential strategy for treating atherosclerosis: improving endothelial function via AMP-activated protein kinase. *Sci China Life Sci*. 2018;61(9):1024-9. doi: [10.1007/s11427-017-9285-1](https://doi.org/10.1007/s11427-017-9285-1)

The main factors that improve gut microbiota composition

I. O. Melnychuk^{ID}*, B, C, D, E, F, M. L. Sharaieva^{ID}^E, Amrita Gargi^{ID}^B, V. H. Lyzogub^{ID}^A

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Keywords:

probiotics, prebiotics, synbiotics, gastrointestinal microbiome, metabolomics, coronary artery disease.

Ключові слова:

пробіотики, пребіотики, синбіотики, шлунково-кишковий мікробіом, метаболоміка, ішемічна хвороба серця.

Надійшла до редакції /
Received: 19.02.2024

Після доопрацювання /
Revised: 04.04.2024

Схвалено до друку /
Accepted: 10.04.2024

Conflicts of interest:

authors have no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів:

відсутній.

*E-mail:

ira.merkulova45@
gmail.com

The aim is to observe and compare the main factors that can improve gut microbiota composition.

Materials and methods. The literature study research was performed in PubMed and Google Scholar electronic databases. We assessed more than 300 studies, data from 65 of which were included in this review. They are presented in three tables: nonpharmacological influence on gut microbiota composition, drugs impact on gut microbiota, and medicines prescribed for gut microbiota correction.

Results. On the one hand, non-pharmacological methods of gut microbiota improvement are the safest and the most traditional: healthy diet and physical activity, good sleep, avoiding stress and bad habits, but they are the most difficult for patients' fulfillment and doctors' observation. All listed are the components of a healthy way of life and should be followed by everybody. The most prescribed drugs have a significant influence on gut microbiota composition, so physicians should consider their effects in prescriptions. They are antibiotics, steroids and non-steroids, proton pump inhibitors, laxatives, antidepressants, etc.

On the other hand, despite the diversity of available medicines (prebiotics, probiotics, paraprobiotics, postbiotics, synbiotics, and antibiotics) that can be used for gut microbiota improvement, all of them are under investigation and need further evaluation. The trendiest medicines for today are paraprobiotics and postbiotics. Paraprobiotics are represented by heat / ultraviolet / sonication *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, and *Saccharomyces* strains. Postbiotics are performed by short-chain fatty acids, secreted biosurfactants, secreted proteins, organic acids, amino acids, bacteriocins, vitamins, and peptides. Most of the data on their pharmacodynamics is based on animal studies or experimental research, so they need further investigations. Fecal gut microbiota transplantation is also an up-to-date method for multiple disease correction but is approved only for the treatment of recurrent and refractory infections caused by *Clostridium difficile*.

Conclusions. Gut microbiota composition improvement methods are an up-to-date topic for practical medicine because gut microbiota changes are closely linked with host health status. Gut microbiota violations lead to metabolic, cardiovascular, neurological, inflammatory disorders, etc. Nowadays the healthy way of life is the best gut microbiota composition improvement method, but prebiotics, probiotics, paraprobiotics, postbiotics, synbiotics, antibiotics supplementation, and fecal microbiota transplantation also take place and have their indisputable advantages in special cases. Unfortunately, most pharmacological methods of gut microbiota modulation have a weak evidence base. Therefore, this question needs further research in appropriate patient groups with long-term monitoring.

Modern medical technology. 2024;16(2):132-143

Основні фактори, що покращують склад кишкової мікробіоти

I. O. Мельничук, М. Л. Шараєва, Амріта Гаргі, В. Г. Лизогуб

Мета роботи – визначити та порівняти основні фактори, які можуть покращити склад мікробіоти кишечника.

Матеріали та методи. Пошук наукової літератури здійснили в електронних базах даних PubMed і Google Scholar. Розглянули понад 300 досліджень, дані 65 із них включено в цей огляд. Відомості узагальнено у трьох таблицях, що описують немедикаментозний вплив на склад мікробіоти кишечника, вплив лікарських засобів на мікробіоту кишечника та препарати, призначені для корекції мікробіоти кишечника.

Результати. Немедикаментозні методи поліпшення мікробіоти кишечника є найбільш безпечними і традиційними: здорове харчування і фізична активність, повноцінний сон, уникнення стресів і відмова від шкідливих звичок. Разом із тим, вони є найскладнішими для виконання пацієнтами і спостереження лікарями. Названі методи – складові здорового способу життя, і кожен має їх дотримуватись. Лікарські засоби, що призначають найчастіше, мають значний вплив на склад мікробіоти кишечника, тому лікарі мають враховувати їхній вплив. До цієї групи ліків належать антибіотики, стероїди та нестероїди, інгібітори протонної помпи, проносні засоби, антидепресанти тощо.

Незважаючи на різноманітність доступних препаратів (пребіотики, пробіотики, парапробіотики, постбіотики, синбіотики та антибіотики), які можна використовувати для покращення кишкової мікробіоти, усі вони досі

потребують продовження досліджень. Найпопулярнішими нині є парaproбіотики та постбіотики. Парапробіотики представлені штамми *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. і *Saccharomyces*. Постбіотики включають коротколанцюгові жирні кислоти, секретовані біосурфактанти, секретовані білки, органічні кислоти, амінокислоти, бактеріоцини, вітаміни та пептиди. Більшість даних про їхню фармакодинаміку одержано під час досліджень на тваринах або експериментальних досліджень; це обґрунтовує доцільність продовження їх вивчення.

Трансплантація фекальної мікробіоти кишківника також є сучасним методом корекції багатьох захворювань, але схвалена лише для лікування рецидивних і резистентних інфекцій *Clostridium difficile*.

Висновки. Методи покращення складу мікробіоти кишківника є актуальною темою для практичної медицини, оскільки зміни мікробіоти кишківника тісно пов'язані зі станом здоров'я організму. Порушення кишкової мікробіоти призводять до метаболічних, серцево-судинних, неврологічних, запальних розладів тощо. Здоровий спосіб життя залишається найкращим методом поліпшення складу кишкової мікробіоти, але в певних випадках пребіотики, пробіотики, парaproбіотики, постбіотики, синбіотики, антибіотики та трансплантація фекальної мікробіоти також доцільні та мають незаперечні переваги. Більшість фармакологічних методів модуляції мікробіоти кишківника мають слабку доказову базу. Тому це питання потребує подальших досліджень у відповідних групах пацієнтів із тривалим спостереженням.

Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 2(61). С. 132-143

The term “microbiota” can be traced back to the early 1900s. Numerous microorganisms, such as bacteria, yeasts, and viruses, have been shown to coexist in the stomach, skin, lungs, and oral cavity, among other parts of the human body. The commensal microbiome is an essential part of the human species which is effective in modulating responses to external factors, this relationship between the microbiome and human cells was termed as halobiont [1,2]. The gut microbiome is an important part of the human microbiome asserting its effect on all the major metabolic pathways. Over the years there has been a very strong correlation between human health and the state of gut microbiome. Not only do they protect the gut and overall health, but their disruption is also related to an escalated inflammatory response, metabolic disorders, and brain and heart diseases [3,4].

This gut microbiome varies according to age, environmental factors, health conditions, and medicines, the diversity of the microbiota rises between childhood and adulthood and falls off around the age of 70. Older persons frequently have higher levels of *Clostridium* and *Proteobacteria* and lower levels of *Bifidobacterium*. The vegan / vegetarian diet as opposed to the omnivorous diet has been shown to exhibit a much greater diversity in microbiome. The positive association between alpha-diversity, or local microbial richness, and long-term fruit and vegetable was found. On the other hand, the omnivorous diet was associated with a reduction in microbiome diversity and an increase in pro-inflammatory cytokines that was related to the amount of time the food was in the gastrointestinal tract (GIT) the pH of the food harboring growth of certain bacteria while inhibiting others, especially *Bacteroides* (pro-inflammatory) > *Prevotella* (anti-inflammatory), this imbalance was an important cause of escalated inflammation and associated health conditions like hypercholesterolemia, diabetes mellitus type 2 (DM), atherosclerosis, coronary artery disease (CAD), etc. [5,6,7].

There is also evidence linking certain microbes to obesity, an elevated *Firmicutes* / *Bacteroidetes* ratio is a biomarker for obesity, and colonization of *Clostridia* in the obese-type gut microbiota resulted in the downregulation of genes that controlled lipid absorption. A change in intermetabolic pathways, perturbed *Bacteroidetes* / *Firmicutes* phylum eubiosis, has

been linked with increased intestinal permeability, with the infiltration of bacteria byproducts through a leaky gut barrier, causing inflammatory responses characteristic of DM. Although *Lactobacillus fermentum*, *plantarum* and *casei*, *Roseburia intestinalis*, *Akkermansia muciniphila*, and *Bacteroides fragilis* have been shown to have a positive effect on insulin sensitivity and suppressing pro-inflammatory cytokines. Multiple studies have suggested that the structure and composition of the gut microbiota in CAD patients exhibit significant alterations: an abundance of *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, and *Granulicatella*, and lack of *Roseburia*, *Ruminococcaceae* family have been reported. *Klebsiella* is also associated with hypertensive pathology. These Gram-negative bacteria (*Klebsiella*, *Streptococcus*, *Haemophilus*) trigger the innate immune response via lipopolysaccharide (LPS) production and elicit a subsequent inflammatory reaction that is mediated by local generation of cytokines [8,9].

Gut microbiota can influence human health directly due to intestinal barrier violations [10] and indirectly – by its metabolites. Widely known gut microbiota metabolites include trimethylamine (TMA), trimethylamine-N-oxide (TMAO), bile acids, LPS (endotoxin), fecal short chain fatty acids (SCFA) (propionic, butyric, valeric, and caproic acids). There is also some evidence that the composition of plasma amino acids, especially branched-chain amino acids (valine, leucine, isoleucine) and aromatic (tyrosine, phenylalanine) amino acids can be investigated like gut microbiota metabolites. TMAO not only regulates cholesterol (TC) levels but is also related to early atherosclerosis by the release of inflammatory cytokines leading to endothelial damage. Increased plasma TMA and TMAO levels are approved as biomarkers of cardiovascular diseases. The role of intestinal bile acid exchange is also very important. They take part in inflammatory bowel disorders pathogenesis, fatty liver formation, and cholesterol exchange disturbances. Levels of endotoxin and inflammatory markers (C-reactive protein (CRP), interleukine-6 (IL-6)) are closely linked [11,12].

Despite the listed below, recently there has been no direct gut microbiota correction method for approval. Gut microbiota modulation possibilities include various methods from fecal mi-

crobiota transplantation to prebiotics, probiotics, synbiotics, and antibiotics administration [13].

So, gut microbiota composition improvement is an actual and extremely important question for modern medical science. Data reviews are an up-to-date instrument for resolving this problem and finding new therapeutic approaches in the pathogenetic treatment numerous of life-threatening and widely spread disorders.

Aim

To observe and compare the main factors that can improve gut microbiota composition.

Materials and methods

The literature study research was performed in PubMed and Google Scholar electronic databases, using the following medical subject headings (MeSH): “gut microbiota”, “metabolism”, “inflammation”, “TMAO”, “SCFA”, “LPS”, “probiotic”, “prebiotic”, “synbiotic”, “postbiotic”, “paraprobiotics”, etc. Also, all subsets were systematically combined, and the results of all obtained combinations were rechecked. Moreover, we have searched the bibliographies of the selected articles to identify other relevant articles. Abstracts, preprints, and unpublished data presented at conferences were not considered for analysis. Studies over 10 years old, inappropriate or not relevant topics to the specific focus of this review have been excluded.

Results

During our investigation, we assessed more than 300 studies, meta-analyses, and reviews, about gut microbiota composition improvement methods and compared their advantages and disadvantages. All methods of gut microbiota improvement were divided into pharmacological and nonpharmacological. Nonpharmacological methods are described in Table 1. In Table 2 we listed medications that can change gut microbiota composition.

Pharmacological gut microbiota improvement provides the most interesting way of intestinal dysbiosis treatment. These studies propose prebiotics, probiotics, paraprobiotics, postbiotics, synbiotics, and antibiotics prescriptions or fecal microbiota transplantation (Table 3).

Discussion

All methods of gut microbiota improvement were divided into pharmacological and nonpharmacological.

The commonly approved nonpharmacological way of gut microbiota improvement is a healthy lifestyle, which includes a balanced and healthy diet, physical activity, good sleep, etc. Firstly, according to literature data, 20 % of human gut microbiota variability depends on diet. According to the foods we supply to our organism, different types of microorganisms are feeding. This led to the identification of three intestinal microbiota models (enterotypes): enterotype 1, which is characterized by *Bacteroides*

Table 1. Nonpharmacological ways used for gut microbiota modulation

Method	Effects on gut microbiota	Effects on metabolism
Vegetarian (vegan) diet	Increase fiber-degradation bacteria: <i>Bifidobacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Faecalibacterium Prausnitzii</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Roseburia</i> , and <i>Verrucomicrobiota</i> ; decrease <i>Enterobacteria</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> and <i>Corynebacteria</i> , <i>Lachnospiridium</i> and <i>Dialister invisus</i> . Fall of <i>Lactobacillus</i> and <i>Lactococcus</i> (through lactovegans). α -diversity changes are controversial [16,17].	Reduce body mass, fat mass, visceral fat, postprandial glucose level, TMAO, TC, LDL, urea, and creatinine levels; increase glomerular filtration rate. No changes in HDL, TG, and CRP levels [18].
Physical activity	Increase <i>Lentisphaerae</i> and <i>Acidobacteria</i> phyla, <i>Coriobacteriaceae</i> and <i>Succinivibrionaceae</i> families, <i>Coprococcus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Akkermansia</i> (butyrate-producing species); decrease <i>Ezakiella</i> , <i>Romboutsia</i> , <i>Actinobacillus</i> , <i>Eubacteria rectangle</i> and <i>Clostridia</i> . Increase α -diversity [19].	Increase SCFA (especially butyrate), Ig A production, HDL, and glomerular filtration rate; decrease systolic blood pressure, TC, TG, BMI, HbA1C, CRP, and IL-6 levels [20].
Good sleep	Increase microbial diversity, decrease <i>Proteobacteria</i> and <i>Enterobacteria</i> phyla [21].	Decrease LPS synthesis, CRP, IL-6 [21].
Social stress	Decrease microbial diversity, <i>Bacteroides</i> and <i>Lactobacillus</i> abundance and increase <i>Clostridium</i> genera [22].	Reduce SCFA synthesis, and raise IL-6 production [22].
Smoking	Increase levels of <i>Intestinimonas</i> , and <i>Catenibacterium</i> and decrease <i>Bacteroides</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Peptococcus</i> , and <i>Bifidobacterium</i> levels and microbial diversity [23,24].	Reduce bile acids, SCFA, dopamine, and serotonin, and increase IL-6 levels [23,24].
Alcohol consumption	Increase levels of <i>Proteobacteria</i> , <i>Baccilli</i> , and <i>Gamma</i> proteobacteria and decrease <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridia</i> , and <i>Verrucomicrobiae</i> [25].	Increase LPS, CRP, and IL-6 [25].

Table 2. Medicines that cause gut microbiota modulation [7,26,27,28]

Medicine	Effects on gut microbiota	Effects on metabolism
Lincosamides Clindamycin	↓Gram-positive aerobes and anaerobes ↑Resistance genes ↓Bacteroides diversity	Provide body weight, adiposity, and insulin resistance, altered liver metabolism (low-dosage long-term usage) – Decrease Ig A production and intestinal barrier permeability. Reduce plasma arginine level.
Macrolides Clarithromycin Erythromycin	↓Total bacterial diversity ↓Actinobacteria (including <i>Bifidobacteria</i>) ↓Firmicutes (mainly <i>Lactobacilli</i>) ↑Bacteroidetes ↑Proteobacteria	
Amoxicillin	↓Firmicutes ↓Actinobacteria ↑Proteobacteria	
Cephalosporins	↓Total bacterial richness ↓Firmicutes ↑Bacteroidetes ↑Proteobacteria	
Fluoroquinolones Ciprofloxacin Levofloxacin	↓Bacterial diversity ↓Gram-negative facultative anaerobes ↑Gram-positive aerobes	
Glycopeptides Vancomycin	↓Total bacterial diversity ↓Firmicutes ↑Proteobacteria	
PPI	↑Oral flora (<i>Veillonella</i> and <i>Streptococcus</i>)	
Laxatives	↓ <i>Dorea</i> and <i>Rumminococcus</i> species	–
Oral steroids	↑ <i>Methanobrevibacter smithii</i>	Increase carbohydrates metabolism.
Metformin	↓ <i>Streptococcus</i> , <i>Coprococcus</i> , and <i>Escherichia</i> species	Increase of SCFA production.
Selective serotonin reuptake inhibitors	↑ <i>Eubacterium ramulus</i>	–
Ibuprofen	↑ <i>Acidaminococcaceae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Propionibacteriaceae</i> , <i>Pseudomonadaceae</i> , <i>Puniceococcaceae</i> and <i>Rikenellaceae</i> species	Decrease butyrate levels.
Aspirin	↑ <i>Prevotella</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , and <i>Barne-siella</i>	
Paracetamol	↓microbial diversity	

Table 3. Medicines that used for gut microbiota modulation

Medicine	Effects on gut microbiota	Effects on metabolism	Indications	Contraindications	Side effects
Prebiotic					
Linolenic acid [30,31,32]	↓Firmicutes, Proteobacteria, Epsilonbacteraeota phyla; ↑ <i>Escherichia-Shigella</i> and ↓ <i>Helicobacter</i>	↑SCFA production; ↓IL-6, TNFα	Colitis	Cardiovascular disease (CVD), DM, obesity, cancer	Increases risk of CVD (↑ oxidized LDL); DM; obesity; dementia; cancer (impairing mitochondrial function and increasing systemic oxidative stress).
PUFA [33,34,35]	↑ <i>Bifidobacterium</i> and ↓ <i>Enterobacterium</i> genus; ↑butyrate productive genera: <i>Blautia</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Akkermancia</i> , <i>Roseburia</i> , and <i>Coprococcus</i>	↑Butyrate production; ↓LPS-production, TC, fasting glucose levels, IL-17	Visceral obesity, insulin resistance, elevated blood pressure, dyslipidemia, cardiovascular disease, non-alcoholic fatty liver disease, some types of cancers, neuroinflammatory and neurodegenerative diseases	–	Dyspepsia, diarrhea.

Cont. of Table 3.

Medicine	Effects on gut microbiota	Effects on metabolism	Indications	Contraindications	Side effects
Inulin [29,35,36]	↑ <i>Bifidobacterium</i> genera, <i>Lactobacillus</i> species, <i>Fecalibacterium prausnitzii</i> , and <i>Bacteroides</i>	↑intestinal barrier function, laxation, tissue insulin sensitivity, calcium and magnesium absorption, satiety, normalizing lipid profile	Metabolic health: overweight and obesity; DM; metabolic syndrome and dyslipidemia; inflammation; decreased calcium and minerals exchange; inflammatory bowel diseases; constipation	Irritable bowel syndrome	Meteorism, bloating, diarrhea, constipation, and cramps.
HMOs [37]	↑ <i>Bifidobacterium</i> species, ↓ <i>Clostridium</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i> species	Prevent further metabolic disorders	Newborns, necrotizing enterocolitis in preterm infants	–	–
Anthocyanins (phenols, FOS) [29,38]	↑microbial diversity, ↑ <i>Proteobacteria</i> and <i>Bacteroidetes</i> groups; ↑ <i>Lactobacillus</i> and <i>Bifidobacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> and ↓ <i>Escherichia-Shigella</i>	↑acetate and propionate production, fermentation, antioxidant	Overweight and obesity; DM; metabolic syndrome and dyslipidemia; inflammation; bone health; allergy; Infections and vaccine response; necrotizing enterocolitis in preterm infants	Older adults with nutritional risk	Intestinal gas (flatulence), intestinal noises, bloating, stomach cramps, and diarrhea.
GOS [29,38,39,40,41]	↑non-saccharolytic bacteria: <i>Akkermansia</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Enterococcus</i> , and <i>Lactobacillus</i> ; ↓ <i>Clostridium</i> , <i>Adlecreutzia</i> , and <i>Ruminococcus</i>	↓LPS production, intestinal permeability, IL-6, IL-17; ↑mucin production,	Stimulation of neurochemical-producing bacteria in the gut (aging, dementia, Alzheimer’s disease); sleep disturbances; skin health and youth, improved water retention and reduced erythema; allergy; Bowel habit and general gut health in infants; irritable bowel syndrome; Traveller’s diarrhea; Immune function in elderly individuals	–	Intestinal gas (flatulence), bloating, stomach cramps, and diarrhea.
Polyphenols [42,43,44,45]	↑ <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Akkermansia</i> spp. (<i>A. muciniphila</i>) and <i>Faecalobacterium</i> spp. (<i>F. prausnitzii</i>), ↓ <i>Clostridium</i> spp., (<i>C. histolyticum</i>), <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Bacillus</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Helicobacter pylori</i>	↑SCFA, restored ileum villus height, antioxidant, anti-inflammatory, and immune modulation properties, ↑insulin sensitivity, ↓serum glucose, and lipids levels, adipose tissue fats deposition, ↓TG and liver enzymes, normalized intestinal barrier function	Stimulation of neurochemical-producing bacteria in the gut (aging, chronic fatigue, Alzheimer’s disease, neurodegenerative diseases); overweight and obesity; DM; metabolic syndrome and dyslipidemia; nonalcoholic fatty liver disease, hepatitis, colitis, inflammation; prevent various types of cancers, alleviate undesirable menopausal symptoms	Iron deficiency anemia, athletes, disaccharidase intolerance, gluten intolerance, celiac disease, exocrine pancreatic insufficiency, cystic fibrosis, pancreas cancer, frailty, age over 65, hypothyroidism	Iron deficiency anemia, malnutrition, dyspepsia: nausea, vomiting, and gastric fullness, rise in arterial pressure, hypothyroidism, decreased glomerular filtration rate.
<i>Lactobacillus</i> spp. [48,49]	↑ <i>Firmicutes</i> , <i>Actinobacteria</i> ; <i>Lactobacilli</i> and <i>Bifidobacteria</i> ; ↓ <i>Bacteroides</i> ; <i>Streptococcus aureus</i> .	↑IL-10, IL-12, IL-17, IL-22, T-regulatory cells activity; improve gastrointestinal barrier; ↓IL-6	DM; nonalcoholic fatty liver disease; ulcerative colitis, Crohn’s disease, irritable bowel syndrome, cancer; cardiovascular disease, hypercholesterolemia	Severe immunosuppression, taking immunosuppressive drugs or antibiotics; neonates [50]	Systemic infections, stimulate the immune system, disturb metabolism, and participate in horizontal gene transfer [50].
<i>Bifidobacterium</i> spp. [49]	↑ <i>Firmicutes</i> , <i>Actinobacteria</i> ; ↓ <i>Bacteroides</i>	↓IL-8, ↑IL-10, IL-12	DM, nonalcoholic fatty liver disease, chronic inflammation, cognitive dysfunction, irritable bowel syndrome		

Cont. of Table 3.

Medicine	Effects on gut microbiota	Effects on metabolism	Indications	Contraindications	Side effects
<i>Saccharomyces boulardii</i> [49,52]	↑ <i>Bacteroides</i> ; ↓ <i>Firmicutes</i> , <i>Proteobacteria</i>	↓IL-8, TNF-α, NF-κB phosphorylation, TC, normalize bile acids metabolism, antioxidant activity, normalized intestinal barrier function	<i>Helicobacter pylori</i> infections, diarrhea, inflammatory bowel diseases, irritable bowel syndrome, candidiasis, dyslipidemia, small intestine bacterial overgrowth (SIBO)	Severe immunosuppression, taking immunosuppressive or antifungal drugs; neonates [50]	Systemic infections, stimulate the immune system, disturb metabolism, and participate in horizontal gene transfer, and allergic reactions [50,52].
<i>Akkermansia muciniphila</i> [48,49,53, 54,55,56]	Unknown	↑GABA, serotonin, ↓TC, inflammation, tumorigenesis, normalized intestinal barrier function	Neurodegenerative disorders, epilepsy, acute stress and depression, cancer, dyslipidemia, atherosclerosis, obesity, <i>H. pylori</i> infection	Severe immunosuppression, taking immunosuppressive drugs or antibiotics; neonates [50]	Systemic infections, stimulate the immune system, disturb metabolism, and participate in horizontal gene transfer [50].
Paraprobiotics					
Heated <i>Lactobacillus</i> spp. [57,58,59,60]	↑Butyrate-producing spp. (<i>Oscillospira</i> and <i>Faecalibacterium</i>), <i>Bacteroides</i> and <i>Roseburia</i> and <i>Blautia</i> oligotypes	↑IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF-α, interferon-α and β receptor 1, IgA, ↓TC, inflammation, normalized intestinal barrier function	Stress-related disorders, bowel habits violations (diarrhea / constipation), dyslipidemia, arterial hypertension, <i>H. pylori</i> infection, postprandial hyperglycemia, infections (especially viral infections), allergies, atopic dermatitis	Unknown	Unknown.
Postbiotic					
Butyrate [61,62]	↑ <i>Anaerostipes</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Butyrivibrio</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Parabacteroides</i> and <i>Propionibacterium</i> , ↓ <i>Hungatella</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Robinsoniella</i> and <i>Roseburia</i>	Anti-inflammatory, antioxidant, antilipidemic, ↓TC, AST, glucose, and creatinine levels	Inflammatory bowel diseases, irritable bowel syndrome, obesity, DM, dyslipidemia, neurological and neurodegenerative diseases, colon and pancreatic cancer, COVID 19	Unknown	Unknown.
Antibiotic					
Rifaximin [26]	↑ <i>Eubacteriaceae</i> and reduce <i>Veillonellaceae</i>	Highly increased serum saturated and unsaturated fatty acids	Hepatic encephalopathy, syndrome of excessive growth of microorganisms in the small intestine, treatment of gastrointestinal diseases caused by bacteria sensitive to rifaximin, diverticulitis in the stage of exacerbation and chronic inflammation of the intestines, prevention of infectious complications during colorectal surgery.	Intestinal obstruction, severe ulcerative lesions of the intestine	Dyspepsia, abdominal pain.
Fecal microbiota transplantation [63]					
–	–	Anti-inflammatory, antioxidant, and immune modulation, ↑insulin sensitivity, ↓serum glucose, and lipids levels, adipose tissue fats deposition, ↓TG and liver enzymes, normalized intestinal barrier function	<i>Clostridium difficile</i> infection, gastrointestinal, metabolic, neurodegenerative, autoimmune, infectious disorders, cancer	Unknown	Complications of endoscopy (perforation, bleeding), adverse effects related to sedation (aspiration), transmission of enteric pathogens, peritonitis in a patient undergoing peritoneal dialysis, pneumonia, IBD flares, infection and/or sepsis (infection may be a long-term sequelae), post-infectious irritable bowel syndrome.

abundance, which is common for sweet-fat (Western) diet; enterotype 2, which is characterized by *Prevotella* prevalence, which is special for fiber and carbohydrates rich diet; and enterotype 3, which characterized by *Ruminococcus* as the most important constituent. However, gut microbiota tries to maintain its composition despite dietary changes. Only long-term dietary management can lead to permanent gut microbiota changes [14,15].

Exercise interventions show the correct interaction with gut microbiota diversity and improve its quality and quantity. Probable ways for this effect based on changes in the bile acids profile, increased production of immunoglobulins A, SCFA, intestinal transit time, reduction serum LPS levels, releasing cytokines, stabilizing glycemic homeostasis and activation hypothalamic-pituitary-adrenal axis. An increase in n-butyrate and butyrate-producing bacteria in the cecum was found in animal model running. In human endurance exercise connected with the appearance of *Lentisphaerae* and *Acidobacteria* phyla in the gut, increasing *Coriobacteriaceae* and *Succinivibrionaceae* families; at the genus level – increasing *Coprococcus* and *Ruminococcus* and decreasing *Ezakiella*, *Romboutsia*, and *Actinobacillus* are linked with some infectious diseases. Also, endurance exercises are closely linked with branched-chain amino acid metabolism and butyrate production. In some studies, aerobic load increased the abundance of intestinal *Bacteroides* and decreased *Eubacteria rectale* and *Clostridia* levels via anaerobic training but did not change gut microbiota composition. The latest data suggests that exercises affect the integrity of the intestinal mucosal layer by inhibition of proinflammatory cytokines and activation of anti-inflammatory cytokines and antioxidant pathways [15,19]. Thus, aerobic endurance physical activity is a promising method of gut microbiota modulation.

Sleep disturbances and gut microbiota composition are also closely linked. Their connection mechanisms are still unclear. There is evidence that *Bacteroides*, *Firmicutes*, and *Actinobacteria* phyla can influence sleep quality by regulating food intake and circadian rhythm, by producing glutamate (somnogenic factor) and γ -aminobutyric acid (melatonin precursor). At the same time, sleep disturbances can lead to gut microbiota composition violations. It was found that snorers have lower microbial diversity and a higher abundance of *Proteobacteria* phylum, increased *Firmicutes* / *Bacteroides*, and reduced *Actinobacteria* / *Proteobacteria* ratios. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is characterized by the overgrowth of the *Enterobacteriaceae* family and decreasing levels of fecal butyric acid, that induce local and systemic inflammatory response. Moreover, increasing LPS, IL-6, and TNF- α is common for OSAS. Sleep deprivation and sleep fragmentation are also linked with gut dysbiosis: increasing *Firmicutes* / *Bacteroides* ratio, and reducing *Actinobacteria* phylum. It was found that time spent in bed and total sleep time is negatively correlated with IL-6 level, and *Actinobacteria* phylum positively correlated with gut microbiota diversity. Diurnal rhythm disruption leads to gut microbiota imbalance and low-grade inflammation [21]. That is why good sleep and stable diurnal rhythm are directly linked with gut microbiota modulation.

Social stress is also affecting the gut microbiota by reducing its diversity, decreasing *Bacteroides* and *Lactobacillus* abundance, and increasing *Clostridium* genera. Prolonged resistant stress is

associated with reduced fecal SCFA concentration. Commonly stress is characterized by the release of glucocorticoids, which have various physiological effects, including immune modulation, neurotransmitters, and energy metabolism changes. Upregulation of proinflammatory cytokines production, IL-6 for example, is an important part of the pathophysiological way of gut microbiota stress modulation. Gut microbiota modulation drugs are proposed for the prevention of stress effects [22]. So, stress prevention is one of the important parts of gut microbiota optimization.

As for cigarette smoking it is characterized by increasing levels of *Intestinimonas*, and *Catenibacterium* and decreasing *Ruminococcaceae*, *Actinobacteria*, *Peptococcus*, and *Bifidobacterium* levels. Pathogenetically it can be explained by proinflammatory effects of smoking or biological active substance disturbances such as violations of tryptophan, tyrosine, and valerate exchange, which leads to problems with serotonin and dopamine synthesis. Also, lower intestinal *Bifidobacterium* level was checked in children from smokers' families (passive smokers?). Electronic smoking is also harmful: 6-month e-smoking is associated with decreasing gut microbiota diversity, decreased *Bacteroides* levels, and fecal SCFA. Exposure to smoke components can elevate intestinal pH and decrease the production of bile acids, which can lead to gut dysbiosis formation [23,24]. Quit smoking is the good first step to gut microbiota modulation.

Chronic alcohol consumption is a well-known cause of intestinal bacterial overgrowth and dysbacteriosis. Alcohol-related conditions are characterized by increasing levels of *Proteobacteria*, *Baccilli*, and *Gammaproteobacteria* and decreasing *Bacteroides*, *Clostridia*, and *Verrucomicrobiae*. Type of alcohol is also important: red wine polyphenols increased *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, and even *Bifidobacteria*, while gin consumption significantly decreased the same phyla. Alcohol consumption is associated with disruption of the intestinal epithelial barrier, bacterial overgrowth, and dysbiosis, which increases intestinal hyperpermeability and leads to the translocation of pathogenic microbial products, such as LPS, in the blood flow. Probiotics and symbiotics are commonly prescribed for gut microbiota modulation in alcohol-induced bacterial dysbiosis. So, the development of alcohol-induced bacterial dysbiosis depends on the type, term, quantity, and quality of used alcohol [25].

Moreover, using drugs by themselves causes gut microbiota violations. Widely known that antibiotic prescriptions relate to intestinal dysbiosis, but non-antibiotic drugs have also the same effects. Antibiotics' influence on gut microbiota composition depends on their excretion way and host characteristics (age, lifestyle, gut microbiota composition). For example, drugs with biliary excretion change more gut microbiota or the infant microbiota reacts to them as harmful. Since the 1940s farm animals were long-term treated by low dosage antibiotics to promote their growth and adiposity. In humans low-dosage antibiotic administration for a long time can lead to increased body weight, adiposity and insulin resistance, as well as altered liver metabolism. Early antibiotic prescriptions are a known risk factor of overweight in childhood. In addition, by the large case-control study, a positive association between multiple antibiotic courses and DM was found. For example, a short-term regimen of vancomycin was shown to reduce peripheral insulin sensitivity and microbiota di-

versity. On the other hand, through diet-induced obese mice short-term antibiotics prescription reduced metabolic endotoxemia and showed antidiabetic effects. Short-term high dosage antibiotics prescriptions are also associated with weight loss [26,27].

Proton pump inhibitors are associated with the abundance of typically oral bacteria enriched in the gut as *Veillonella* and *Streptococcus* and L-arginine biosynthesis violations. Laxative prescription is associated with decreasing *Dorea* and *Ruminococcus* species. Oral steroid users are characterized by *Methanobrevibacter smithii* increase – the methane produced by these species facilitates the digestion of polyfructose and thereby plays a role in caloric harvest. Metformin is associated with increasing production of fecal SCFA and decreasing *Streptococcus*, *Coprococcus*, and *Escherichia* species. Selective serotonin reuptake inhibitor users have significantly increased abundance of *Eubacterium ramulus*. Paracetamol prescription is linked with decreasing gut microbiota diversity [7]. Non-steroid anti-inflammatory drug administration has a significant effect on the human microbiome, but it depends on medication. For example, aspirin prescription led to an increase in *Prevotella*, *Bacteroides*, *Ruminococcaceae*, and *Barnesiella*. On the other hand, using ibuprofen lead for *Acidaminococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Propionibacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Puniceicoccaceae* and *Rikenellaceae* species enrichment. Celecoxib can decrease microbial butyrate production [28]. So, permanent drug use also can alter gut microbiota composition.

On the other hand, pharmacological gut microbiota improvement promises the most interesting way of intestinal dysbiosis treatment. Most such studies propose prebiotic, paraprobiotic, probiotic, synbiotic, and postbiotic prescriptions.

Prebiotics are defined as substrates that are selectively utilized by host microorganisms conferring a health benefit. They are classified into five groups: conjugated linolenic acid and polyunsaturated fatty acids (PUFA), oligosaccharides (including fructo oligosaccharides (FOS), inulin, galacto oligosaccharides (GOS), mannan oligosaccharides and xylo oligosaccharides), human milk oligosaccharides, phenolics and phytochemicals, readily fermentable dietary fibers. Each of them is prescribed for different diseases [29].

Linolenic acid intake has strong anti-inflammatory and antioxidant properties [30], also promotes intestinal stem cell proliferation, and normalizes the intestinal wall barrier, which provides its role in colitis and colon cancer prevention and treatment [31]. PUFA can improve cardiometabolic risk factors such as lipid profile, fasting glucose level, and normalize adipose tissue homeostasis [33]. PUFA increases the growth of *Bifidobacterium* and decreases the *Enterobacterium* genus. They improve intestinal mucosal thickness by increasing *Akkermancia abundance*. Also, PUFA inhibits the LPS-induced production of proinflammatory cytokines in monocytes. PUFA-rich diet stimulates the growth of butyrate-productive genera: *Blautia*, *Bacterioides*, *Roseburia*, and *Coprococcus* [34,35].

Inulin is a soluble dietary fiber, short-chain fructooligosaccharide, which is a promising intestinal prebiotic. It can influence the intestine's fermentation characteristics, which stimulates SCFA production. Inulin strongly increases the abundance of *Bifidobacterium genera*, as well as some *Lactobacillus* species,

Fecalibacterium prausnitzii, and *Bacteroides*. Inulin can improve human health by increasing intestinal barrier function, laxation, normalizing lipid profile, increasing tissue insulin sensitivity, rising calcium and magnesium absorption, and increasing satiety. At the same time, inulin's influence on the gut microbiota metabolites production, glucose and cholesterol exchange, inflammation, markers of appetite and satiety, body weight, bone health, and electrolyte remain questionable [36].

Human milk is considered to be the best food for infants. Human milk oligosaccharides (HMOs) are an essential bioactive component of breast milk. HMOs promote the growth of *Bifidobacterium* species but are not used in *Clostridium*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, and *Veillonella* species pluralis metabolism. The duration of breastfeeding improved the gut microbiota composition for all of further baby's life [37].

Anthocyanins are a class of flavonoid group phenolic compounds, including FOS, which are widely distributed in fruits (mostly red, purple, and blue) and are known substrates for gut microbiota enzymes. They are characterized by high antioxidant activity, and increased intestinal fermentation in the carbohydrate production way. Anthocyanins have an essential influence on SCFA synthesis – increasing the total amount of SCFA, but by the rise of acetate and propionate production. Acetic acid can decrease body mass by stimulating AMP kinase expression. Propionic acid participates in gluconeogenesis and inhibits TC synthesis. Gut microbiota changes induced by anthocyanins were characterized by increased microbial diversity, the rise of *Proteobacteria* and *Bacteroidetes* groups; in genus levels were increase of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, *Fusobacterium* and depletion of *Escherichia-Shigella* [38].

GOS has been widely used in baby formulas for the last 10 years. They increase *Bifidobacteria* by mostly rise of non-saccharolytic bacteria: *Akkermancia*, *Bacterioides*, *Enterococcus*, and *Lactobacillus*; and decrease of *Clostridium*, *Adlecreutzia* and *Ruminococcus*, have anti-inflammatory properties. A feature of GOS is their role in stimulating neurochemical-producing bacteria in the gut. For example, *Enterococcus faecalis* produces dopamine and takes part in dopaminergic regulation. According to the latest data, GOS is beneficial for sleep disturbances, stress, dementia, and Alzheimer's disease. GOS supplementation decreases skin wrinkle area and mean wrinkle length by regulating matrix metalloproteinase expression. Moreover, GOS is declared as a promising antiaging prebiotic [39,40,41].

Polyphenols are dietary antioxidants, which are characterized by aromatic rings with multiple hydroxyl groups. The main resources of polyphenols are fruits, vegetables, nuts, soybeans, tea, cocoa, and wine. By the chemical structure, they are divided into several categories: phenolic acids, flavonoids, tannins, stilbenes, and diferuloylmethanes. Polyphenols cannot be metabolized by the host but are widely used in gut microbiota catabolic processes: hydrolysis, cleavage, and reduction, which take part in gut bacteria conversation. Polyphenol usage leads to the rise of *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Akkermansia* spp. (*A. muciniphila*) and *Faecalobacterium* spp. (*F. prausnitzii*), and inhibits the growth of *Clostridium* spp. (*C. histolyticum*), *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Bacillus* spp.,

Escherichia coli, *Helicobacter pylori*. Polyphenols' metabolic effects are very wide: increased production of SCFA, restored ileum villus height, antioxidant, anti-inflammatory, and immune modulation properties, increased insulin sensitivity, decreased serum glucose and lipids levels, adipose tissue fats deposition, decreased TG and liver enzymes, normalize intestinal barrier function [42,43,44,45].

Dietary fibers are plant-based carbohydrates that are not metabolized by human digestive enzymes but can catabolized into SCFA by gut microbiota of certain species during anaerobic fermentation. Their prescription rises in *Actinobacteria* and *Bacteroidetes* and declines in *Firmicutes* phyla; in genus level – *Ruminococcus bromii*, *Eubacterium rectale* increased and *Coproccoccus*, *Bacteroides*, *Lachnoclostridium*, *Eubacterium eligens*, *Blautia*, *Holdemanella*, *Paraprevotella* decreased. The dietary fibers group includes inulin, FOS, GOS, β -glucans, and some polyphenols. But all of them increase SCFA production, which normalizes lipids and glucose intake and plays a crucial role in metabolic disorders correction [46,47].

According to WHO definition probiotics are defined as “live microorganisms, that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host” [48]. Nowadays, most probiotic products include *Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, and other lactic acids bacilli – *Lactococci* and *Streptococci*. Also, some bacterial (*Bacillus*, *Escherichia*, and *Propionibacterium*) and yeast (*Saccharomyces*) genera are promising probiotic strains [49,50]. Probiotics are classified as probiotic drugs, probiotic medical foods, probiotic foods, non-oral probiotics, and probiotic dietary supplements [48]. *Lactobacillus* spp. is the one mostly investigated probiotic strain. It is characterized by anti-inflammatory, anti-glycemic, antiatherogenic, anticarcinogenic, and immune modulation properties, and improves lactase intolerance. They mostly increase acetate production, which promotes parasympathetic nervous system activation [51]. *Bifidobacterium* spp., like *Lactobacillus*, has strong anti-inflammatory properties, improves gastrointestinal barrier function, and inhibits harmful bacteria. Also, they increase SCFA production, and exert a positive hormonal signaling effect at the gut-brain axis, including brain-derived neurotrophic factor. In combination, *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. help to manage acute stress and depression [49]. That's why different combinations of probiotic bacterial species and strains are under investigation [48].

Saccharomyces boulardii is a yeast known as probiotics. They are resistant to antibiotics due to fungal natural properties. *Saccharomyces boulardii* improve digestive processes through the secretion of highly active sucrase and polyamines, also it is characterized by high acetic acid production. They are characterized by anti-inflammatory and anti-toxic effects through restoring intestinal barrier function, inhibition of IL-8 secretion; strong anti-diarrheal properties through reduced chloride secretion, restoring epithelium and decreasing intestinal permeability [52].

Nowadays, according to the metagenomic studies of the human microbiome, a new generation of prospective probiotic species is revealed. These microbes include *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* spp., *Eubacterium hallii*, etc. [48]. The absence or reduction of *Akkermansia muciniphila* is closely associated with numerous diseases, such

as DM, NAFL, obesity, atherosclerosis, and chronic inflammation [53]. The benefits of *Akkermansia muciniphila* include γ -aminobutyric acid production that explains its role in neurodegenerative disease development [54]. Moreover, *Akkermansia muciniphila* improves intestinal serotonin production [55]. *A. muciniphila* has wide effects on tumorigenesis including various types of tumors (especially gastro-intestinal), particularly through immunosurveillance, and improves the efficacy of tumor therapy [56].

But, despite undoubted probiotics benefits their limitations include “unknown molecular mechanisms, virulence genes transfer, developing antibiotic resistance, ambiguous beneficial effects, strain-specific behaviors, short-lived, niche-specific action of probiotics (allochthonous or autochthonous), issues about the maintenance of viability and stability in the production process, a hindrance for colonization of commensal gut microflora, ability to cause opportunistic infections, inflammatory response infective endocarditis, sepsis, bacterial translocation to tissue or blood, and bacteremia in immunocompromised individuals are significant bottlenecks” [57].

The listed disadvantages lead to the occurrence of paraprobiotics (probiotics, ghost probiotics) in medical practice. Paraprobiotics (parabiotics or ghost probiotics in several studies) are defined as “non-viable microbial cells (either intact or broken) or crude cell extracts which when administered (either orally or topically) in adequate amounts, confer a benefit on the human or animal consumer” [57,58]. According to the latest data paraprobiotics are characterized by antioxidant, antimicrobial, antiproliferative, anti-inflammatory, and immunomodulatory effects [59]. In comparison with probiotics, paraprobiotics are safer (reduced risk of stroke and antibiotic resistance), convenient (easy to transport and store), have a longer shelf life, and can be administered in combination with antibiotics and antifungal agents. Probably, the mechanism of paraprobiotics action is based on first-line interaction between cell surface molecules and the host. On the other hand, inactivated cells are unable to produce secreted metabolites and enzymes, which is an important probiotic benefit. Several paraprobiotics obtained by heat/ultraviolet/sonication *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., and *Saccharomyces* strains were investigated and they have shown significant antihypertensive, anti-glycemic, antilipidemic, immunomodulation, antidiarrheal, and psychobiotic effects. So, paraprobiotics are a promising new way of gut microbiota interaction, but still under discussion [60].

One more up-to-date probiotics alternative is postbiotics, which also have not upper-listed side effects. Postbiotics are “non-viable bacterial products or metabolic products from microorganisms that have biological activity in the host” [57]. So, postbiotics are compounds derived from microbial metabolism synthesized by cells or in their matrix by enzymatic action (single metabolites or complex mixtures). These compounds include SCFA, secreted biosurfactants, secreted proteins, organic acids, amino acids, bacteriocins, vitamins, and peptides [60]. So, various of them have different effects: exopolysaccharides (EPS) – improve the intestinal barrier and reduce inflammation, bacteriocins – promote antimicrobial activity, etc.

Nowadays, the most known postbiotics are SCFA, which are presented by butyrate, propionate, and acetate. Butyrate is the main energy source for the colonic mucosa, it has anti-inflamma-

tory, antiapoptotic, and anticancerogenic properties. Propionate is also characterized by anti-inflammatory and antiapoptotic features but moreover has antihypertensive and antilipidemic effects. Acetate can reduce inflammation and insulin sensitivity, and normalize glucose tolerance. Nowadays, the search for new postbiotics still proceeds [61,62]. Amino acids are comprehensive candidates for this role. They are crucial for intestinal integrity and rebuilding the microvilli of the gut's epithelial cells, restoring gut homeostasis. Threonine, serine, and glycine are important for gut mucosa production. Cysteine also improves gut barrier function through the prevention of premature senescence of endothelial cells. On the other hand, branched-chain amino acids and aromatic amino acids have pro-oxidant and pro-inflammatory properties. Moreover, amino acids allow for alkalization of stomach pH, which leads to better probiotics translocation through the stomach, which potentiates probiotics action [63]. Besides, postbiotics obtained from different bacteria can have different properties and biological action [61].

Synbiotics are a promising recent investigation substance, which contains prebiotic and probiotic combinations. Nowadays the majority of beneficial synbiotics are proposed, but all of them are still under investigation [58].

Nevertheless, one of the cornerstones of gut microbiota modulation is antibiotic prescription. Rifaximin has a strong gut microbiota modulation effect: increases *Eubacteriaceae* and reduces *Veillonellaceae*, highly increases serum level of saturated and unsaturated fatty acids with reduction microbiome-metabolome connections involving *Enterobacteriaceae*, *Porphyromonadaceae*, and *Bacteroidaceae*, without impairing those regarding autochthonous taxa [26].

Fecal microbiota transplantation – it is a transfer of gut microbiota obtained from healthy donor feces into the patient's gastrointestinal tract. According to FDA administration, it is used only to treat recurrent and refractory *Clostridium difficile* infections. However potential indications (still in investigation) are gastrointestinal, metabolic, neurodegenerative, autoimmune, infectious disorders, and even cancer. In addition to the standardization of the procedure protocol, the risk of disease transmission is still present, because gut microbiota viral and fungal composition is understudied. Besides, the impacts of the procedure on the recipient's immune system are also unclear and can be harmful, which can be explained by the unknown interactions between the variability of the host and disease genotypes / phenotypes [64].

Conclusions

1. The main factors which can improve gut microbiota composition were observed and compared in this study. They can be divided into two groups: nonpharmacological and pharmacological.

2. Non-pharmacological methods of gut microbiota improvement are the safest, the most traditional and widely known: healthy diet and physical activity, good sleep, avoiding stress and bad habits, but they are the most difficult for patients' fulfillment and physician's monitoring. All listed are the components of a healthy way of life, which should be followed by everybody.

3. The widely prescribed drugs: antibiotics, steroids and non-steroids, proton pump inhibitors, laxatives, antidepressants,

etc. have strong influence on gut microbiota composition, what should be considered by doctor. Cancellation or replacement of certain medications can strongly influence gut microbiota.

4. Target medicines for gut microbiota improvement include prebiotics, probiotics, paraprobiotics, postbiotics, synbiotics, and antibiotics, all of them have their place and indisputable advantages in certain cases but have a weak evidence base. The trendiest approaches for today are paraprobiotics and postbiotics prescriptions.

5. Fecal gut microbiota transplantation is also an up-to-date method for multiple disease correction but its efficacy for optimizing health needs to be proven.

6. So, gut microbiota improvement methods are an up-to-date topic for practical medicine, which is closely connected with primary and secondary prophylaxis, treatment, and prevention of different pathologies.

Perspectives of subsequent scientific research. Further studies in appropriate patient groups with prolonged monitoring of medicines which improve gut microbiota composition is a recent research way, which help to better understand the role of gut microbiota dysbiosis in different disorders pathogenesis, and to found the possible ways of their prophylaxis.

Funding

The study was done according to the scientific research work "Changes in protein, carbohydrate and lipid metabolism in patients with coronary heart disease and hypertension with cardiac arrhythmias, the possibility of drug correction", state registration No. 0121U108875 (2021–2023).

Information about the authors:

Melnichuk I. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-0659-1476

Sharaieva M. L., MD, PhD, Associate Professor of Internal Medicine Department No. 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: 0000-0002-8891-7336

Amrita Gargi, 5th course student Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0005-1520-2267

Lyzogub V. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Internal Medicine Department No. 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-3603-7342

Відомості про авторів:

Мельничук І. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Шараєва М. Л., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Амріта Гаргі, студентка V курсу, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Лизогуб В. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

References

- Bordenstein SR, Theis KR. Host Biology in Light of the Microbiome: Ten Principles of Holobionts and Hologenomes. *PLoS Biol.* 2015;13(8):e1002226. doi: 10.1371/journal.pbio.1002226
- Inda MC, Joshi S, Wang T, Bolaender A, Gandu S, Koren IJ, et al. The epichaperome is a mediator of toxic hippocampal stress and leads to protein connectivity-based dysfunction. *Nat Commun.* 2020;11(1):319. doi: 10.1038/s41467-019-14082-5

3. Forkosh E, Ilan Y. The heart-gut axis: new target for atherosclerosis and congestive heart failure therapy. *Open Heart*. 2019;6(1):e000993. doi: [10.1136/openhrt-2018-000993](https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000993)
4. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):135. doi: [10.1038/s41392-022-00974-4](https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4)
5. Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Bilinski J, Caselli E, Comelli EM, et al. Microbiota medicine: towards clinical revolution. *J Transl Med*. 2022;20(1):111. doi: [10.1186/s12967-022-03296-9](https://doi.org/10.1186/s12967-022-03296-9)
6. Mamic P, Snyder M, Tang WH. Gut Microbiome-Based Management of Patients With Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(17):1729-39. doi: [10.1016/j.jacc.2023.02.045](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.045)
7. Vich Vila A, Collij V, Sanna S, Sinha T, Imhann F, Bourgonje AR, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun*. 2020;11(1):362. doi: [10.1038/s41467-019-14177-z](https://doi.org/10.1038/s41467-019-14177-z)
8. Trøseid M, Andersen GØ, Broch K, Hov JR. The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions. *EBioMedicine*. 2020;52:102649. doi: [10.1016/j.ebiom.2020.102649](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102649)
9. Liu H, Chen X, Hu X, Niu H, Tian R, Wang H, et al. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity. *Microbiome*. 2019;7(1):68. doi: [10.1186/s40168-019-0683-9](https://doi.org/10.1186/s40168-019-0683-9)
10. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*. 2017;5(4):e1373208. doi: [10.1080/21688370.2017.1373208](https://doi.org/10.1080/21688370.2017.1373208)
11. Lyzohub VH, Kramarova VN, Melnychuk IO. [Role of intestinal microbiota changes in cardiovascular diseases pathogenesis]. *Zaporozhye medical journal*. 2019;5(5):672-8. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2019.5.179462](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179462)
12. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(3):473-93. doi: [10.1007/s00018-018-2943-4](https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4)
13. Fong W, Li Q, Yu J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. *Oncogene*. 2020;39(26):4925-43. doi: [10.1038/s41388-020-1341-1](https://doi.org/10.1038/s41388-020-1341-1)
14. Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V, Scaldaferrì F, Masucci L, Gasbarrini A, et al. The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(22):4742-9.
15. Campaniello D, Corbo MR, Sinigaglia M, Speranza B, Racioppo A, Altieri C, et al. How Diet and Physical Activity Modulate Gut Microbiota: Evidence, and Perspectives. *Nutrients*. 2022;14(12):2456. doi: [10.3390/nu14122456](https://doi.org/10.3390/nu14122456)
16. Losno EA, Siefertle K, Perez-Cueto FJA, Ritz C. Vegan Diet and the Gut Microbiota Composition in Healthy Adults. *Nutrients*. 2021;13(7):2402. doi: [10.3390/nu13072402](https://doi.org/10.3390/nu13072402)
17. Kahleova H, Rembert E, Alwarith J, Yonas WN, Tura A, Holubkov R, et al. Effects of a Low-Fat Vegan Diet on Gut Microbiota in Overweight Individuals and Relationships with Body Weight, Body Composition, and Insulin Sensitivity. A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2020;12(10):2917. doi: [10.3390/nu12102917](https://doi.org/10.3390/nu12102917)
18. Argyridou S, Davies MJ, Biddle GJ, Bernieh D, Suzuki T, Dawkins NP, et al. Evaluation of an 8-Week Vegan Diet on Plasma Trimethylamine-N-Oxide and Postchallenge Glucose in Adults with Dysglycemia or Obesity. *J Nutr*. 2021;151(7):1844-53. doi: [10.1093/jn/nxab046](https://doi.org/10.1093/jn/nxab046)
19. Codella R, Luzzi L, Terruzzi I. Exercise has the guts: How physical activity may positively modulate gut microbiota in chronic and immune-based diseases. *Dig Liver Dis*. 2018;50(4):331-41. doi: [10.1016/j.dld.2017.11.016](https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.11.016)
20. Argyridou S, Bernieh D, Henson J, Edwardson CL, Davies MJ, Khunti K, et al. Associations between physical activity and trimethylamine N-oxide in those at risk of type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2):e001359. doi: [10.1136/bmjdr-2020-001359](https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001359)
21. Neroni B, Evangelisti M, Radocchia G, Di Nardo G, Pantanella F, Villa MP, et al. Relationship between sleep disorders and gut dysbiosis: what affects what? *Sleep Med*. 2021;87:1-7. doi: [10.1016/j.sleep.2021.08.003](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.08.003)
22. Molina-Torres G, Rodriguez-Arrastia M, Roman P, Sanchez-Labraca N, Cardona D. Stress and the gut microbiota-brain axis. *Behav Pharmacol*. 2019;30(2 and 3-Spec Issue):187-200. doi: [10.1097/FBP.0000000000000478](https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000478)
23. Fan J, Zhou Y, Meng R, Tang J, Zhu J, Aldrich MC, et al. Cross-talks between gut microbiota and tobacco smoking: a two-sample Mendelian randomization study. *BMC Med*. 2023;21(1):163. doi: [10.1186/s12916-023-02863-1](https://doi.org/10.1186/s12916-023-02863-1)
24. Antinozzi M, Giffi M, Sini N, Gallè F, Valeriani F, De Vito C, et al. Cigarette Smoking and Human Gut Microbiota in Healthy Adults: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2022;10(2):510. doi: [10.3390/biomedicines10020510](https://doi.org/10.3390/biomedicines10020510)
25. Engen PA, Green SJ, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. *Alcohol Res*. 2015;37(2):223-36.
26. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut*. 2016;65(11):1906-15. doi: [10.1136/gutjnl-2016-312297](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312297)
27. Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, Maruy A, Sdepanian VL, Cohen H. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:572912. doi: [10.3389/fcimb.2020.572912](https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572912)
28. Maseda D, Ricciotti E. NSAID-Gut Microbiota Interactions. *Front Pharmacol*. 2020;11:1153. doi: [10.3389/fphar.2020.01153](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01153)
29. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491-502. doi: [10.1038/nrgastro.2017.75](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75)
30. Wang X, Yue H, Zhang H, Wan L, Ji S, Geng C. Preventive Effects of Long-Term Intake of Plant Oils With Different Linoleic Acid/Alpha-Linolenic Acid Ratios on Acute Colitis Mouse Model. *Front Nutr*. 2022;9:788775. doi: [10.3389/fnut.2022.788775](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.788775)
31. Xie J, Li LF, Dai TY, Qi X, Wang Y, Zheng TZ, et al. Short-Chain Fatty Acids Produced by Ruminococcaceae Mediate α -Linolenic Acid Promote Intestinal Stem Cells Proliferation. *Mol Nutr Food Res*. 2022;66(1):e2100408. doi: [10.1002/mnfr.202100408](https://doi.org/10.1002/mnfr.202100408)
32. Mercola J, D'Adamo CR. Linoleic Acid: A Narrative Review of the Effects of Increased Intake in the Standard American Diet and Associations with Chronic Disease. *Nutrients*. 2023;15(14):3129. doi: [10.3390/nu15143129](https://doi.org/10.3390/nu15143129)
33. Djuricic I, Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and metabolic health: novel insights. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2022;25(6):436-42. doi: [10.1097/MCO.0000000000000865](https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000865)
34. Fu Y, Wang Y, Gao H, Li D, Jiang R, Ge L, et al. Associations among Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, the Gut Microbiota, and Intestinal Immunity. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:8879227. doi: [10.1155/2021/8879227](https://doi.org/10.1155/2021/8879227)
35. Molendi-Coste O, Legry V, Leclercq IA. Why and How Meet n-3 PUFA Dietary Recommendations? *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:364040. doi: [10.1155/2011/364040](https://doi.org/10.1155/2011/364040)
36. Hughes RL, Alvarado DA, Swanson KS, Holscher HD. The Prebiotic Potential of Inulin-Type Fructans: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2022;13(2):492-529. doi: [10.1093/advances/nmab119](https://doi.org/10.1093/advances/nmab119)
37. Okburan G, Kiziler S. Human milk oligosaccharides as prebiotics. *Pediatr Neonatol*. 2023;64(3):231-8. doi: [10.1016/j.pedneo.2022.09.017](https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2022.09.017)
38. Yang Z, Huang T, Li P, Ai J, Liu J, Bai W, et al. Dietary Fiber Modulates the Fermentation Patterns of Cyanidin-3-O-Glucoside in a Fiber-Type Dependent Manner. *Foods*. 2021;10(6):1386. doi: [10.3390/foods10061386](https://doi.org/10.3390/foods10061386)
39. Schaafsma A, Mallee L, van den Belt M, Floris E, Kortman G, Veldman J, et al. The Effect of A Whey-Protein and Galacto-Oligosaccharides Based Product on Parameters of Sleep Quality, Stress, and Gut Microbiota in Apparently Healthy Adults with Moderate Sleep Disturbances: A Randomized Controlled Cross-Over Study. *Nutrients*. 2021;13(7):2204. doi: [10.3390/nu13072204](https://doi.org/10.3390/nu13072204)
40. Villagelí D, Lyte M. Dopamine production in *Enterococcus faecium*: A microbial endocrinology-based mechanism for the selection of probiotics based on neurochemical-producing potential. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207038. doi: [10.1371/journal.pone.0207038](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207038)
41. Suh MG, Bae GY, Jo K, Kim JM, Hong KB, Suh HJ. Photoprotective Effect of Dietary Galacto-Oligosaccharide (GOS) in Hairless Mice via Regulation of the MAPK Signaling Pathway. *Molecules*. 2020;25(7):1679. doi: [10.3390/molecules25071679](https://doi.org/10.3390/molecules25071679)
42. Filosa S, Di Meo F, Crispi S. Polyphenols-gut microbiota interplay and brain neuromodulation. *Neural Regen Res*. 2018;13(12):2055-9. doi: [10.4103/1673-5374.241429](https://doi.org/10.4103/1673-5374.241429)
43. Luo C, Wei X, Song J, Xu X, Huang H, Fan S, et al. Interactions between Gut Microbiota and Polyphenols: New Insights into the Treatment of Fatigue. *Molecules*. 2022;27(21):7377. doi: [10.3390/molecules27217377](https://doi.org/10.3390/molecules27217377)
44. Davinelli S, Scapagnini G. Interactions between dietary polyphenols and aging gut microbiota: A review. *Biofactors*. 2022;48(2):274-84. doi: [10.1002/biof.1785](https://doi.org/10.1002/biof.1785)
45. Duda-Chodak A, Tarko T. Possible Side Effects of Polyphenols and Their Interactions with Medicines. *Molecules*. 2023;28(6):2536. doi: [10.3390/molecules28062536](https://doi.org/10.3390/molecules28062536)

46. Cronin P, Joyce SA, O'Toole PW, O'Connor EM. Dietary Fibre Modulates the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021;13(5):1655. doi: [10.3390/nu13051655](https://doi.org/10.3390/nu13051655)
47. Zapico A, Arbolea S, Ruiz-Saavedra S, Gómez-Martín M, Salazar N, Nogacka AM, et al. Dietary xenobiotics, (poly)phenols and fibers: Exploring associations with gut microbiota in socially vulnerable individuals. *Front Nutr*. 2022;9:1000829. doi: [10.3389/fnut.2022.1000829](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1000829)
48. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14. doi: [10.1038/nrgastro.2014.66](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66)
49. Azad MA, Sarker M, Li T, Yin J. Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9478630. doi: [10.1155/2018/9478630](https://doi.org/10.1155/2018/9478630)
50. Zawistowska-Rojek A, Tyski S. Are Probiotic Really Safe for Humans? *Pol J Microbiol*. 2018;67(3):251-8. doi: [10.21307/pjm-2018-044](https://doi.org/10.21307/pjm-2018-044)
51. Gawalko M, Agbaedeng TA, Saljic A, Müller DN, Wilck N, Schnabel R, et al. Gut microbiota, dysbiosis and atrial fibrillation. Arrhythmogenic mechanisms and potential clinical implications. *Cardiovasc Res*. 2022;118(11):2415-27. doi: [10.1093/cvr/cvab292](https://doi.org/10.1093/cvr/cvab292)
52. Kaźmierczak-Siedlecka K, Ruskowski J, Fic M, Folwarski M, Makarewicz W. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: A Non-bacterial Microorganism Used as Probiotic Agent in Supporting Treatment of Selected Diseases. *Curr Microbiol*. 2020;77(9):1987-96. doi: [10.1007/s00284-020-02053-9](https://doi.org/10.1007/s00284-020-02053-9)
53. Ma X, Tian M, Yu X, Liu M, Li B, Ren D, et al. Characterization and Preliminary Safety Evaluation of *Akkermansia muciniphila* PROBIO. *Foods*. 2024;13(3):442. doi: [10.3390/foods13030442](https://doi.org/10.3390/foods13030442)
54. Konstanti P, Ligthart K, Fryganas C, Constantinou P, Smidt H, de Vos WM, et al. Physiology of γ -aminobutyric acid production by *Akkermansia muciniphila*. *Appl Environ Microbiol*. 2024;90(1):e0112123. doi: [10.1128/aem.01121-23](https://doi.org/10.1128/aem.01121-23)
55. Yaghoubfar R, Zare Banadkoki E, Ashrafian F, Shahryari A, Kariman A, Davari M, et al. The impact of *Akkermansia muciniphila* and its extracellular vesicles in the regulation of serotonergic gene expression in a small intestine of mice. *Anaerobe*. 2023;83:102786. doi: [10.1016/j.anaerobe.2023.102786](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2023.102786)
56. Zhao X, Zhao J, Li D, Yang H, Chen C, Qin M, et al. *Akkermansia muciniphila*: A potential target and pending issues for oncotherapy. *Pharmacol Res*. 2023;196:106916. doi: [10.1016/j.phrs.2023.106916](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106916)
57. Nataraj BH, Ali SA, Behare PV, Yadav H. Postbiotics-parabiotics: the new horizons in microbial biotherapy and functional foods. *Microb Cell Fact*. 2020;19(1):168. doi: [10.1186/s12934-020-01426-w](https://doi.org/10.1186/s12934-020-01426-w)
58. Li HY, Zhou DD, Gan RY, Huang SY, Zhao CN, Shang A, et al. Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(9):3211. doi: [10.3390/nu13093211](https://doi.org/10.3390/nu13093211)
59. Cuevas-González PF, Liceaga AM, Aguilar-Toalá JE. Postbiotics and parabiotics: From concepts to applications. *Food Res Int*. 2020;136:109502. doi: [10.1016/j.foodres.2020.109502](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109502)
60. Siciliano RA, Reale A, Mazzeo MF, Morandi S, Silveti T, Brasca M. Parabiotics: A New Perspective for Functional Foods and Nutraceuticals. *Nutrients*. 2021;13(4):1225. doi: [10.3390/nu13041225](https://doi.org/10.3390/nu13041225)
61. Scott E, De Paepe K, Van de Wiele T. Postbiotics and Their Health Modulatory Biomolecules. *Biomolecules*. 2022;12(11):1640. doi: [10.3390/biom12111640](https://doi.org/10.3390/biom12111640)
62. Panebianco C, Villani A, Pisati F, Orsenigo F, Ulaszewska M, Latiano TP, et al. Butyrate, a postbiotic of intestinal bacteria, affects pancreatic cancer and gemcitabine response in in vitro and in vivo models. *Biomed Pharmacother*. 2022;151:113163. doi: [10.1016/j.biopha.2022.113163](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113163)
63. Maguire M, Maguire G. Gut dysbiosis, leaky gut, and intestinal epithelial proliferation in neurological disorders: towards the development of a new therapeutic using amino acids, prebiotics, probiotics, and postbiotics. *Rev Neurosci*. 2019;30(2):179-201. doi: [10.1515/revneuro-2018-0024](https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0024)
64. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc*. 2019;118 Suppl 1:S23-1. doi: [10.1016/j.jfma.2018.08.011](https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.011)

Клінічні та нейровізуалізаційні аспекти розладів форми мислення при шизофренії: короткий описовий огляд

О. А. Левада^{ID} A-F, О. С. Троян^{ID} *B,C,D,E,F

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

розлади форми мислення, шизофренія, морфометрична нейровізуалізація.

Keywords:

formal thought disorder, schizophrenia, morphometric neuroimaging.

Надійшла до редакції /
Received: 22.01.2024

Після доопрацювання /
Revised: 21.02.2024

Схвалено до друку /
Accepted: 26.02.2024

Конфлікт інтересів:

відсутній.

Conflicts of interest:

authors have no conflict of interest to declare.

*E-mail:

troian.o.s@mphu.edu.ua

Мета роботи – аналіз сучасних даних щодо клініко-нейровізуалізаційних аспектів розладів форми мислення (РФМ) у пацієнтів із шизофренією для створення актуальної патогенетичної моделі їх основних форм.

Матеріали і методи. Проаналізували англійськомовні публікації в бібліографічній базі даних Medline (PubMed). До аналізу залучено лише ті дослідження структурної магнітно-резонансної томографії (МРТ), у яких надано чітку клінічну оцінку РФМ при шизофренії, а протокол нейровізуалізації відповідав загальноновизнаним стандартам (наприклад, як у ENIGMA Schizophrenia Working Group). Клінічно розрізняли позитивний і негативний РФМ, згідно з The positive and negative syndrome scale (PANSS).

Результати. У клінічному аспекті до РФМ належать принаймні 30 феноменів. Під час клініко-нейровізуалізаційних досліджень розрізняють позитивний і негативний РФМ, згідно з PANSS. Позитивний РФМ виявляється дезорганізацією процесів мислення і маніфестує переважно порушеннями цілеспрямованої його послідовності. Негативний РФМ виявляється порушеннями абстрактно-символічного способу мислення, відсутністю спонтанності та стереотипністю. За даними морфометричної МРТ, для розвитку обох форм РФМ мають значення атрофічні зміни мозкових ділянок, що належать до нейрональних сіток контролю когніцій та імпульсів (префронтальна та передня поясна кора), емоційної обробки (амігдала), абстрактного мислення та уяви (латеральна потилична кора). Негативний РФМ асоціюється передусім з ураженням префронтально-цигулярних кіл, що є анатомо-функціональним субстратом виконавчих функцій. Унікальною особливістю позитивного РФМ є атрофія структур лівої скроневої частки, що призводить до розладів мовлення семантичного рівня. Методом віртуальної гістології встановлено, що обидві форми РФМ пов'язані з білатеральними змінами астроцитів і дендритних шипів у залучених анатомічних ділянках. Позитивний РФМ також асоціюється з патологічними змінами мікроглії у двох півкулях, а при негативному РФМ мікрогліальні порушення виявляють лише в правій півкулі.

Висновки. Позитивний РФМ при шизофренії пов'язаний переважно з атрофічними (астрогліально-мікрогліальними) процесами сіток когнітивного контролю, негативний – з атрофією сіток семантичної обробки вербальної інформації. При обидвох формах залучені сітки емоційного процесингу, абстрактного мислення та уяви. Лікувальні стратегії РФМ мають включати впливи на астрогліальну та мікрогліальну дисфункцію.

Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 2(61). С. 144-151

Clinical and neuroimaging aspects of formal thought disorder in schizophrenia: a brief narrative review

O. A. Levada, O. S. Troian

Aim. To analyze current sources regarding the clinical and neuroimaging aspects of formal thought disorder (FTD) in patients with schizophrenia to create an up-to-date pathogenetic model of its main forms.

Materials and methods. English-language publications in the Medline database (PubMed) were analyzed for this review. We analyzed only structural magnetic resonance imaging (MRI) studies in which a clear clinical assessment of FTD in schizophrenia is provided and the neuroimaging protocol meets generally accepted standards (as in the ENIGMA Schizophrenia Working Group). For the clinical division of FTD, positive and negative FTD were distinguished according to the positive and negative syndrome scale (PANSS).

Results. From a clinical point of view, FTD includes at least 30 phenomena. For clinical and neuroimaging studies, division into positive and negative FTD is used according to the PANSS. Positive FTD is manifested by the disorganization of thinking processes and exhibits mainly in violations of its purposeful sequence. Negative FTD is manifested by violations of the abstract-symbolic way of thinking, lack of spontaneity, and stereotyping. According to morphometric MRI data, atrophic changes in brain regions related to neuronal networks of cognition and impulse control (prefrontal and anterior cingulate cortex), emotional processing (amygdala), abstract thinking, and imagination (lateral occipital cortex) are important for the development of both forms of FTD. Negative FTD is mainly associated with damage to the prefronto-cingulate circles, which are the anatomical and functional

substrates of executive functions. A unique feature of positive FTD is atrophy of the structures of the left temporal lobe, which leads to language disorders at the semantic level. Using the method of virtual histology, it was established that both forms of FTD are associated with bilateral changes in astrocytes and dendritic spines in the involved anatomical regions. A positive FTD is also associated with pathological changes in microglia in two hemispheres, while with a negative FTD, microglial damages are present only in the right hemisphere.

Conclusions. Positive FTD in schizophrenia is mainly associated with atrophic (astroglial-microglial) processes of cognitive control networks, negative – with the atrophy of networks of semantic processing of verbal information. In both forms, networks of emotional processing, abstract thinking, and imagination are involved. Treatment strategies for FTD should include effects on astroglial and microglial dysfunction.

Modern medical technology. 2024;16(2):144-151

Як розлади форми мислення (РФМ) визначають порушення мовлення та суб'єктивні зміни в процесі мислення, що стосуються більше його форми, ніж змісту (як це спостерігають, наприклад, при маяченні) [1]. РФМ є трансдіагностичним клінічним конструктом, прояви якого можна визначити при багатьох психічних розладах, включаючи великий депресивний, біполярний, нейрокогнітивні та особистісні [2]. Однак історично (з часу перших описів W. Griesinger (1861), J. Séglas (1892) та R. Masseldon (1902)), а також після визначення перших діагностичних критеріїв (E. Kraepelin, C. G. Jung та E. Bleuler) РФМ традиційно пов'язували з шизофренією [3]. РФМ у пацієнтів із шизофренією асоціюються з підвищеним рівнем госпіталізації [4], ризиком безробіття [5], зниженням якості життя [6] та здатністю до пристосування, що визначається професійним функціонуванням і самопідтримкою [5].

Вивчення нейробіології РФМ важливе і з теоретичного, і з практичного погляду. Воно дає змогу сформуванню чіткішої уявлення про патогенетичні механізми, що лежать в основі РФМ, та обґрунтувати лікувальні стратегії, що базуються на їхньому патогенезі. В інтегративному огляді [1] узагальнено низку аспектів феноменології, діагностики, перебігу, генетики, нейротрансмісії, клітинної біології, електрофізіології та візуалізації мозку при РФМ, а нейровізуалізаційні дослідження, що здійснені в останні роки, дають змогу детальніше вивчити клініко-анатомічні зв'язки РФМ.

Мета роботи

Аналіз сучасних даних щодо клініко-нейровізуалізаційних аспектів розладів форми мислення у пацієнтів із шизофренією для створення актуальної патогенетичної моделі їх основних форм.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили пошук англомовних праць у бібліографічній базі даних Medline (PubMed). До аналізу залучено лише ті дослідження структурної магнітно-резонансної томографії (МРТ), у яких надано чітку клінічну оцінку РФМ при шизофренії, а протокол нейровізуалізації відповідав загально визначеним стандартам (наприклад, як у ENIGMA Schizophrenia Working Group) [7,8]. У цих дослідженнях застосовують загальну лінійну модель, у якій пов'язують клінічні показники (РФМ) з регіональною площею поверхні або вимірюванням товщини кори кожної мозкової ділянки,

згідно з атласом Десікана–Кілліані [9], з поправкою на вік, стать і внутрішньочерепний об'єм [10].

Клінічно розрізняли позитивний і негативний РФМ. Цей поділ уже застосовували, і він визнаний валідним для встановлення нейроанатомічного базису РФМ [11]. Для розуміння цієї спрощеної класифікації спочатку зробили детальний огляд феноменології РФМ і редукційних підходів до визначення позитивної й негативної його дименсій.

Результати

Клінічні параметри РФМ. Аналіз пулу клінічних досліджень показав, що найбільш вичерпно феноменологія РФМ наведена в Шкалі розладів мислення та мови (Thought and Language Disorder (TALD) scale) [2]. Вона охоплює 30 симптомів РФМ (табл. 1), розрізняє об'єктивні (позитивні та негативні) і суб'єктивні (позитивні та негативні) симптоми РФМ. До Шкали додано керівництво, в якому надано операціональні визначення клінічним симптомам РФМ і приклади їх проявів. Градація кожного симптому здійснюється за бальною шкалою: 0 – симптому немає, 1 – сумнівний (не безумовно патологічний; може також виникнути у здорових людей), 2 – легкий, 3 – помірний, 4 – тяжкий.

Інші стандартизовані діагностичні підходи до РФМ – Шкала розладів мислення, мови та спілкування (The Thought, Language, and Communication Disorders (TLC) scale) [12], Індекс мислення та мови (The Thought and Language Index (TLI)) [13] та Індекс розладів мислення (The Thought Disorder Index (TDI)) [14].

Шкала розладів мислення, мови та спілкування (TLC scale) ґрунтується на описовій психопатологічній традиції. Вона містить опис лише 20 симптомів РФМ, як-от бідність мовлення, бідність змісту мовлення, мовленнєвий натиск, мовлення з відволіканням, тангенціальність, «сходження з рейок», інкогеренція, алогізми, «брякання», неологізми, словесні апроксимації, ґрунтовність, втрата мети мовлення, персеверації, ехолалія, блокування думок, манірне мовлення, егоцентричне мовлення, фонематичні та семантичні парафазії [12]. Недолік цієї шкали полягає у тому, що не включено суб'єктивні прояви РФМ [1].

Індекс мислення та мови (TLI) [13] оцінює вісім аномалій мовлення (бідність мовлення, втрата мети мовлення, розкутість, своєрідне слововживання, своєрідна побудова речень, своєрідна логіка, персеверації та відволікання). Ці порушення дослідник має виявити в однохвилинному зразку

Таблиця 1. Короткий опис клінічних проявів розладів форми мислення за Шкалою розладів мислення та мови (TALD scale) [2]

Назва клінічного прояву РФМ	Визначення та короткий клінічний опис РФМ
Об’єктивні позитивні симптоми	
Ґрунтовність (Circumstantiality)	Мислення обхідне; другорядні деталі не можуть бути відокремлені від важливих деталей. Суть втрачається за описом деталей, але мета висловлювання не втрачається повністю. Недостатня здатність опрацьовувати абстрактну інформацію може бути однією з кількох причин ґрунтовності, а також нездатності пропустити незначні речі, навіть якщо пацієнт знає, що вони несуттєві.
«Сходження з рейок» (Derailment)	Варіант спонтанних висловлювань, коли окремі ідеї «збиваються з колії» на інші думки, що є опосередковано пов’язаними. Думки можуть бути висловлені поряд без будь-якого значущого зв’язку, або пацієнт може переключатися з однієї системи відліку на іншу. Іноді між ідеями можуть бути нечіткі зв’язки. Одним із проявів цього розладу є повільне постійне «зісковзування», коли жодне «сходження з рейок» не є особливо складним, тому мовець усе далі й далі «збивається з колії» з кожним сходженням, не усвідомлюючи, що його відповідь більше не пов’язана з поставленим запитанням.
Тангенціальність (Tangentiality)	Ідеї «не течуть» прямим шляхом. У довших уривках мовлення зміст повільно віддаляється від вихідної точки. Пацієнт не повертається до початкової теми.
Дисоціація мислення (Неузгодженість / відволікання) (Dissociation of Thinking (Incoherence / Distraction))	Зміст речення чи думки не пов’язаний із тим, що сказано раніше. На відміну від «сходження з рейок», де асоціативні мости все ще можна розпізнати, дисоціація мислення – стан, при якому слова, речення та думки не мають відношення один до одного. У менш складних випадках окремі речення можуть мати сенс, однак без зв’язку між ними. У найтяжчих випадках речення не зв’язані, немає зв’язку навіть між окремими словами (розсіяне мовлення).
Мимо-відповіді (Crosstalk)	Пацієнт не відповідає по суті, хоча він зрозумів запитання. Цей феномен пояснюють не тим, що відповідь на запитання неправильна, а тим, що пацієнт відповідає поза запитанням. Якщо інтерв’юєр припускає, що пацієнт дає мимо-відповідь, необхідно перевірити, чи правильно опитуваний зрозумів запитання. Для цього слід попросити пацієнта його повторити. Навмисне ігнорування запитання не оцінюють як мимо-відповідь.
Персеверації (Perseveration)	Дотримання раніше згаданих ідей і тем, що більше не відповідають поточному контексту розмови.
Вербірація (Verbigeration)	Непотрібне повторення одного слова.
Обрив думки (Rupture of Thought)	Раптове переривання попереднього потоку мислення, що спостерігають об’єктивно.
Мовленнєвий натиск (Pressured Speech)	Підвищена швидкість мовленнєвої продукції.
Логорея (Logorrhoea)	Надмірне бажання говорити. Мовлення саме по собі може бути зв’язним і логічним. Прискорене мовлення не обов’язкове. Спілкування з хворим утруднене. Пацієнт або не може розпізнати, коли його перебивають, або просто ігнорує це.
Манірне мовлення (Manneristic Speech)	Для спостерігача мовлення (вибір слів, структура речень, артикуляція чи просодія) здається афектованим і витіюватим, ексцентричним, неприродним, помпезним, роздутим, химерним, стилізованим чи вигадливим.
Семантична парафазія (Semantic Paraphasia)	Заміна одного слова іншим (заміна семантично пов’язана з відповідним словом). Мовник може визнати або не визнати свою помилку і спробувати її виправити.
Фонематична парафазія (Phonemic Paraphasia)	Помилка вимови (щодо фонетичної артикуляції) слова. Більш легкі форми можуть виникати як «обмовки» в повсякденному мовленні. Мовник зазвичай визнає свою помилку і може спробувати її виправити.
Неологізми (Neologisms)	Утворення нових слів, що не відповідають лексичним правилам. Більшість неологізмів не є зрозумілими безпосередньо. У крайньому разі пацієнт може сформувати або використовувати нову штучну мову. Вирази або сленгові слова, які використовують у певних групах або субкультурах (наприклад, наркобізнес), не класифікують як неологізми. Також слід виключити недостатні мовленнєві здібності (наприклад, у того, хто не є носієм мови).
«Брязкання» (Clanging)	Мовлення, у якому вибором слів, здається, керують звуки, а не значущі зв’язки, внаслідок чого погіршується розбірливість, з’являються зайві слова. На додаток до римованих зв’язків ця модель мовлення може також включати каламбурні асоціації, коли слово, подібне за звучанням (багатозначність / гомофонія), викликає нову думку.

Продовження таблиці 1.

Назва клінічного прояву РФМ	Визначення та короткий клінічний опис РФМ
Ехолалія (Echolalia)	Безглузді повтори слів і речень без урахування їхніх значень і семантичних функцій. Пацієнт повторює слова або речення інтерв'юера. Виняток: повтор запитання, щоб уточнити його та сформулювати відповідь. Зазвичай на це вказує переформулювання запитання або повторення кількох останніх слів.
Бідність змісту мовлення (Poverty of Content of Speech)	Хоча відповіді досить довгі, щоб мовлення було достатнім за обсягом, воно передає мало інформації. Мовлення, як правило, розпливчасте, часто надто абстрактне або надто конкретне, з повторами, стереотипне. Інтерв'юер може розпізнати це порушення, спостерігаючи, що пацієнт говорив досить довго, але не дав достатньо інформації, щоб відповісти на запитання. І навпаки, пацієнт може надати достатньо інформації, застосувавши багато слів, хоча відповідь можна було надати одним – двома реченнями.
Обмежене мислення (Restricted Thinking)	Обмеження в діапазоні змісту, прихильність до однієї чи кількох тем або фіксація на кількох ключових ідеях. Під час розмови хворий відчуває труднощі з переходом від однієї теми до іншої або постійно повертається до початкової теми. Для успішного дослідження необхідно, щоб експерт пропонував пацієнту різні теми.
Об'єктивні негативні симптоми	
Сповільнене мислення (Slowed Thinking)	На думку спостерігача, процес мислення пацієнта сповільнений. Внаслідок такого млявого процесу мислення розмова також стає млявою.
Бідність мовлення (Poverty of Speech)	Обмеження обсягу спонтанного мовлення. Відповіді на поставлені запитання, як правило, короткі, конкретні та нерозгорнуті. Додаткову інформацію без запиту надає рідко. Відповіді можуть бути односторонніми, а деякі запитання взагалі залишаються без відповіді. Щоб виявити цей розлад, треба дати пацієнту достатньо часу для відповіді та її уточнення.
Конкретизм (конкретне мислення) (Concretism)	Конкретизм стосується труднощів щодо розуміння абстрактних речень або фраз (наприклад, розуміння / тлумачення прислів'їв, метафор, жартів). Пацієнт дотримується конкретного значення слів / висловлювань.
Суб'єктивні негативні симптоми	
Блокування (Blocking)	Визначене дослідником блокування потоку думок, також відоме як «втрата ходу думок». Пацієнт суб'єктивно помічає блокування. Включено феномен «згасання», який належить до повільного згасання думки, на відміну від раптового припинення (у значенні «обриву думки»). Згасання також може відбуватися як коливання (думка спочатку стає слабшою, потім знову стає чіткішою, а потім знову зникає). На відміну від втрати мислення, згасання можна встановлювати лише тоді, коли пацієнт сам повідомляє про це явище. Блокування та згасання можуть виникати з «втручанням у мислення» або без нього.
Румінації (Rumination)	Хворий постійно переймається через переважно неприємні теми. Пацієнту складно переривати цей негативний процес мислення. Румінація сприймається як неприємна, а в деяких випадках навіть болюча.
Бідність думок (Poverty of Thought)	Пацієнт відчуває, що його мислення позбавлене уяви й обмежене кількома темами. Це може супроводжуватися або не супроводжуватися неприємними відчуттями.
Загальмоване мислення (Inhibited Thinking)	Процес мислення пацієнт сприймає як уповільнений або загальмований, ніби він думає всупереч внутрішньому опору. Хворий не в змозі подолати цю загальмованість думок. Загальмованість мислення може поглиблюватися до такого рівня, що у пацієнта виникає суб'єктивне відчуття, що він взагалі не може думати.
Рецептивна мовленнєва дисфункція (Receptive Speech Dysfunction)	Значення слів, низки слів або речень (наприклад, у розмовах, фільмах і радіопрограмах) можна осягнути або зрозуміти лише неповністю, із зусиллям або взагалі не зрозуміти. Внаслідок порушення рецептивних мовленнєвих здібностей у пацієнта можуть виникнути проблеми з міжособистісним спілкуванням.
Дисфункція експресивного мовлення (Expressive Speech Dysfunction)	Хворий помічає, що йому складно дібрати потрібні слова. Коли пацієнт говорить, він помічає, що вибір слів, мовленнєва точність і плавність слів порушені. Підбір відповідних слів не є швидко доступним або зовсім недоступним. У деяких випадках на думку спадають лише нечіткі та незрозумілі формулювання. При складних проявах спостерігають мимовідповіді, що можуть призвести до нетактовних або невідповідних висловлювань. Деякі пацієнти можуть намагатися компенсувати розлад, повторюючи порожні фрази та слова або навіть взагалі уникати розмови.
Дисфункція ініціативи та цілеспрямованості мислення (Dysfunction of Thought Initiative and Intentionality)	Хворий суб'єктивно відчуває відсутність ініціативи мислення, «енергії думки» та цілеспрямованості, усвідомлює дисфункцію. Порушення в ініціації або структурованні процесу мислення може призвести (через відсутність загальної концепції) до неможливості виконувати повсякденні дії (наприклад, готувати каву).

Продовження таблиці 1.

Назва клінічного прояву РФМ	Визначення та короткий клінічний опис РФМ
Суб'єктивні позитивні симптоми	
Втручання в мислення (Thought Interference)	Втручання в думки або ідеї, які не належать до поточної лінії. Втручання в мислення може бути зумовленим або не пов'язаним із зовнішніми подразниками. Думки, що заважають, є більш-менш нейтральними в аспекті їхньої афективної ролі.
Тиск / приплив думок (Pressure / Rush of Thoughts)	Численні думки різного змісту «вриваються» у свідомість пацієнта або нав'язуються йому, швидко змінюючи одна одну. Пацієнт не в змозі ні контролювати, ні придушувати ці думки, що з'являються та зникають.

мовлення пацієнта у відповідь на надані зображення Роршаха або тематичні тести на аперцепцію. Обмеження цього тесту полягають у тому, що він не фіксує суб'єктивні симптоми РФМ, звужує діагностичний діапазон РФМ, а також в істотній тривалості [1].

Індекс розладів мислення (TDI) [14] зосереджений на психодинамічних гіпотезах (змісті думок), але займає багато часу та не враховує всю різноманітність симптомів РФМ. Нині TDI широко не застосовують [1].

Крім спеціальних підходів до діагностики РФМ, що реалізуються наведеними шкалами, досить широко РФМ оцінюють за комбінацією низки опцій Шкали позитивних і негативних синдромів шизофренії (The positive and negative syndrome scale, PANSS) [15]. PANSS нині використовують як валідний інструмент у дослідженнях високої якості, що стосуються пацієнтів із шизофренією [16].

Загальну тяжкість РФМ за PANSS можна оцінити як суму балів за опціями P2, N5, N6 та N7 цієї шкали. Позитивні симптоми РФМ оцінюють опцією P2 (концептуальна дезорганізація), яка визначає тяжкість дезорганізації процесів мислення, що переважно характеризуються порушеннями його цілеспрямованої послідовності. Тяжкість негативних симптомів РФМ визначають як суму опцій N5, N6 і N7 PANSS. Опція N5 (труднощі в абстрактному мисленні) описує порушення у використанні абстрактно-символічного способу мислення, про що свідчать труднощі з класифікацією, формуванням узагальнень і виходом за межі конкретного чи егоцентричного мислення в завданнях на вирішення проблем. Опція N6 (немає спонтанності та потоку мовлення) оцінює зменшення нормального потоку спілкування, пов'язане з апатією, аволією, захисною позицією або когнітивним дефіцитом. Опція N7 (стереотипне мислення) описує зниження плинності, спонтанності та гнучкості мислення, про що свідчить жорсткий, повторюваний або безплідний зміст думок. Кожну з опцій оцінюють за 7-бальною шкалою: порушень немає – +1 бал, мінімальне порушення – +2 бали, легке – +3 бали, помірне – +4 бали, середньої тяжкості – +5 балів, тяжке – +6 балів, екстремальне – +7 балів.

Наведений розподіл на групи (домени, дименсії) позитивних і негативних симптомів – важливий крок до концептуалізації РФМ [17,18]. Цей підхід дає змогу інтегрувати ці домени до багатовимірної клініко-нейробіологічної моделі шизофренії, що відкриває нові можливості для вивчення патогенезу РФМ, зокрема методами нейровізуалізації [1]. Так, позитивні РФМ визначають як частину фактора дезорганізації

у трифакторних або чотирифакторних моделях симптомів шизофренії. Найкращою ілюстрацією таких симптомів є «сходження з рейок», збільшення обсягу мовленнєвої продукції (наприклад, логорея, мовленнєвий натиск), використання нових слів (неологізмів) та манірне мовлення [2]. Негативні РФМ концептуалізуються як кількісний дефіцит мовлення та мислення (наприклад, бідність мовлення, сповільнене мислення). Як правило, це визначають у пацієнтів із хронічною шизофренією [19].

Дані структурної МРТ при РФМ

Мозкові ділянки, залучені до патогенезу РФМ. У масштабному дослідженні ENIGMA Schizophrenia Working Group із залученням 752 пацієнтів із шизофренією та 1256 здорових осіб виявлено суттєві нейроанатомічні кореляти РФМ [8]. Так, наявність РФМ (об'єднаний пул пацієнтів із позитивним і негативним підтипом) анатомічно пов'язана з аномаліями лобно-потиличних ділянок мозку, а саме з медіальною орбітофронтальною корою, передньою поясною корою, латеральною потиличною корою. При негативному РФМ, крім цих ділянок, додатково визначали залученість лівої мигдалини [8]. У раніших і відносно нечисленних морфологічних дослідженнях встановили також важливість морфометричних змін фронто-цигулярних ділянок, стріо-інсулярної ділянки у пацієнтів із негативним РФМ [20] та лівої скроневої ділянки позаду слухової кори [21] для формування позитивного РФМ.

Підсумовуючи результати наведених досліджень, зауважимо: наявність РФМ безвідносно до його типу може бути пов'язана з анатомічними змінами лобно-потиличної нейрональної сітки. При цьому для негативного РФМ переважне значення має ураження фронто-цигулярних кіл, а для позитивного – низки структур скроневої частки.

Морфометричні зміни мозкових ділянок при РФМ. У низці досліджень встановлено, що позитивний і негативний РФМ мають особливості щодо зміни об'ємів сірої речовини названих ділянок, що викликають науковий інтерес. За даними ENIGMA Schizophrenia Working Group Study, негативний РФМ мав позитивну кореляцію з товщиною орбітофронтальної кори та ростральної частини передньої поясної кори головного мозку [8]. Про збільшення об'єму лобно-поясної ділянки (префронтальна та дорзальна передня поясна кора) як предиктора тяжкого негативного РФМ повідомили також L. Palaniyappan et al. [20]. Можливим поясненням збільшення фронто-цигулярного об'єму може бути неефективна та

неадекватна компенсаторна реакція на наявність розладу мислення [20]. Втім, зазначимо: ці результати можуть свідчити і про відносно менш виражену лобно-поясну атрофію [20,22] в осіб із шизофренією, а не про абсолютне збільшення об'єму цієї ділянки порівняно зі здоровими людьми. Коли хворих на шизофренію порівнювали зі здоровими особами, то визначали меншу площу кортикальної поверхні, тоншу кору та менші об'єми у цих церебральних ділянках [8]. Названі особливості атрофічного процесу у цих двох ділянках, що є центральними вузлами мозкової сітки когнітивного контролю [23], вказують на важливість порушень виконавчих процесів у патогенезі негативного РФМ.

Унікальною особливістю позитивного РФМ є редукція об'єму сірої речовини ділянок мозку в скроневій корі, особливо в ділянках, що пов'язані з мовленням. Про це свідчать результати трьох морфометричних МРТ-досліджень [8,20,21]. Зауважимо, що ці морфологічні аномалії позитивного РФМ відповідають результатам функціональної нейровізуалізації головного мозку у цього контингенту пацієнтів. Так, у метааналізі 18 функціональних МРТ-досліджень [24] виявлено зміни лівих верхньої та медіальної скроневої звивини при позитивному РФМ. Ці ділянки вважають центральними вузлами мережі обробки людського мовлення [25]. Скроневий полюс, своєю чергою, пов'язують із семантичною мережею, що бере участь у творчому мисленні [26]. Разом ці дані підтверджують, що пошкодження нейрональних мереж, які беруть участь в аналізі мовлення, має значення тільки для формування позитивного РФМ [8,20,21].

Асоціації виявленої структурної мережі РФМ дають змогу наблизитись до вирішення суперечливого питання [27] щодо того, як виникає РФМ: через дисфункцію в мережах обробки мовлення («диссемантична гіпотеза») [28] чи через недоліки в когнітивних процесах вищого порядку (виконавчих функціях) («дисекзекутивна гіпотеза») [29].

Зазначимо, що мережа мозкових ділянок, пов'язаних із РФМ, визначена в одному з останніх і найбільш масштабному дослідженні [8], включає ключові ділянки поза межами «канонічних ланцюгів», пов'язаних із мовленням [30]. Відповідно до цих даних, уражена нейрональна мережа РФМ включає також ділянки, пов'язані з когнітивним і поведінковим контролем, обробкою афективної інформації, абстрактним мисленням та уявою [8]. Так, до ділянок, що контролюють когніції та поведінку, належать медіальна префронтальна [31,32,33] і передня поясна кора [34,35], афективний процесинг – амігдала [36,37], абстрактне мислення та уяву – латеральна потилична кора [38,39,40,41,42,43].

Отже, встановлено, що для розвитку обох форм РФМ (позитивного та негативного) мають значення морфологічні зміни у нейрональних сітках, пов'язаних із контролем когніцій та імпульсів, емоційної обробки, абстрактного мислення і уяви. Водночас для виникнення позитивного РФМ необхідне додаткове ураження мозкових ділянок, пов'язаних із мовленням, що призводить до порушення семантичних функцій [8]. Якщо є такі порушення, у клінічній картині превалюватимуть такі симптоми, як «сходження з рейок», збільшення обсягу мовленнєвої продукції (наприклад, логорея, мовленнєвий натиск), використання нових слів (неологізмів) – прояви пози-

тивного РФМ. Якщо немає субстрату порушень мовленнєвих сіток і домінують префронтально-цигулярні ураження, на перший план виходитимуть регуляторні (виконавчі) порушення – кількісний дефіцит мовлення та мислення (наприклад, бідність мовлення, сповільнене мислення), тобто прояви негативного РФМ.

Методи віртуальної гістології для уточнення патогенетичних механізмів РФМ. Через обмежену просторову роздільну здатність МРТ-зображення не дає змоги встановити прямий зв'язок між макроскопічними змінами мозку та їх молекулярним або клітинним підґрунтям. Водночас саме порушення на цих рівнях організації живого дають змогу розробити нові терапевтичні підходи. Тому застосування деяких нових методів, як-от віртуальної гістології [44], дає змогу робити принаймні непрямі висновки про ці молекулярні процеси. Цей підхід, заснований на моделях експресії генів, що представлені Атласом людського мозку Аплена [45], дає гістологічні кореляти (транскриптомні відбитки), пов'язані з різними макроструктурними церебральними змінами.

Застосовуючи цю технологію, T. Nickl-Jockschat et al. встановили певні гістологічні особливості для різних типів РФМ [8]. Обидві форми РФМ асоційовані з білатеральними транскриптомними змінами астроцитів і дендритних шипів. Позитивний РФМ також пов'язаний із гістологічними змінами мікроглії у двох півкулях, а негативний РФМ асоціювався зі змінами мікроглії лише в правій півкулі. Отже, структурні відмінності мозку залежно від позитивного чи негативного РФМ певною мірою супроводжуються дисоціацією на клітинному рівні. Позитивний РФМ, при якому визначають більшу кортикальну атрофію, також сильніше асоціювався з мікрогліальними порушеннями, якими раніше пояснювали надмірний синаптичний прунінг при шизофренії [46].

Зауважимо: макроструктурні зміни, пов'язані з обома клінічними варіантами РФМ, стосуються регіонів головного мозку з високою щільністю дендритних шипів [8]. Ці висновки збігаються з результатами попередніх посмертних досліджень, що прямо вказували на меншу щільність дендритних шипів і порушення дендритної пластичності в мозку хворих на шизофренію [47,48]. Вказівки на переважне залучення астроцитів до патогістологічних процесів при шизофренії можуть створювати підґрунтя для розуміння низки психофармакологічних підходів. Крім ролі у формуванні синапсів на етапах розвитку головного мозку [49], відомо, що астроцити модулюють глутаматергічну передачу сигналів [50,51]. Показано також, що фармакологічні антагоністи глутаматної трансмісії (блокатори NMDA рецепторів) спричиняють клінічні прояви і позитивного, і негативного РФМ у здорових суб'єктів [52,53].

Асоціації позитивного РФМ з ділянками мозку, цитоархітектоніка яких багата на мікроглію [8], можуть свідчити про важливість певних механізмів нейророзвитку у генезі цієї клінічної форми порушень процесів мислення при шизофренії. Згідно з результатами досліджень, зменшення щільності синапсів через посилену елімінацію (прунінг) мікрогліальними клітинами є одним із них [46,54].

Висновки

1. РФМ – сукупність порушень мовлення та мислення, що стосуються переважно його форми. Для клініко-нейро-візуалізаційних досліджень застосовують спрощене розрізнення позитивного та негативного РФМ за шкалою PANSS. Позитивний РФМ виявляється дезорганізацією процесів мислення (мовленнєвої семантики), маніфестує симптомами «сходження з рейок», збільшення обсягу мовленнєвої продукції, використання нових слів. Негативний РФМ виявляється переважно регуляторними порушеннями мислення та мовлення (бідність, сповільненість, стереотипність, конкретизми).

2. За даними морфометричної МРТ, розвиток обох форм РФМ асоційований з атрофією нейрональних кіл, пов'язаних із контролем когніцій та імпульсів (префронтальна та передня поясна кора), емоційної обробки (амігдала), абстрактного мислення та уяви (латеральна потилична кора).

2.1. Є фундаментальні морфологічні відмінності між позитивним і негативним РФМ. Унікальною особливістю позитивного РФМ є атрофія структур лівої скроневі частки, пов'язаних із мовленням, що призводить до розладів семантичних функцій. Негативний РФМ асоціюється передусім з ураженням префронтально-цигулярних кіл, що є анатомо-функціональним субстратом виконавчих функцій.

2.2. Під час віртуально-гістологічних досліджень встановили низку особливостей різних форм РФМ на клітинному та субклітинному рівнях. Обидві форми пов'язані з білатеральними змінами астроцитів і дендритних шипів у залучених анатомічних ділянках. Позитивний РФМ також асоціюється з патологічними змінами мікроглії у двох півкулях мозку. При негативному РФМ мікрогліальні порушення виявляють лише в правій гемісфері.

2.3. Виразніші мікрогліальні зміни (переважно надмірний синаптичний прунінг) свідчать про важливість механізмів нейророзвитку у генезі позитивних симптомів РФМ при шизофренії. Залучення астрогліальних уражень передбачає негативний вплив на глутаматергічну трансмісію при обох формах РФМ і необхідність створення відповідних психофармакологічних стратегій.

Відомості про авторів:

Левада О. А., д-р мед. наук, професор каф. загальної практики – сімейної медицини та психіатрії, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4113-8706

Троян О. С., PhD, асистент каф. загальної практики – сімейної медицини та психіатрії, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0002-6160-4604

Information about authors:

Levada O. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of General Practice – Family Medicine and Psychiatry, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Troian O. S., MD, PhD, Assistant Professor of the Department of General Practice – Family Medicine and Psychiatry, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Kircher T, Bröhl H, Meier F, Engelen J. Formal thought disorders: from phenomenology to neurobiology. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(6):515-26. doi: [10.1016/S2215-0366\(18\)30059-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30059-2)
- Kircher T, Krug A, Stratmann M, Ghazi S, Schales C, Frauenheim M, et al. A rating scale for the assessment of objective and subjective formal Thought and Language Disorder (TALD). *Schizophr Res*. 2014;160(1-3):216-21. doi: [10.1016/j.schres.2014.10.024](https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.024)
- Jerónimo J, Queirós T, Cheniaux E, Telles-Correia D. Formal Thought Disorders-Historical Roots. *Front Psychiatry*. 2018;9:572. doi: [10.3389/fpsy.2018.00572](https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00572)
- Roche E, Lyne J, O'Donoghue B, Segurado R, Behan C, Renwick L, et al. The prognostic value of formal thought disorder following first episode psychosis. *Schizophr Res*. 2016;178(1-3):29-34. doi: [10.1016/j.schres.2016.09.017](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.09.017)
- Marengo JT, Harrow M. Schizophrenic thought disorder at follow-up. A persistent or episodic course? *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(7):651-9. doi: [10.1001/archpsyc.1987.01800190071011](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800190071011)
- Oeztuerk OF, Pigioli A, Wenzel J, Haas SS, Popovic D, Ruef A, et al. The clinical relevance of formal thought disorder in the early stages of psychosis: results from the PRONIA study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;272(3):403-13. doi: [10.1007/s00406-021-01327-y](https://doi.org/10.1007/s00406-021-01327-y)
- Constantinides C, Han LK, Alloza C, Antonucci LA, Arango C, Ayesa-Arriola R, et al. Brain ageing in schizophrenia: evidence from 26 international cohorts via the ENIGMA Schizophrenia consortium. *Mol Psychiatry*. 2023;28(3):1201-9. doi: [10.1038/s41380-022-01897-w](https://doi.org/10.1038/s41380-022-01897-w)
- Nickl-Jockschat T, Sharkey R, Bacon C, Peterson Z, Rootes-Murdy K, Salvador R, et al. Neural Correlates of Positive and Negative Formal Thought Disorder in Individuals with Schizophrenia: An ENIGMA Schizophrenia Working Group Study. *Res Sq [Preprint]*. 2023 Sep 28;rs.3.rs-3179362. doi: [10.21203/rs.3.rs-3179362/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3179362/v1)
- Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968-80. doi: [10.1016/j.neuroimage.2006.01.021](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021)
- van Erp TG, Walton E, Hibar DP, Schmaal L, Jiang W, Glahn DC, et al. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol Psychiatry*. 2018;84(9):644-54. doi: [10.1016/j.biopsych.2018.04.023](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.04.023)
- Chen J, Wensing T, Hoffstaedter F, Cieslik EC, Müller VI, Patil KR, et al. Neurobiological substrates of the positive formal thought disorder in schizophrenia revealed by seed connectome-based predictive modeling. *Neuroimage Clin*. 2021;30:102666. doi: [10.1016/j.nicl.2021.102666](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102666)
- Andreasen NC. Scale for the assessment of thought, language, and communication (TLC). *Schizophr Bull*. 1986;12(3):473-82. doi: [10.1093/schbul/12.3.473](https://doi.org/10.1093/schbul/12.3.473)
- Little PF, Ngan ET, Caissie SL, Anderson CM, Bates AT, Quedest DJ, et al. Thought and Language Index: an instrument for assessing thought and language in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2002;181:326-30. doi: [10.1192/bjp.181.4.326](https://doi.org/10.1192/bjp.181.4.326)
- Johnston MH, Holzman PS. Assessing schizophrenic thinking. San Francisco: Jossey-Bass, 1979.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76. doi: [10.1093/schbul/13.2.261](https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261)
- Opler MG, Yavorsky C, Daniel DG. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Training: Challenges, Solutions, and Future Directions. *Innov Clin Neurosci*. 2017;14(11-12):77-81.
- Roche E, Creed L, MacMahon D, Brennan D, Clarke M. The Epidemiology and Associated Phenomenology of Formal Thought Disorder: A Systematic Review. *Schizophr Bull*. 2015;41(4):951-62. doi: [10.1093/schbul/sbu129](https://doi.org/10.1093/schbul/sbu129)
- Yalincetin B, Bora E, Binbay T, Ulas H, Akdede BB, Alptekin K. Formal thought disorder in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2017;185:2-8. doi: [10.1016/j.schres.2016.12.015](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.12.015)
- McKenna P, Oh T. Schizophrenic speech. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
- Palaniyappan L, Mahmood J, Balain V, Mouglin O, Gowland PA, Liddle PF. Structural correlates of formal thought disorder in schizophrenia: An ultra-high field multivariate morphometry study. *Schizophr Res*. 2015;168(1-2):305-12. doi: [10.1016/j.schres.2015.07.022](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.022)

21. Jung S, Lee A, Bang M, Lee SH. Gray matter abnormalities in language processing areas and their associations with verbal ability and positive symptoms in first-episode patients with schizophrenia spectrum psychosis. *Neuroimage Clin.* 2019;24:102022. doi: [10.1016/j.nicl.2019.102022](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102022)
22. Nickl-Jockschat T, Schneider F, Pagel AD, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB. Progressive pathology is functionally linked to the domains of language and emotion: meta-analysis of brain structure changes in schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;261 Suppl 2(Suppl 2):S166-71. doi: [10.1007/s00406-011-0249-8](https://doi.org/10.1007/s00406-011-0249-8)
23. Horne CM, Vanes LD, Verneuil T, Mouchlianitis E, Szentgyorgyi T, Averbeck B, et al. Cognitive control network connectivity differentially disrupted in treatment resistant schizophrenia. *Neuroimage Clin.* 2021;30:102631. doi: [10.1016/j.nicl.2021.102631](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102631)
24. Wensing T, Cieslik EC, Müller VI, Hoffstaedter F, Eickhoff SB, Nickl-Jockschat T. Neural correlates of formal thought disorder: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(10):4946-65. doi: [10.1002/hbm.23706](https://doi.org/10.1002/hbm.23706)
25. Yi HG, Leonard MK, Chang EF. The Encoding of Speech Sounds in the Superior Temporal Gyrus. *Neuron.* 2019;102(6):1096-110. doi: [10.1016/j.neuron.2019.04.023](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.04.023)
26. Yan T, Zhuang K, He L, Liu C, Zeng R, Qiu J. Left temporal pole contributes to creative thinking via an individual semantic network. *Psychophysiology.* 2021;58(8):e13841. doi: [10.1111/psyp.13841](https://doi.org/10.1111/psyp.13841)
27. Palaniyappan L, Homan P, Alonso-Sanchez MF. Language Network Dysfunction and Formal Thought Disorder in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2023;49(2):486-97. doi: [10.1093/schbul/sbac159](https://doi.org/10.1093/schbul/sbac159)
28. Goldberg TE, Alotaib MS, Gourovitch ML, Missar D, Pickar D, Weinberger DR. Cognitive substrates of thought disorder, I: the semantic system. *Am J Psychiatry.* 1998;155(12):1671-6. doi: [10.1176/ajp.155.12.1671](https://doi.org/10.1176/ajp.155.12.1671)
29. Barrera A, McKenna PJ, Berrios GE. Formal thought disorder in schizophrenia: an executive or a semantic deficit? *Psychol Med.* 2005;35(1):121-32. doi: [10.1017/s003329170400279x](https://doi.org/10.1017/s003329170400279x)
30. Stefaniak JD, Alyahya RS, Lambon Ralph MA. Language networks in aphasia and health: A 1000 participant activation likelihood estimation meta-analysis. *Neuroimage.* 2021;233:117960. doi: [10.1016/j.neuroimage.2021.117960](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117960)
31. Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain.* 2000;123 (Pt 11):2189-202. doi: [10.1093/brain/123.11.2189](https://doi.org/10.1093/brain/123.11.2189)
32. de la Vega A, Chang LJ, Banich MT, Wager TD, Yarkoni T. Large-Scale Meta-Analysis of Human Medial Frontal Cortex Reveals Tripartite Functional Organization. *J Neurosci.* 2016;36(24):6553-62. doi: [10.1523/JNEUROSCI.4402-15.2016](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4402-15.2016)
33. Bradfield LA, Hart G. Rodent medial and lateral orbitofrontal cortices represent unique components of cognitive maps of task space. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;108:287-94. doi: [10.1016/j.neubiorev.2019.11.009](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.11.009)
34. Aben B, Buc Calderon C, Van den Bussche E, Verguts T. Cognitive Effort Modulates Connectivity between Dorsal Anterior Cingulate Cortex and Task-Relevant Cortical Areas. *J Neurosci.* 2020;40(19):3838-48. doi: [10.1523/JNEUROSCI.2948-19.2020](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2948-19.2020)
35. Yee DM, Crawford JL, Lamichhane B, Braver TS. Dorsal Anterior Cingulate Cortex Encodes the Integrated Incentive Motivational Value of Cognitive Task Performance. *J Neurosci.* 2021;41(16):3707-20. doi: [10.1523/JNEUROSCI.2550-20.2021](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2550-20.2021)
36. Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(6):423-33. doi: [10.1038/nrn2651](https://doi.org/10.1038/nrn2651)
37. Murray RJ, Brosch T, Sander D. The functional profile of the human amygdala in affective processing: insights from intracranial recordings. *Cortex.* 2014;60:10-33. doi: [10.1016/j.cortex.2014.06.010](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.06.010)
38. Ganis G, Thompson WL, Kosslyn SM. Brain areas underlying visual mental imagery and visual perception: an fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2004;20(2):226-41. doi: [10.1016/j.cogbrainres.2004.02.012](https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.02.012)
39. Onitsuka T, McCarley RW, Kuroki N, Dickey CC, Kubicki M, Demeo SS, et al. Occipital lobe gray matter volume in male patients with chronic schizophrenia: A quantitative MRI study. *Schizophr Res.* 2007;92(1-3):197-206. doi: [10.1016/j.schres.2007.01.027](https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.01.027)
40. Tohid H, Faizan M, Faizan U. Alterations of the occipital lobe in schizophrenia. *Neurosciences (Riyadh).* 2015;20(3):213-24. doi: [10.17712/nsj.2015.3.20140757](https://doi.org/10.17712/nsj.2015.3.20140757)
41. Bergmann J, Genç E, Kohler A, Singer W, Pearson J. Smaller Primary Visual Cortex Is Associated with Stronger, but Less Precise Mental Imagery. *Cereb Cortex.* 2016;26(9):3838-50. doi: [10.1093/cercor/bhv186](https://doi.org/10.1093/cercor/bhv186)
42. Dijkstra N, Bosch SE, van Gerven MA. Vividness of Visual Imagery Depends on the Neural Overlap with Perception in Visual Areas. *J Neurosci.* 2017;37(5):1367-73. doi: [10.1523/JNEUROSCI.3022-16.2016](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3022-16.2016)
43. Barry DN, Love BC. A neural network account of memory replay and knowledge consolidation. *Cereb Cortex.* 2022;33(1):83-95. doi: [10.1093/cercor/bhac054](https://doi.org/10.1093/cercor/bhac054)
44. Shin J, French L, Xu T, Leonard G, Perron M, Pike GB, et al. Cell-Specific Gene-Expression Profiles and Cortical Thickness in the Human Brain. *Cereb Cortex.* 2018;28(9):3267-77. doi: [10.1093/cercor/bhx197](https://doi.org/10.1093/cercor/bhx197)
45. Hawrylycz MJ, Lein ES, Guillozet-Bongaarts AL, Shen EH, Ng L, Miller JA, et al. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature.* 2012;489(7416):391-9. doi: [10.1038/nature11405](https://doi.org/10.1038/nature11405)
46. Selgren CM, Gracias J, Watmuff B, Biag JD, Thanos JM, Whittredge PB, et al. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat Neurosci.* 2019;22(3):374-85. doi: [10.1038/s41593-018-0334-7](https://doi.org/10.1038/s41593-018-0334-7)
47. Glausier JR, Lewis DA. Dendritic spine pathology in schizophrenia. *Neuroscience.* 2013;251:90-107. doi: [10.1016/j.neuroscience.2012.04.044](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.04.044)
48. Moyer CE, Shelton MA, Sweet RA. Dendritic spine alterations in schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2015;601:46-53. doi: [10.1016/j.neulet.2014.11.042](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.11.042)
49. Chung WS, Allen NJ, Eroglu C. Astrocytes Control Synapse Formation, Function, and Elimination. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(9):a020370. doi: [10.1101/cshperspect.a020370](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020370)
50. Dietz AG, Goldman SA, Nedergaard M. Glial cells in schizophrenia: a unified hypothesis. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(3):272-81. doi: [10.1016/S2215-0366\(19\)30302-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30302-5)
51. Notter T. Astrocytes in schizophrenia. *Brain Neurosci Adv.* 2021;5:23982128211009148. doi: [10.1177/23982128211009148](https://doi.org/10.1177/23982128211009148)
52. Abi-Saab WM, D'Souza DC, Moghaddam B, Krystal JH. The NMDA antagonist model for schizophrenia: promise and pitfalls. *Pharmacopsychiatry.* 1998;31 Suppl 2:104-9. doi: [10.1055/s-2007-979354](https://doi.org/10.1055/s-2007-979354)
53. Kantrowitz JT, Javitt DC. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia? *Brain Res Bull.* 2010;83(3-4):108-21. doi: [10.1016/j.brainresbull.2010.04.006](https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.04.006)
54. Wong TY, Radua J, Pomarol-Clotet E, Salvador R, Albajes-Eizaguirre A, Solanes A, et al. An overlapping pattern of cerebral cortical thinning is associated with both positive symptoms and aggression in schizophrenia via the ENIGMA consortium. *Psychol Med.* 2020;50(12):2034-45. doi: [10.1017/S0033291719002149](https://doi.org/10.1017/S0033291719002149)

Досвід екстреної хірургічної тромбемболектомії в умовах паралельного штучного кровообігу при гострій масивній тромбоемболії легеневої артерії високого ризику: клінічний випадок

В. В. Осауленко¹ ID 1,2,A,E,F, К. О. Чмуть ID 1,2,A,C,E, Р. І. Будагов ID *1,2,B,C,D

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

тромбофілія, тромбоз глибоких вен, венозна тромбоемболія, легенева гіпертензія, правшлуночкова недостатність, критична гіпотонія, мультиспіральна комп'ютерна томографія, індекс Міллера, хірургічний тромболізис.

Keywords:

thrombophilia, deep vein thrombosis, venous thromboembolism, pulmonary hypertension, right ventricular failure, critical hypotension, multispiral computed tomography, Miller index, surgical thrombolysis.

Надійшла до редакції / Received: 02.04.2024

Після доопрацювання / Revised: 06.05.2024

Схвалено до друку / Accepted: 15.05.2024

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

***E-mail:** budagov.rasim@gmail.com

Масивна гостра легенева емболія – рідкісний і небезпечний для життя стан, який кардіохірурги визначають у клінічній практиці. Незважаючи на те, що системний тромболізис часто призначають критичним пацієнтам для покращення легеневої перфузії та зменшення постнавантаження правого шлуночка, хірургічне лікування є альтернативним об'єктивним варіантом у разі неефективності або неможливості тромболітичної терапії.

Мета роботи – визначити доцільність виконання легеневої тромбемболектомії у разі недоступності або неможливості системного тромболізу для оптимізації протоколів лікування пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії високого ризику, що супроводжується гемодинамічною нестабільністю.

Матеріали і методи. Наведено клінічні випадки пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії високого ризику, що визначена за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням та обрахуванням індексу Міллера. В обох випадках стан пацієнтів під час надходження критичний, зумовлений гемодинамічною нестабільністю, що швидко прогресувала, вираженою легеневою гіпертензією та правшлуночковою недостатністю.

Результати. Хворі ургентно доправлені в операційну зі значною десатурацією, тахікардією, у стані мепікаментозної седації та з вираженою гіпотензією. Виходячи з тяжкого стану хворих та беручи до уваги результати томографії, пацієнтам виконали екстрену легеневу тромбемболектомію за модифікованою хірургічною технікою з використанням штучного кровообігу без глибокої гіпотермії чи поперечного перетискання аорти.

Висновки. Повна клінічна ремісія, що є результатом клінічних спостережень, наведених у цьому дослідженні, підтверджує доцільність виконання відкритої легеневої тромбемболектомії у комбінації з антикоагулянтною терапією у пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії високого ризику, що супроводжується гемодинамічною нестабільністю, на основі клінічного діагнозу в конкретних випадках.

Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 2(61). С. 152-160

Experience of urgent surgical thrombolectomy of high-risk acute massive pulmonary embolism under parallel cardiopulmonary bypass: a case report

V. V. Osaulenko, K. O. Chmuly, R. I. Budagov

Massive acute pulmonary embolism is a rare and life-threatening condition that cardiac surgeons may encounter in their clinical practice. Although systemic thrombolysis is often prescribed in critically ill patients to improve pulmonary perfusion and reduce right ventricular afterload, surgical treatment is an objective alternative when thrombolytic therapy is ineffective or impossible.

Aim. Determining the expediency of pulmonary thrombolectomy in the case of unavailability or impossibility of systemic thrombolysis to optimize treatment protocols for patients with high-risk pulmonary embolism accompanied by hemodynamic instability.

Materials and methods. We present clinical cases of patients with high-risk pulmonary embolism as determined by multispiral computed tomography with Miller index determination. In both cases, the condition of the patients upon admission was critical, due to rapidly progressing hemodynamic instability, severe pulmonary hypertension, and right ventricular failure.

Results. The patients were urgently brought to the operating room with severe desaturation, bradycardia, in a state of medical sedation and with pronounced hypotension. Taking into account the patients' severe condition and the results of the tomography, we performed emergency pulmonary thrombolectomy using a modified surgical technique using cardiopulmonary bypass without deep hypothermia or transverse aorta clamping.

Conclusions. The complete clinical remission resulting from the clinical observations described in this study demonstrates the feasibility of performing open pulmonary thromboemblectomy in combination with anticoagulant therapy in patients with high-risk pulmonary embolism accompanied by hemodynamic instability based on clinical diagnosis in specific individual cases.

Modern medical technology. 2024;16(2):152-160

Венозна тромбоемболія (ВТЕ), що включає тромбоз глибоких вен (ТГВ) та/або тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА), пов'язана зі збільшенням глобальної захворюваності та є третьою найпоширенішою причиною смерті у світі [1]. ТЕЛА є небезпечним для життя станом з оціночним рівнем захворюваності 39–115 випадків на 100 000 населення, за даними Європейського товариства кардіологів [2]. Протягом останніх десятиліть оптимізація діагностики та лікування сприяла лінійному зниженню захворюваності та смертності від ВТЕ з 12,8 % до 6,5 % на 100 000 осіб без суттєвих відмінностей за статтю хворих [3].

ТЕЛА, незважаючи на поширеність, часто залишається непоміченою, однак імовірність такого діагнозу під час диференційної діагностики в пацієнтів із серцево-легеневою симптоматикою завжди висока. Незважаючи на простоту діагностики тромбоемболії, вибір оптимального лікування може бути складним і потребує високої кваліфікації медичного персоналу [4].

Рання класифікація на основі стратифікації ризику пацієнтів із гострою легеневою емболією (ЛЕ) є обов'язковою для визначення терапевтичного менеджменту. Основою лікування гострої ТЕЛА є антикоагулянтна терапія. Пацієнти з масивною тромбоемболією легеневої артерії потребують розширеної терапії для реперфузії. Системний тромболізис, хірургічна емболектомія та катетерні втручання є терапевтичними варіантами. У разі зупинки серця або обструктивного шоку, рефрактерного до стандартного лікування, слід розпочати механічну гемодинамічну підтримку – веноартеріальну екстракорпоральну мембранну оксигенацію.

Створення мультидисциплінарної команди реагування на тромбоемболію легеневої артерії нині стає стандартом надання медичної допомоги [5]. Якщо гостру масивну ЛЕ не діагностувати і не лікувати на ранній стадії, вона може спричинити гемодинамічну нестабільність, правощлуночкову недостатність, обструктивний шок, що потребуватиме негайного хірургічного втручання [6].

Мета роботи

Визначити доцільність виконання легеневої тромбемболектомії у разі недоступності або неможливості системного тромболізу для оптимізації протоколів лікування пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії високого ризику, що супроводжується гемодинамічною нестабільністю.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні описано досвід виконання відкритої тромбектомії з легеневої артерії у гемодинамічно нестабільних пацієнтів із масивною та субмасивною легеневою

емболією в умовах застосування апарата штучного кровообігу, наведено результати подальшого лікування цих хворих.

Клінічний випадок 1. Пацієнт П., 37 років (пацієнт 1) доправлений каретою швидкої медичної допомоги до приймального відділення КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР зі скаргами на задишку, обмеження дихання, зниження тиску, часте серцебиття, гострий набряк у лівій нижній кінцівці, що виник після апендектомії 6 діб тому. Беручи до уваги клінічну картину, у пацієнта припустили розвиток ТЕЛА. Як метод «золотого» стандарту діагностики пацієнту виконали мультиспіральну комп'ютерну томографію-ангіопульмонографію (МСКТ-АПГ) з внутрішньовенним контрастуванням. Виявили ознаки субмасивної тромбоемболії гілок легеневої артерії, розрахунковий індекс Міллера становив 19 балів (рис. 1).

Стан пацієнта раптово погіршився, з'явилися скарги на виражену задишку в спокої, потьмарення свідомості. Викликали бригаду реаніматологів, хворого переведено до відділення інтенсивної терапії. Об'єктивно стан пацієнта під час огляду в палаті відділення інтенсивної терапії тяжкий, положення ортопное. Частота дихальних рухів – 27 за 1 хв, при аускультатії легень дихання самостійне, аускультативно жорстке, SpO₂ – 84 % без O₂. Інсуфляція O₂ через лицеву маску, потік 2 л/хв – SpO₂ = 98 %. При аускультатії серця тони приглушені, ритмічні, акцент II тону над легеневою артерією. Артеріальний тиск – 90/60 мм рт. ст., однаковий на обох руках. Частота серцевих скорочень – 112 за 1 хв.

Пацієнту виконали дуплексне сканування вен нижніх кінцівок, що виявило оклюзивні гіпоехогенні тромботичні маси зліва у просвіті поверхневої стегнової, підколінної, суральної та загальної великомілкової вен. Ознак флотації тромбів не виявлено.

Згідно з локальним діагностичним протоколом, для оцінювання функції правого шлуночка (ПШ) хворому в ургентному порядку виконано трансторакальну ехокардіоскопію (рис. 2).

Під час трансторакальної ехокардіографії у порожнині правого передсердя та правого шлуночка виявлено тромботичні маси розмірами 53 × 20 мм, що фіксуються до євстахієвого клапана та флотують через фіброзне кільце трикуспідального клапана. Виявлено гіперкінез латерального кільця тристулкового клапана. Нижня порожниста вена розширена, не колабує – 23 мм, без тромботичних мас. Зафіксовано ознаки високої легеневої гіпертензії, середній тиск у легеневій артерії – більше ніж 50 мм рт. ст. Праві відділи переважені. Виявлено виражену недостатність тристулкового клапана (зворотний потік +++).

Клінічний випадок 2. Пацієнтка Т., 47 років (пацієнт 2) доправлена бригадою швидкої медичної допомоги до КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР із діагнозом ТЕЛА. Зі слів медпрацівників швидкої, хвора встала з ліжка і знепритомніла. Під час огляду стан пацієнтки тяжкий. Хвора мала скарги на виражену задишку, стан збуджений. Артеріальний

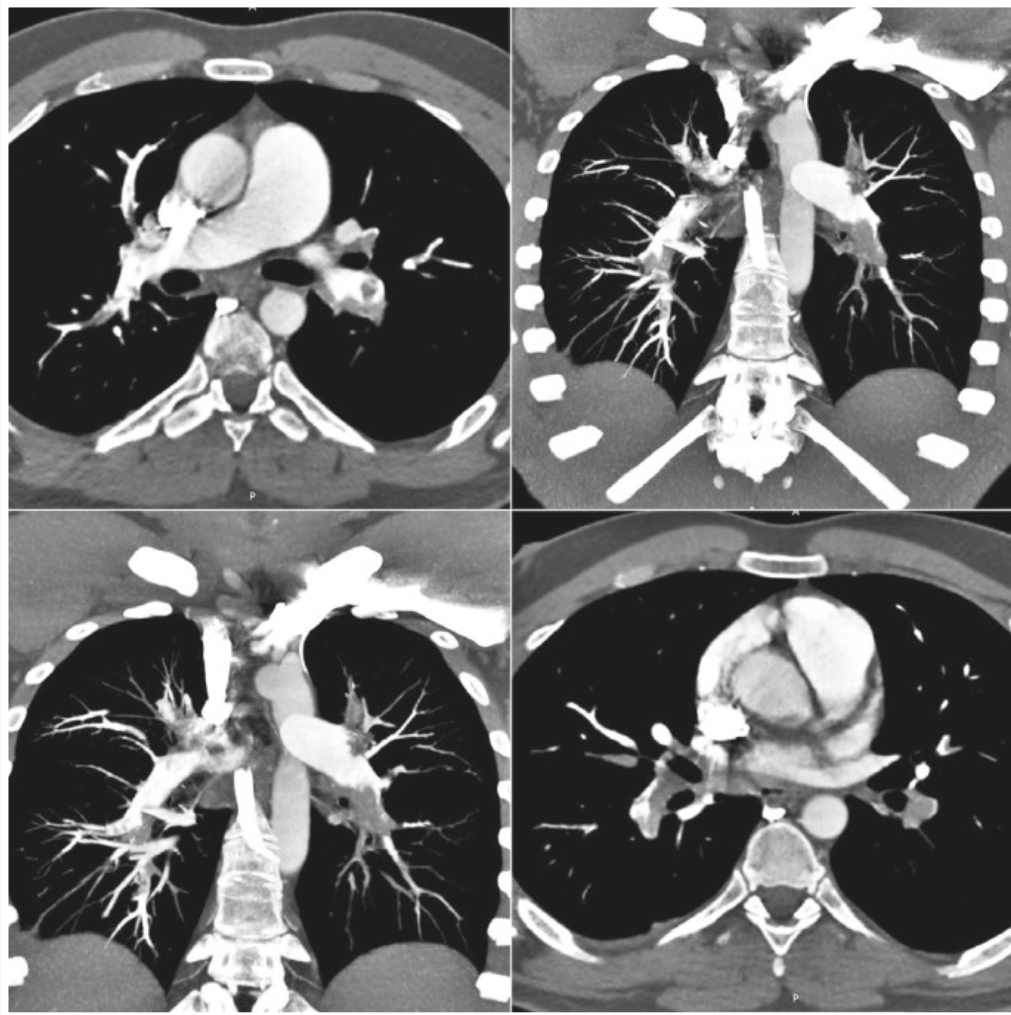


Рис. 1. Тромбоемболи у дольових і сегментарних гілках легеневої артерії, правому передсерді.

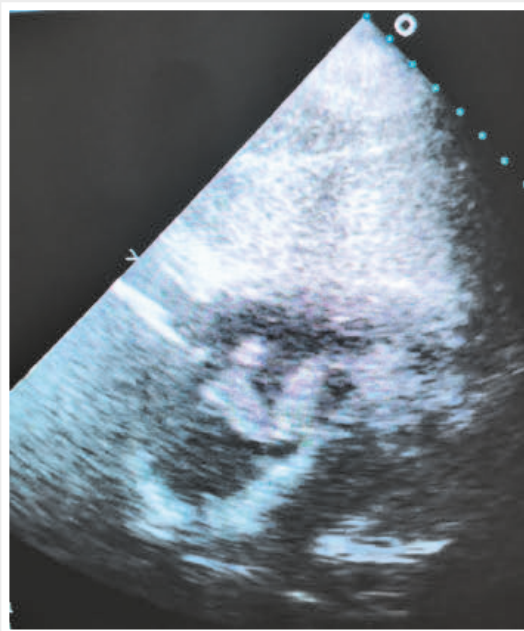


Рис. 2. Тромботичні маси у порожнині правого передсердя.

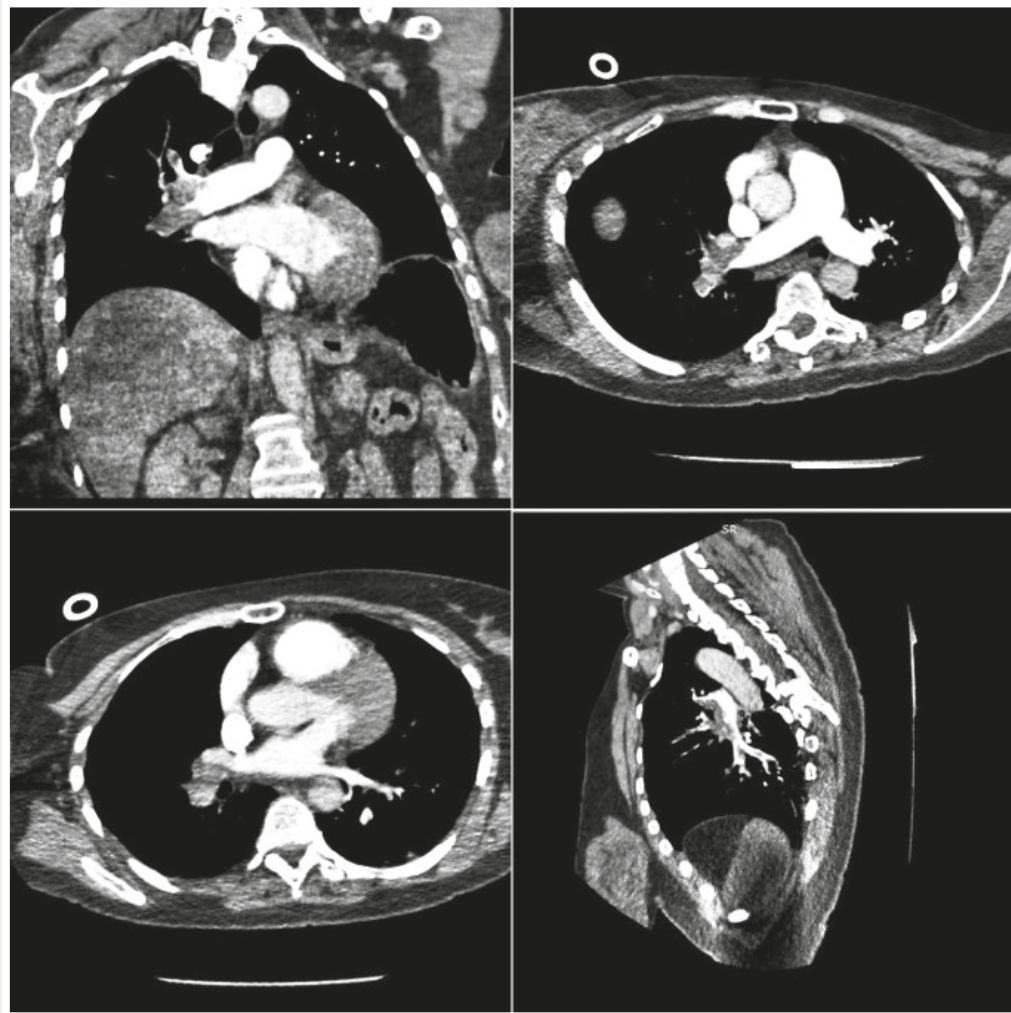


Рис. 3. КТ-ангіограма, де візуалізовано дефекти наповнення систем правої та лівої легеневої артерій.

Таблиця 1. Оцінювання ступеня тяжкості ТЕЛА за шкалою PESI

Критерій	Пацієнт 1	Пацієнт 2
Вік, роки	37	47
Стать	Ч (10 балів)	Ж (0 балів)
Онкологічне захворювання в анамнезі	Ні (0 балів)	Ні (0 балів)
Серцева недостатність в анамнезі	Ні (0 балів)	Ні (0 балів)
ХОЗЛ в анамнезі	Ні (0 балів)	Ні (0 балів)
ЧСС >110 за 1 хв	Так (20 балів)	Так (20 балів)
CAT <100 мм рт. ст.	Так (30 балів)	Так 30 балів)
ЧДР >30 за 1 хв	Ні (0 балів)	Так (20 балів)
Температура тіла <36 °C	Ні (0 балів)	Ні (0 балів)
Зміни психічного стану	Ні (0 балів)	Ні (0 балів)
SpO ₂ <90 %	Так (20 балів)	Так (20 балів)
Загалом	117	137

ХОЗЛ: хронічне обструктивне захворювання легень; **ЧСС:** частота серцевих скорочень; **CAT:** систолічний артеріальний тиск; **ЧДР:** частота дихальних рухів.

тиск не визначено, частота серцевих скорочень – 125 за 1 хв, частота дихальних рухів – 32 за 1 хв, SpO₂ – 82 % без кисневої підтримки. Аускультативно дихання жорстке, ослаблене у нижніх відділах. Для стабілізації стану ухвалили рішення про переведення пацієнтки на штучну вентиляцію легень (ШВЛ), SpO₂ – 89–95 %. У стані медикаментозної садації на ШВЛ транспортували на дообстеження в обсязі МСКТ-АПГ. На томограмі виявлено ознаки гострої масивної тромбоемболії легеневої артерії з розрахунковим індексом Міллера 34 бали – високий ризик (рис. 3). Для дообстеження, моніторингу та визначення тактики лікування хвора переведена до відділення інтенсивної терапії.

З огляду на тяжкість стану пацієнтів виконали стратифікацію ризиків за шкалою PESI (табл. 1).

За шкалою PESI обстежені належали до IV і V класів тяжкості ТЕЛА, що свідчило про високий і дуже високий ризик розвитку ускладнень і летальності.

Системна антикоагулянтна терапія призначена на стадії діагностики. Попри лікування в інтенсивній терапії та підтримку симпатоміметиками (дофамін, норадреналін), стан обох хворих продовжував погіршуватися з прогресуванням гемодинамічної нестабільності й ознак обструктивного шоку, критичної правошлуночкової недостатності. У цих випадках як оптимальний метод лікування пацієнтів (після отримання згоди членів сім'ї) кардіохірургічна команда центру вирішила виконати екстрену відкриту тромбемболектомію з легеневої артерії.

Результати

Хірургічну емболектомію здійснили за допомогою середньої стернотомії, використали паралельний штучний кровообіг без поперечного перетискання аорти з кардіоплегічною зупинкою серця, глибокої гіпотермії. Операцію здійснили за стандартною методикою кардіохірургічного втручання. Після введення системних антикоагулянтів і середньої стернотомії виконали доступ до магістральних судин. Під час ревізії виявили збільшення розмірів серця внаслідок збільшення правих відділів, їх значне об'ємне перевантаження. Виконали аорто-бікавальну канюляцію, запустили апарат штучного кровообігу SORIN Stockert S5®, 2020.

Операцію в обох випадках виконали при нормотермії (36,4 °C), за умов паралельного штучного кровообігу, серце не зупиняли. Виділяли передню стінку легеневої артерії (ЛА). Основний стовбур ЛА розкривали від клапана до розгалуження ЛА, довжина розрізу – 5 см. Під час ревізії через розрізи виявили велику кількість змішаних тромботичних мас в обох гілках ЛА (рис. 4).

На серці, що працює, за допомогою аспіраторів апарата штучного кровообігу, пінцетів і торакокопічних утримувачів виконали тромбемболектомію з основного стовбура та гілок легеневої артерії; загальний об'єм – 80–100 мл (рис. 5).

Під час повторної ревізії до рівня дільових гілок легеневої артерії тромбів не виявили. Основний стовбур легеневої артерії ушили дворядним обвивним швом. Виконали глибокий масаж нижніх кінцівок у проекції судинного пучка та черевної стінки у проекції нижньої порожнистої вени до герметизації стінки правого передсердя та знятого турнікету з нижньої по-

рожнистої вени. В обох випадках виконали ревізію порожнин правого передсердя та ПШ. У пацієнта 1 з останніх також вдалося виконати тромбемболектомію.

Вихід з перфузії та закінчення операції – стандартно. Загальний час оперативного втручання становив 160 хв у пацієнта 1, 180 хв у пацієнта 2. Тривалість штучного кровообігу – 47 хв та 53 хв відповідно.

Пацієнти екстубовані одразу після завершення операції на операційному столі, одразу розпочата активізація. Після оперативного втручання хворі переведені до відділення реанімації та інтенсивної терапії для цілодобового спостереження. Завдяки різкому зниженню тиску у ЛА тромбемболектомія значно розвантажувала ПШ. Це дало змогу не вдаватися до позитивної інотропної підтримки, тому до соматичного відділення пацієнти переведені на 1–2 добу після операції після остаточної стабілізації стану.

Динаміку ехокардіографічних показників пацієнтів наведено у таблиці 2.

Уже на 5 добу після оперативного втручання під час ультрасонографічного дослідження не виявляли будь-яких внутрішньопорожнинних утворень, зафіксовано розвантаження правих відділів серця, покращення скорочувальної здатності лівого шлуночка. Після виписки у пацієнтів зберігалась мінімальна регургітація на трикуспідальному клапані та клапані легеневої артерії, а також ознаки легкої легеневої гіпертензії.

Як антикоагулянтну терапію застосовували низькомолекулярні гепарини – еноксапарин натрію (Клексан®) підшкірно з розрахунку 1,5 мг/кг. Для покращення легеневої перфузії застосовували алпростадил (Вазопростан®). Загальний стан пацієнтів корелював із поліпшенням ехокардіографічної картини та результатів лабораторних досліджень. Хворі визначали загальне поліпшення самопочуття, відсутність задишки та болю за грудниною. Активізація продовжувалася весь період перебування пацієнтів у лікувальному закладі.

Після операції у хворих як ускладнення діагностовано вентилятор-асоційовану пневмонію. Під час контрольної МСКТ-АПГ виявили ознаки легкої легеневої гіпертензії; тромботичні маси у просвіті ЛА та її гілок повністю лізувалися.

На 8 та 14 добу після оперативного втручання пацієнти в задовільному стані виписані на амбулаторне лікування під спостереження сімейного лікаря. Як рекомендацію медикаментозної терапії пацієнтам призначали ривароксабан (Ксарелто®) і силданафіл.

Також після виписки хворим рекомендовано виконати лабораторний тест на генетичну тромбофілію. Виявлено позитивні результати щодо мутацій гена EPCR G4678C (гомозиготний), гена протромбіну G20210A (гетерозиготний) та мутації фактора XIII V34L (гетерозиготний), MTHFR C6677T (гетерозиготний), PAI1 4G/5G (гетерозиготний) у пацієнта 1; мутацію 20210A гена фактора II згортання крові (протромбіну) в гетерозиготному стані, алель 4G гена інгібітора активатора плазміногену-1 в гомозиготному стані у пацієнта 2.

Під час повторної консультації пацієнти не мали скарг на задишку, зарудинний біль; хворі визначали адекватну толерантність до фізичних навантажень (I функціональний клас за NYHA). Пацієнти повністю реабілітувалися в соціальному та трудовому аспекті, повернулися до активного способу життя.

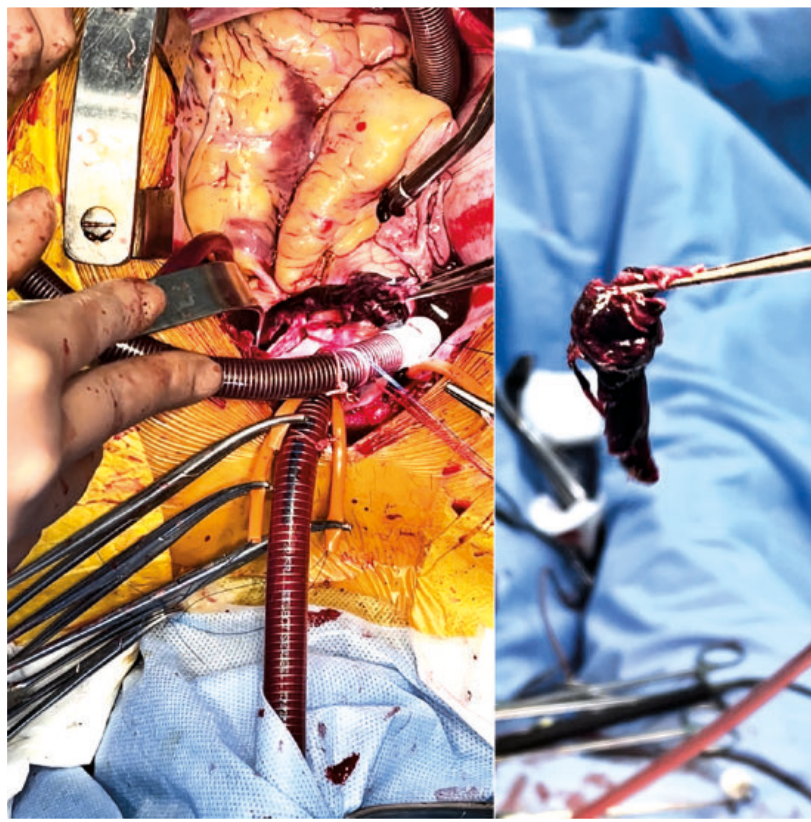


Рис. 4. Пряма тромбектомія через передню стінку ЛА.

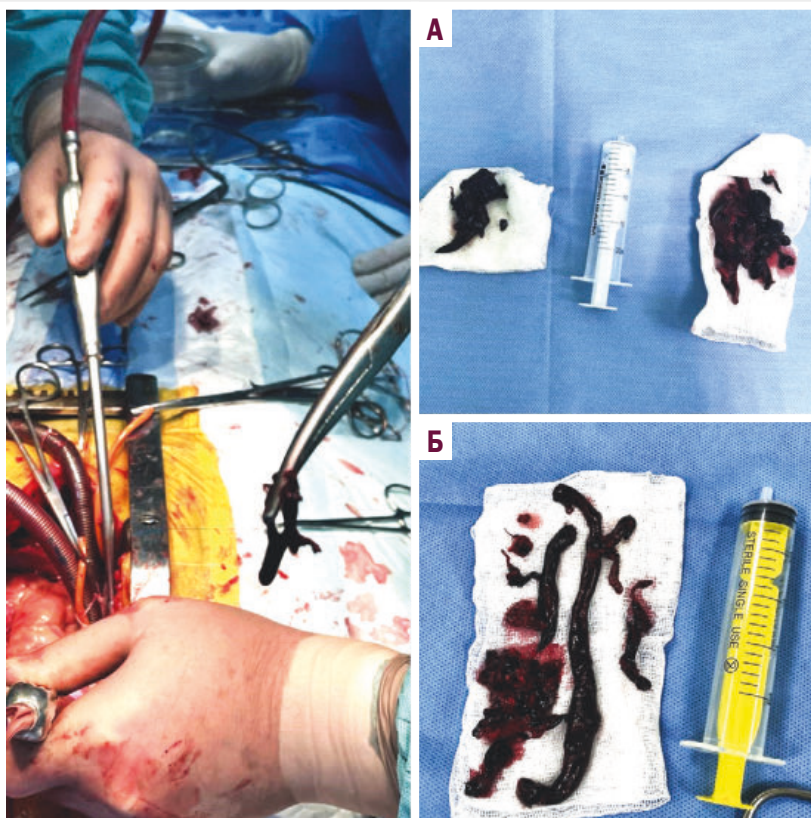


Рис. 5. Видалені згустки тромботичних мас з основного стовбура легеневої артерії та головних гілок: **А** – пацієнта 1; **Б** – пацієнта 2.

Таблиця 2. Ехокардіографічні дані хворих з часу надходження до першої консультації після виписки

Етап дослідження	Пацієнт	Аортальний клапан (3-стулковий), Дртах	Мітральний клапан, Дртах	Тристулковий клапан*	СТЛА, мм рт. ст.	ФВ ЛШ, %	КДО ЛШ, мл
Під час госпіталізації	Пацієнт 1	7,1 мм рт. ст.	2,1 мм рт. ст.	Зворотний потік +++	68	41	156
	Пацієнт 2	6,9 мм рт. ст.	1,69 мм рт. ст.	Зворотний потік +++	65	38	160
5 день після операції	Пацієнт 1	7,3 мм рт. ст.	2,6 мм рт. ст.	Зворотний потік +	27	57	128
	Пацієнт 2	5,05 мм рт. ст.	1,32 мм рт. ст.	Зворотний потік ++	28	58	137
24 день після операції	Пацієнт 1	6,2 мм рт. ст.	2,3 мм рт. ст.	Зворотний потік +	20	60	105
	Пацієнт 2	3,6 мм рт. ст.	1,22 мм рт. ст.	Зворотний потік +	24	61	115

Дртах: градієнт тиску на клапані; **СТЛА:** середній тиск у легеневій артерії; **ФВ ЛШ:** фракція викиду лівого шлуночка; **КДО ЛШ:** кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка; *: ступінь регургітації.

Обговорення

Симптоми ЛЕ: задишка, біль за грудиною, кровохаркання, синкопе та артеріальна гіпотензія – часто не є високоспецифічними. У дослідженні S. Takahashi et al. (2022), що включало 79 330 пацієнтів, ВТЕ у половині випадків діагностована під час госпіталізації з приводу захворювань, які не пов'язані з ВТЕ [7].

Оскільки клінічні прояви не є достатньо унікальними та чутливими, особливо в пацієнтів із масивною формою і нестабільною гемодинамікою, терапевтичне вікно дуже вузьке. Повідомляли, що майже 10 % пацієнтів із симптоматичною ТЕЛА помирають протягом 1 години після початку [8]. Тому швидка діагностика є дуже важливою.

Мультиспіральна комп'ютерна томографія-ангіопульмонографія є «золотим» стандартом діагностичної візуалізації для виключення емболії легеневої артерії [9]. МСКТ-АПГ – найпоширеніший інструмент для швидкої діагностики та стратифікації ризику, що забезпечує візуалізацію розташування тромбів у магістральних легеневих артеріях принаймні до сегментарного рівня. Гостру ТЕЛА класифікують як масивну, субмасивну та емболію ЛА з нормальною гемодинамікою. Масивну ТЕЛА визначають за наявністю тромботичних згустків в основному стовбурі легеневої артерії, що можна виявити під час МСКТ-АПГ [10].

Якщо у пацієнтів розвивається тяжка гемодинамічна нестабільність або вони не можуть бути транспортовані для МСКТ-АПГ, то трансторакальну ехокардіографію треба визначати як критично корисний інструмент для діагностики. Трансторакальна ехокардіографія дає змогу не тільки визначити розташування тромбу, але й оцінити структуру та функцію ПШ [11].

Після встановлення діагнозу масивної легеневої емболії необхідно негайно почати медикаментозне або хірургічне лікування. Типи лікування гострої емболії легеневої артерії залежать від клінічної картини. Антикоагулянтна терапія та системний тромболізис є стандартними методами лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії, але вони призначені для гемодинамічно стабільних пацієнтів [5]. У гемодинамічно нестабільного пацієнта рішення про виконання хірургічної емболектомії може бути ухвалене за клінічними критеріями [12].

Дослідження Y. H. Lee et al. (2021) мало на меті порівняти виживаність і частоту рецидивів у пацієнтів, яким здійснили тромболізис, та хворих після хірургічної емболектомії як терапію першої лінії. Автори не виявили істотної різниці між типами реперфузійного лікування щодо 30-денної смертності (15 % і 13 % відповідно). Втім, тромболізис асоційований із вищим ризиком інсульту та повторного втручання через 30 днів. Тромболітична терапія також пов'язана з вищою частотою повторної ТЕЛА, що потребувала повторної госпіталізації (7,9 % порівняно з 2,8 %) [13].

У дослідженні H. Moldovan et al. (2021) показано, що хірургічний метод – оптимальний під час лікування, оскільки сприяв кращому усуненню центральної емболії легеневої артерії. Крім того, хірургічна емболектомія виконана під прямою візуалізацією, тому хірурги мали змогу мобілізувати центральний згусток і згустки, що поширюються в лобарні та навіть сегментарні гілки [14]. Sheludko S. et al. (2023) зробили висновок, що, незважаючи на травматичність операції (повна серединна стернотомія), відкрита тромбектомія забезпечує остаточне лікування, знижуючи ризики рецидиву або неповного лізису ембола в системі легеневої артерії. Повне видалення ембола швидко знижує тиск у ПШ та запобігає різкому зниженню гемодинаміки, що може виникнути при неповному лізисі тромбу [4]. Окремі кардіоторакальні хірурги лікують цей стан, використовуючи ту саму техніку, що й при хронічній емболії легеневої артерії, яка рецидивує, з глибокою гіпотермією та зупинкою кровообігу. Однак цей підхід зазвичай призводить до неврологічних або спланхнічних проблем із гіперперфузією [15]. Якщо ця методика не є вкрай необхідною, то для запобігання можливим ускладненням і прискорення післяопераційного відновлення пацієнта у КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР керується хірургічним протоколом, що є ефективним для лікування масивної ТЕЛА без глибокої гіпотермії чи зупинки кровообігу.

У дослідженні QiMin Wang et al. (2020), що включало 41 хворого, в 17 (41,5 %) випадках діагностовано субмасивну ТЕЛА, у 24 (58,5 %) – масивну ТЕЛА. Середній час серцево-легеневого шунтування становив $103,2 \pm 48,9$ хв; 10 (24,4 %) пацієнтам процедуру здійснили без перетискання аорти. Тривалість штучної вентиляції легенів становила

78 год (діапазон – 40–336 год), перебування у відділенні інтенсивної терапії – 7 днів (діапазон – 3–13 днів), перебування в лікарні – 16 днів (діапазон – 12–23 дні). Загальний рівень госпітальної летальності становив 7,31 % (3/41). Якщо виключити два випадки системного тромболізу, то летальність була низькою (2,56 %, 1/39), навіть коли перед операцією було 2 випадки зупинки серця. Під час спостереження визначили покращення функції правого шлуночка пацієнтів після операції. Зафіксовано випадки смерті, пов'язані з рецидивною ТЕЛА та хронічною легеневою гіпертензією, хоча 3 пацієнти померли від церебральної внутрішньочерепної кровотечі, раку шлунка та раку мозку через 1, 3 та 8 років відповідно після операції [11].

Післяопераційне лікування пацієнтів із масивною ТЕЛА зазвичай складне, особливо через тривалість операції та час екстреного серцево-легеневого шунтування. Тому уникнення гіпотермічної зупинки дає змогу прискорити післяопераційне відновлення, зменшує негативний вплив гіпотермії на функцію нирок і головного мозку [16]. Для зупинки кровообігу необхідна дуже низька температура тіла (18–20 °), що потребує тривалого часу для охолодження та зігрівання. Це значно збільшує тривалість операції та підвищує ризики ниркових і неврологічних ускладнень. Крім того, зупинку кровообігу не можна підтримувати більше ніж 30 хвилин без пошкодження тканин, тому хірург має повторно зігріти пацієнта, провести його реперфузію протягом певного часу, а потім знову охолодити. Такий підхід асоційований зі значними затратами часу, яких можна уникнути за допомогою методики, яку навели.

Дійсно, запропонований протокол скорочує і час операції, і післяопераційний період відновлення у відділенні інтенсивної терапії. Так, скорочений час екстреного серцево-легеневого шунтування сприяє зниженню гемодилуції та запальної реакції, а отже зменшує ризик церебрального, легеневого та ниркового набряку та прискорює переведення з відділення інтенсивної терапії.

Отже, мультидисциплінарний підхід до лікування цього захворювання в поєднанні з ретельною хірургічною технікою в останні роки знизив смертність, зробивши хірургічну емboleктомію безпечною процедурою з низьким рівнем смертності, якщо її виконують на ранніх стадіях досвідчені команди. Відтак є все більше доказів щодо розширення критеріїв хірургічної тромбемboleктомії у пацієнтів із ТЕЛА та ознаками гемодинамічної нестабільності, дисфункції правого шлуночка, обструктивного шоку [17].

Висновки

1. У дослідженні зафіксовано хороший клінічний результат хірургічного лікування пацієнтів із гострою масивною та субмасивною формою тромбемboleктомії легеневої артерії високого ризику із застосуванням апарата штучного кровообігу без глибокої гіпотермії та поперечного перетискання аорти. Це підтверджує безпечність наведеної оперативної методики.

2. Під час лікування масивної та/або субмасивної ТЕЛА високого ризику відкриту тромбемboleктомію можна визначити як альтернативу першої лінії системному тромболізу, коли він неможливий або недоступний, якщо є ознаки гемодинамічної

нестабільності, тяжкої правшлуночкової недостатності, обструктивного шоку.

3. Мультидисциплінарний підхід зі швидкою неінвазивною діагностикою, належною стратифікацією ризику та доступністю негайного хірургічного лікування має вирішальне значення для досягнення позитивних результатів.

4. Виконання генетичного тесту на тромбофілію і призначення препаратів з групи нових оральних антикоагулянтів у разі позитивного результату визначено як рекомендацію першого класу в осіб молодого віку з гострою масивною ТЕЛА високого ризику.

5. МСКТ-АПГ залишається найбільш достовірним інструментальним методом діагностики ТЕЛА з високим рівнем чутливості та специфічності.

Перспективи подальших досліджень. Формування клінічних груп спеціалістів серед лікарів первинної ланки, орієнтованих на лікування тромбемboleктомії легеневої артерії, може поліпшити результати лікування шляхом індивідуального підходу до кожного випадку ТЕЛА. Тому необхідно поінформувати лікарів-стажерів і терапевтичного профілю, і хірургів про роль хірургічної тромбемboleктомії з легеневої артерії у лікуванні гострої венозної тромбемboleктомії, особливо в центрах, що мають досвід таких хірургічних втручань. Нові дослідження результатів емboleктомії легеневої артерії мають вирішальне значення для оптимізації ухвалення рішень щодо протоколів лікування гострої масивної ТЕЛА, підвищення обізнаності щодо варіантів хірургічного лікування та координації між членами добре підготовленої міждисциплінарної команди.

Подяки

Автори висловлюють подяку за злагожену роботу, професіоналізм, оперативні комунікації та зацікавленість у взаємодіях співробітникам відділення кардіохірургії КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР Д. В. Поліщуку, А. В. Шевцову, Р. М. Тарану, Д. О. Лаштабезі, С. Ю. Наконечному, В. А. Воробійовій.

Відомості про авторів:

Осауленко В. В., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії 1, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; зав. відділення кардіохірургії, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: 0009-0006-0373-1046

Чмуль К. О., PhD, асистент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; лікар-хірург серцево-судинний для надання цілодобової екстреної медичної допомоги, відділення кардіохірургії, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3387-6394

Будагов Р. І., старший лаборант каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; лікар-інтерн з хірургії, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1035-3227

Information about the authors:

Osaulenko V. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery 1, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Chmul K. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Budahov R. I., Senior Laboratory Assistant of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

1. Klemen ND, Feingold PL, Hashimoto B, Wang M, Kleyman S, Brackett A, et al. Mortality risk associated with venous thromboembolism: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e583-e593. doi: [10.1016/s2352-3026\(20\)30211-8](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30211-8)
2. Forter-Chee-A-Tow N, Smith A. Role of surgical embolectomy in the management of acute massive and submassive pulmonary embolism in the setting of a small island developing state. *J Surg Case Rep.* 2023;2023(8):rjad468. doi: [10.1093/jscr/rjad468](https://doi.org/10.1093/jscr/rjad468)
3. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, Klok FA, Münzel T, Middeldorp S, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):277-87. doi: [10.1016/S2213-2600\(19\)30354-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30354-6)
4. Sheludko SO, Batsyun AS, Prokopenko YV, Symonenko TM, Yaremenko MO, Marikutsa SY. Clinical case of surgical treatment of pulmonary embolism. *Cardiac surgery and interventional cardiology.* 2023;(3-4):48-54. doi: [10.31928/2305-3127-2022.3-4.4854](https://doi.org/10.31928/2305-3127-2022.3-4.4854)
5. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, Alrifai A, Dudzinski DM, Fanola C, et al. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619853037. doi: [10.1177/1076029619853037](https://doi.org/10.1177/1076029619853037)
6. Tagawa T, Sakuraba S. Acute massive pulmonary embolism treated by urgent pulmonary embolectomy: A case report. *Clinical Case Reports.* 2020;8(8):1502-5. doi: [10.1002/ccr3.2913](https://doi.org/10.1002/ccr3.2913)
7. Takahashi S, Imura M, Katada J. Epidemiology and treatment patterns of venous thromboembolism: An observational study of nationwide time-series trends in Japan. *Cardiol Ther.* 2022;11(4):589-609. doi: [10.1007/s40119-022-00284-4](https://doi.org/10.1007/s40119-022-00284-4)
8. Ouellette DR. Pulmonary embolism (PE) [Internet]. *Medscape.com.* 2023 [cited 2024 Apr 1]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/300901>
9. Zantonelli G, Cozzi D, Bindi A, Cavigli E, Moroni C, Luvarà S, et al. Acute pulmonary embolism: Prognostic role of computed tomography pulmonary angiography (CTPA). *Tomography.* 2022;8(1):529-39. doi: [10.3390/tomography8010042](https://doi.org/10.3390/tomography8010042)
10. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. doi: [10.1093/eurheartj/ehz405](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405)
11. QiMin W, LiangWan C, DaoZhong C, HanFan Q, ZhongYao H, XiaoFu D, et al. Clinical outcomes of Acute Pulmonary embolectomy as the first-line treatment for massive and submassive pulmonary embolism: A single-centre study in China. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):321. doi: [10.1186/s13019-020-01364-z](https://doi.org/10.1186/s13019-020-01364-z)
12. Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *BMJ.* 2020;370:m2177. doi: [10.1136/bmj.m2177](https://doi.org/10.1136/bmj.m2177)
13. Lee YH, Cha SI, Shin KM, Lim JK, Lee WK, Park JE, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with isolated pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2021;32(6):387-93. doi: [10.1097/MBC.0000000000001050](https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000001050)
14. Moldovan H, Sibisan A-M, Tiganasu R, Nechifor E, Gheorghita D, Zaharia O, et al. Surgical treatment in a high-risk pulmonary embolism: Case report. *Medicina.* 2021;57(7):725. doi: [10.3390/medicina57070725](https://doi.org/10.3390/medicina57070725)
15. Faluk M, Hasan SM, Chacko JJ, Abdelmaseih R, Patel J. Evolution of acute pulmonary embolism management: Review article. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3):100551. doi: [10.1016/j.cpcardiol.2020.100551](https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100551)
16. Pilato E, Comentale G. Surgical treatment of acute pulmonary embolism: A modified surgical technique to avoid deep hypothermia and circulatory arrest. *Curr Chall Thorac Surg.* 2020;2:37. doi: [10.21037/ccts-20-84](https://doi.org/10.21037/ccts-20-84)
17. Zieliński D, Dyk W, Wróbel K, Biederman A. Surgical pulmonary embolectomy: state of the art. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2023;20(2):111-7. doi: [10.5114/kitp.2023.130019](https://doi.org/10.5114/kitp.2023.130019)