
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція
на водному транспорті

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 1 (102)
(січень - березень)

Одеса 2024

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А. І. Гоженко**

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, Р. С. Вастьянов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, А. А. Гудима, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, В. В. Огоренко, Т. П. Опаріна, І. В. Савицький, С. М. Пасічник, Е. М. Псядло, Н. Д. Філіпець, В. В. Шухтін

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Х. С. Бозов (Болгарія), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), Н. Ніколіч (Хорватія), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регада (Львів), А. М. Сердюк (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63
e-mail nymba.od@gmail.com
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 23.03.2024 р.. Підписано до друку 26.03.2024 р. Формат 70×108/164
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

О. Л. Апфельханс, П. М. Матюшенко

ЗМІНИ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ У ЩУРІВ В ТЕСТІ «ВІДКРИТЕ ПОЛЕ» ПРИ ХРОНІЧНОМУ НЕПЕРЕДБАЧУВАНОМУ СТРЕСІ ПРИ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ МОНОАМІНЕРГІЧНИХ НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ

Одеський національний медичний університет

Authors' information

Апфельханс О.Л. <https://orcid.org/0000-0003-4001-5242>

Матюшенко П.М. <https://orcid.org/0000-0002-5792-5624>

Summary. Appelhans O. L., Mathyshenko P. M. **CHANGES OF RATS MOTOR ACTIVITY IN THE “OPEN FIELD” TEST IN CONDITIONS OF CHRONIC UNPREDICTABLE STRESS WITH MONOAMINERGIC NEUROTRANSMITTER SYSTEMS ACTIVITY MODULATION.** - *Odessa National Medical University*; e-mail: mfn@ukr.ne. The human body is constantly exposed to stress factors of different etiologies, which significantly overloads the stress-providing functional activity and limits the stress-limiting functional activity. Stress chronization together with organism chronic excessive stimulation stress factors should form a certain internal response. Motor activity dysfunctions are characteristic for stressful situations. The purpose of the work was to investigate the influence of serotonergic, dopaminergic and adrenergic neurotransmitter systems functional activity modulation on the rats' motor activity expression in the “open field” test in conditions of chronic unpredictable stress. The experiments were performed in chronic conditions on a model of chronic unpredictable stress. Before the chronic unpredictable stress modelling in rats, the activity of the serotonergic, dopaminergic and noradrenergic neurotransmitter systems was activated and inhibited using the pharmacological drugs, after which the animal's motor activity was studied in the “open field” test throughout 21 days. It has been proven that chronic unpredictable stress contributes to both vertical and horizontal locomotor activity decrease in rats. Horizontal and vertical motor activity restoration in stressed rats occurs after both serotonergic and dopaminergic neurotransmitter systems activation. The registered changes in the motor activity of rats in conditions of chronic unpredictable stress were recorded on the 21st day of the trial. The authors consider the obtained data to be an experimental background of the need to take into account neurotransmitter changes when developing complex pathogenetic therapy for stress-related movement disorders.

Key words: chronic unpredictable stress, motor activity, serotonergic system, dopaminergic system, noradrenergic system, monoaminergic neurotransmitter systems, pathophysiological mechanisms

Реферат. Апфельханс О. Л., Матюшенко П. М. **ЗМІНИ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ У ЩУРІВ В ТЕСТІ «ВІДКРИТЕ ПОЛЕ» ПРИ ХРОНІЧНОМУ НЕПЕРЕДБАЧУВАНОМУ СТРЕСІ ПРИ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ МОНОАМІНЕРГІЧНИХ НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ** Вплив на організм людини різних за етіологією стресових чинників відбувається постійно, що суттєво навантажує функціональну активність стрес-забезпечуючих систем організму та обмежує функціональну активність стрес-лімітуючих систем. Хронізація стресового процесу та хронічне надмірне збудження організму стресовими чинниками має сформувати в ньому будь-яку реакцію у відповідь. Порушення моторної активності є характерним для стресових ситуацій. Метою роботи було дослідження впливу модуляції функціональної активності серотонінергічної,

дофамінергічної та адренергічної нейромедіаторних систем на вираженість моторної активності щурів в тесті «відкрите поле» за умов хронічного непередбачуваного стресу. Дослиди проведені за умов хронічного експерименту на моделі хронічного непередбачуваного стресу. До початку відтворення хронічного непередбачуваного стресу у щурів введенням фармакологічних сполук досягали активації та пригнічення активності серотонінергічної, дофамінергічної та норадренергічної нейромедіаторних систем, після чого протягом 21 доби досліджували моторну активність тварин в тесті «відкрите поле». Доведено, що хронічний непередбачуваний стрес спричиняє в щурів зменшення показників вертикальної та горизонтальної локомоторної активності. Відновлення показників горизонтальної та вертикальної моторної активності стресованих щурів відбувається після активації серотонінергічної та дофамінергічної нейромедіаторних систем. Відзначені зміни рухової активності щурів за умов хронічного непередбачуваного стресу були зареєстровані на 21-й добі досліду. Автори вважають отримані дані експериментальним підґрунтям, яке слід враховувати при намаганні розробки комплексної патогенетичної терапії стресових рухових порушень.

Ключові слова: хронічний непередбачуваний стрес, моторна активність, серотонінергічна система, дофамінергічна система, норадренергічна система, моноамінергічні нейромедіаторні системи, патофізіологічні механізми

Вплив на організм людини різних за етіологією стресових чинників відбувається постійно, що суттєво навантажує функціональну активність так званих функціональних стрес-забезпечуючих систем організму та обмежує функціональну активність стрес-лімітуючих систем [1-3]. Одними із визначальних особливостей стрес-обумовлених ситуацій, які складаються теперішнім часом, є їх первісна надпорогова інтенсивність та хронічний перебіг [4, 5]. Тобто вже з перших хвилин впливу на біологічний організм стресового чинника відбувається виражена перебудова нейро-гуморальної активності для оперативної відповіді на альтеруюче подразнення [6, 7].

В цьому аспекті нас зацікавили дві основні боки проблеми, яка розглядається. З одного боку, хронізація стресового процесу та хронічне надмірне збудження організму стресовими чинниками має сформувати в організмі будь-яку реакцію у відповідь. І частіше за все такими реакціями є емоційні і, що є негативним за умов хронічного стресу, це формування депресивного типу поведінки [8]. При цьому ми розуміємо складнощі експериментального відтворення подібного фізіологічного стану, якому за фундаментальними визначеннями вже притаманні всі властивості патологічного стану. Тому для адекватного експериментального дослідження нейропатологічних механізмів хронічного стресу обрали модель хронічного непередбачуваного стресу, яка дозволяє відтворити саме депресивний різновид поведінкових реакцій тварин за вказаних умов.

З іншого боку, простежуючи емоційний характер відповіді організму на тривалий за часом вплив надмірних за інтенсивністю стресових чинників, ми припускаємо наявність певних змін в утвореннях лімбічної системи мозку, яка детермінує емоційний фон організму [4, 9]. В цьому плані, знову ж таки за фундаментальними уявленнями, ми припускаємо обов'язкову наявність змін активності моноамінергічних нейромедіаторних систем за умов хронічного непередбачуваного стресу [4, 10].

І останнє, що стало передпоилкою для проведення наших досліджень, - це типове та характерне для стресових ситуацій порушення моторної активності, визначення якої традиційно відбувається за допомогою тесту «відкрите поле» [6]. В цьому плані цікавим є взаємообтяжуючий характер перспективних досліджень, оскільки сам по собі тест «відкрите поле» є достатнім стресовим чинником для тварин, зважаючи на наданий незнайомий відкритий простір, і в нашому методологічному підході вже застосовуються тварини з хронічним непередбачуваним стресом. При подібній організації досліджень ми вважаємо ймовірним отримання уявлень стосовно патогенетичній значущості моноамінергічних нейромедіаторних систем у формуванні моторних дисфункцій за умов хронічного непередбачуваного стресу, що до сих пір досліджено недостатньо.

Метою роботи є дослідження впливу модуляції функціональної активності серотонінергічної, дофамінергічної та адренергічної нейромедіаторних систем на

вираженість моторної активності щурів в тесті «відкрите поле» за умов хронічного непередбачуваного стресу.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на 125 статевозрілих білих щурах-самцях, що утримувалися на стандартній дієті виварію. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводилися відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про Захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичним рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами.

Для активації та пригнічення активності серотонінергічної нейромедіаторної системи (НС) застосовували L-триптофан (L-T; в/очер; 100 мг/кг, протягом 14 діб) та парахлорфеніланін (ПХФ; в/очер; 300 мг/кг, протягом 3 діб), відповідно. Для активації та пригнічення активності дофамінергічної НС вводили депренил (ДП; в/очер; 3 мг/кг, протягом 14 діб) та галоперидол (ГПР; в/очер; 2.5 мг/кг, протягом 3 діб), відповідно. Людиомил (ЛД; в/очер; 20 мг/кг, протягом 14 діб) та α -метил-паратирозин (МП; в/очер; 80 мг/кг, протягом 3 діб) вводили для активації та пригнічення активності норадренергічної НС [11].

Виділяли наступні групи щурів, до кожної з яких надходили по 9 тварин: 1 – контроль; 2 – щури із ХНС; 3 - L-T + NaCl; 4 - L-T + ХНС; 5 – ПХФ+ NaCl; 6 – ПХФ + ХНС; 7 – ДП + NaCl; 8 – ДП + ХНС; 9 – ГПР + NaCl; 10 - ГПР + ХНС; 11 – ЛД + NaCl; 12 - ЛД + ХНС; 13 – МПТ + NaCl; 14 – МПТ + ХНС.

Після активації/пригнічення активності НС у щурів відтворювали хронічний непередбачуваний стрес (ХНС) за загальноприйнятою методикою протягом 4 тижнів, змінюючи вид стресорного впливу та час його нанесення [12]. Стресорні подразники наносили щурам один раз на добу в різні інтервали часу від 08.00 до 18.00. Особливістю моделі є непередбачуваний характер нанесення стресового впливу протягом 7 діб. На 1-й добі тварин розташовували на підведеному обмеженому сухому майданчику (20×30 см), який містили в центра басейну з холодною водою $T=8-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 1 год. На 2-й добі тварин іммобілізували в плексігласовому пеналі протягом 1 год. На 3-й добі щурів протягом 5 хв підвішували за шийну складку. На 4-й добі тварин протягом 1 год розташовували клітині з підлогою, залитою холодною водою $T=8-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. На 5-й добі - депривація їжі та води (на 12 год, з вечора до ранку). На 6-й добі тварин містили в клітині, яку нахилили під кутом 45° (на 12 год, з вечора до ранку). На 7-й добі щурів не піддавали стресовому впливу.

Через 1 добу, а також через 7, 14 і 21 доби по закінченню відтворення ХНС в щурів досліджували моторну активність у тесті «відкритого поля», визначаючи кількість пересічених квадратів, утримань вертикальних стійок та зазирань в отвори у підлозі [11].

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням параметричного критерію АНОВА та непараметричного критерію Крушквал-Валіс). Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p<0.05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Формування ХНС супроводжувалося вираженою редуцією моторної активності щурів в тесті «відкрите поле» (табл. 1). За таких умов в 2.25 рази зменшувалися показники горизонтальної моторної активності, а також суттєво зменшувалися досліджувані показники вертикальної моторної активності (в усіх випадках $P<0.001$).

Досліджувані показники кількості перетнутих квадратів, а також вертикальних стійок і зазирань до отворів «відкритого поля» у стресованих щурів за умов активації або пригнічення активності серотонінергічної, дофамінергічної та адренергічної НС, не розрізнялися суттєво при порівнянні з аналогічними показниками у стресованих щурів ($p>0.05$).

Аналогічну ситуацію з моторикою стресованих щурів ми реєстрували на 67-й та на 14-й добах досліду, яка характеризувалася вираженою гіполокомоторною активністю за досліджуваними показниками. Модуляція активності моноамінергічних НС також не вплинула на зміну моторної активності стресованих щурів в тесті «відкрите поле» ($p>0.05$).

Зміни моторної активності щурів з хронічним непередбачуваним стресом в тесті «відкрите поле» за умов модуляції функціональної активності серотонінергічної, дофамінергічної та адренергічної нейромедіаторних систем

Групи тварин	Досліджувані показники моторної активності в тесті «відкрите поле» (M±m)		
	Кількість пересічених квадратів	Кількість вертикальних стійок	Кількість зазирань в отвори у підлозі
1 доба після відтворення ХНС			
Контроль, n=7	21.6±1.9	6.7±0.6	2.17±0.16
ХНС, n=9	9.6±0.9***	2.1±0.2***	0.55±0.05***
L-T + ХНС, n=9	11.1±1.1**	2.2±0.2***	0.58±0.06***
ПХФ + ХНС, n=9	8.9±0.9***	1.7±0.2***	0.52±0.05***
ДП + ХНС, n=9	10.4±1.1***	1.8±0.2***	0.48±0.05***
ГПР + ХНС, n=9	10.9±1.1**	2.9±0.2***	0.53±0.05***
ЛД + ХНС, n=9	9.3±0.8***	2.3±0.2***	0.51±0.05***
МП + ХНС, n=9	8.7±0.8***	1.6±0.2***	0.46±0.05***
7 доба після відтворення ХНС			
Контроль, n=7	21.6±1.9	6.7±0.6	2.17±0.16
ХНС, n=9	9.8±1.1***	2.4±0.3**	0.50±0.05***
L-T + ХНС, n=9	7.5±0.6***	1.4±0.2***	0.45±0.04***
ПХФ + ХНС, n=9	9.6±0.9***	2.5±0.4***	0.44±0.05***
ДП + ХНС, n=9	8.0±0.6***	1.4±0.2***	0.45±0.04***
ГПР + ХНС, n=9	9.5±0.7***	1.3±0.2***	0.50±0.04***
ЛД + ХНС, n=9	8.6±0.6***	1.5±0.3***	0.55±0.04**
МП + ХНС, n=9	9.3±0.9***	1.8±0.3**	0.48±0.05***
14 доба після відтворення ХНС			
Контроль, n=7	22.8±1.9	5.9±0.6	2.04±0.17
ХНС, n=9	8.7±0.8***	1.7±0.2***	0.48±0.05***
L-T + ХНС, n=9	10.2±0.9**	1.5±0.2***	0.44±0.04***
ПХФ + ХНС, n=9	8.6±0.8***	1.8±0.2***	0.43±0.04***
ДП + ХНС, n=9	9.8±0.9***	1.6±0.2***	0.47±0.05***
ГПР + ХНС, n=9	10.2±1.1**	1.7±0.2***	0.46±0.05***
ЛД + ХНС, n=9	8.9±0.9***	1.4±0.2***	0.43±0.05***
МП + ХНС, n=9	9.2±0.9***	1.3±0.1***	0.51±0.05***
21 доба після відтворення ХНС			
Контроль, n=7	20.8±1.9	5.1±0.5	2.04±0.17
ХНС, n=9	9.8±0.9**	1.2±0.2***	0.43±0.04***
L-T + ХНС, n=9	15.8±1.3#	2.2±0.2** #	0.73±0.07** #
ПХФ + ХНС, n=9	9.3±0.9**	1.4±0.2***	0.38±0.04***
ДП + ХНС, n=9	15.3±1.3#	2.1±0.2** #	0.69±0.06** #
ГПР + ХНС, n=9	9.4±0.9**	1.6±0.2***	0.42±0.04***
ЛД + ХНС, n=9	9.7±0.9**	1.2±0.1***	0.46±0.05***
МП + ХНС, n=9	8.7±0.9***	1.7±0.2***	0.39±0.04***

Примітки: ** - $P < 0,01$ і *** - $P < 0,001$ – вірогідні розбіжності порівняно з відповідними у контрольних щурів (критерій ANOVA).

- $P < 0,05$ – вірогідні розбіжності порівняно з відповідними у щурів із ХНС (статистичний критерій Крускал-Валіс).

На 21-й добі після відтворення ХНС щури перетнули в середньому 9.8 ± 0.9 квадратів, що виявилось в 2.1 рази менше при порівнянні з контрольним показником ($p < 0.01$). Стресовані щури з активацією серотонінергічної НС перетнули в середньому 15.8 ± 1.3

квадратів, що виявилось на 61% більше при порівнянні з аналогічним показником у стресованих щурів ($p < 0.05$).

Кількість перетнутих квадратів «відкритого поля» у стресованих щурів з активацією дофамінергічної НС виявилась на 56% більше, ніж у щурів зі стресом ($p < 0.05$). Кількість перетнутих квадратів у щурів решти груп була співставною з таким показником у щурів з ХНС ($p > 0.05$).

Аналогічна ситуація склалася при дослідженні вертикальної моторної активності в тесті «відкрите поле». Досліджувані показники у стресованих щурів з активацією серотонінергічної та дофамінергічної нейромедіаторних систем виявилися суттєво більшими, ніж аналогічні показники у стресованих щурів ($p < 0.05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про виражені зміни локомоторної активності щурів за умов ХНС. Відзначені моторні дисфункції були виявлені у вигляді знерухомленості щурів, яка характеризувалася зменшенням показників вертикальної та горизонтальної локомоторної активності. Отже, хронічний післястресовий стан тварин характеризується мінімальною кількістю перетнутих квадратів «відкритого поля», а також зроблених вертикальних стійок та зазирань до підлоги «відкритого поля».

Другий блок отриманих нами результатів дозволяє зробити певні висновки стосовно патофізіологічних механізмів моторної дисфункції щурів за умов досліджуваного патологічного стану. Можна чітко простежити виражене покращення показників горизонтальної та вертикальної моторної активності в разі активації серотонінергічної та дофамінергічної НС. При цьому у стресованих щурів з пригніченням активності зазначених НС досліджувані показники були співставні з такими у щурів з ХНС без модуляції активності моноамінергічних НС. Показники кількості перетнутих квадратів, вертикальних стійок і зазирань до отворів «відкритого поля» у стресованих щурів після модуляції активності адренергічної НС виявилися тотожними з аналогічними показниками у стресованих щурів. І останній висновок в цьому блоці отриманих результатів: відзначені вище суттєві локомоторні зміни у щурів з ХНС та модуляцією активності серотонінергічної та дофамінергічної НС при ретельній статистичній обробці були відзначені на 21-й добі дослідіу.

При обговоренні отриманих даних увагу звернемо на таке. Дійсно, за умов стресу різної етіології та генезу доведено знерухомлення людини та тварин [11, 13], що принаймні пояснюється активацією стрес-реалізуючих систем в біологічному організмі [3], вираженим енергетичним дефіцитом [4] та формуванням зовсім іншої домінанти, яка спрямована на пошук шляхів уникнення від дії стресового чинника [4, 6, 9]. За умов відтвореної моделі ХНС зареєстрована гіполокомоторна активність була прогнозованою за фундаментальними уявленнями, оскільки в за вказаних умов до відзначених вище механізмів формування стресового стану додається принаймні ще й гуморальне виснаження [14].

Відштовхуючись від останнього, принциповим результатом вважаємо доведення опосередкування серотонінергічною та дофамінергічною НС моторних порушень при ХНС. Зрозуміло також індиферентну роль норадренергічної НС у формуванні стресової знерухомленості. Для пояснення цієї частини отриманих результатів нагадаємо опосередкування моноамінергічними НС емоційної поведінки, яка детермінується лімбічної системою мозку [13, 14]. Відтворений нами стан ХНС корелює з нестабільним емоційним фоном [15, 16]. Ми сподіваємося, що подальші дослідження дозволять зробити більш детальні висновки стосовно залучення окремих моноамінергічних НС в опосередкування стрес-спричинених змін в організмі, проте, відновлення моторики стресованих щурів внаслідок активації серотонінергічної та дофамінергічної НС можемо пояснити визначною роллю цих НС в м'язовій активності [17, 18].

Резюмуючи, відзначимо, що вважаємо отримані дані в якості експериментального підґрунтя, яке слід враховувати при намаганні розробки комплексної патогенетичної терапії стресових рухових порушень з точки зору ймовірної активації серотонінергічної та дофамінергічної нейротрансмісії в динаміці післястресового стану.

Висновки

1. Хронічний непередбачуваний стрес індукує в щурів виражені зміни локомоторної активності. Стрес-спричинені моторні дисфункції характеризувалися зменшенням

показників вертикальної та горизонтальної локомоторної активності.

2. Хронічний післястресовий стан тварин характеризується мінімальною кількістю перетнутих квадратів «відкритого поля», а також зроблених вертикальних стійок та зазирань до підлоги «відкритого поля»

3. Відновлення показників горизонтальної та вертикальної моторної активності стресованих щурів відбувається після активації серотонінергічної та дофамінергічної нейромедіаторних систем. Відзначені зміни рухової активності щурів за умов хронічного непередбачуваного стресу були зареєстровані на 21-й добі досліді.

4. Отримані дані вважаємо експериментальним підґрунтям, яке слід враховувати при намаганні розробки комплексної патогенетичної терапії стресових рухових порушень з точки зору ймовірної активації серотонінергічної та дофамінергічної нейротрансмісії в динаміці післястресового стану.

References/Література

1. Gibson OR, Taylor L, Watt PW, Maxwell NS. Cross-Adaptation: Heat and Cold Adaptation to Improve Physiological and Cellular Responses to Hypoxia. *Sports Med.* 2017; 47(9): 1751–1768.

2. Malgoyre A, Siracusa J, Tardo-Dino P-E, Garcia-Vicencio S, Koulmann N, Charlot K. A basal heat stress test to detect military operational readiness after a 14-day operational heat acclimatization period. *Temperature (Austin)* 2020; 7(3): 277–289.

3. Воробьева Т.М. Системно-биологические аспекты исследования стресса. Стресс и адаптация. Кишинев: Штиинца, 1978: 17. (In Russian). [Vorobyova T.M. *Systemic biological aspects of stress research. Stress and adaptation. Chisinau: Shtiintsa, 1978: 17*]

4. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. *Physiology.* Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.

5. Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation. *Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy.* Ed. by Feng Ru Tang. Singapore : Research Signpost, 2009. 99-120.

6. Вастьянов Р.С., Стоянов А.Н., Бакуменко И.К. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2015: 169. (In Russian). [Vastyanov R.S., Stoyanov A.N., Bakumenko I.K. *Systemic pathological disintegration in chronic cerebral ischemia. Experimental and clinical aspects.* Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2015: 169].

7. Woo E, Sansing LH, Arnsten AFT, Datta D. Chronic Stress Weakens Connectivity in the Prefrontal Cortex: Architectural and Molecular Changes. *Chronic Stress (Thousand Oaks)* 2021; 5: 24705470211029254. Doi: 10.1177/24705470211029254

8. Sliwinski MJ, Freed S, Scott SB, Pasquini G, Smyth JM. Does Chronic Stress Moderate Age Differences in Emotional Well-Being? Testing Predictions of Strength and Vulnerability Integration. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2021; 76(6): 1104–1113.

9. Jankord R, Herman JP. Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1148: 64–73. doi: 10.1196/annals.1410.012

10. Banwinkler M, Theis H, Prange S, van Eimeren T. Imaging the Limbic System in Parkinson's Disease—A Review of Limbic Pathology and Clinical Symptoms. *Brain Sci.* 2022; 12(9): 1248. Doi: 10.3390/brainsci12091248

11. Стоянов О.М., Пулик О.Р., Вастьянов Р.С. Патогенетичне значення центральної моноамінергічної нейропередачі в механізмах розвитку моторних дисфункцій та неврологічного дефіциту після легкої черепно-мозкової травми. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2015; 1(51): 100-107. (In Ukrainian). [Stoyanov O.M., Pulyk O.R., Vastyanov R.S. *Pathogenetic significance of central monoaminergic neurotransmission in the mechanisms of development of motor dysfunctions and neurological deficits after mild traumatic brain injury. Scientific Bulletin of Uzhgorod University, "Medicine" series.* 2015; 1(51): 100-107].

12. Papp M, Willner P, Muscat R. An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology*. 1991;104(2):255-259.
13. Schaffer J, Fogelman N., Seo D, Sinha R. Chronic pain, chronic stress and substance use: overlapping mechanisms and implications. *Front Pain Res (Lausanne)* 2023; 4: 1145934. Doi: 10.3389/fpain.2023.1145934
14. Seo D, Rabinowitz AG, Douglas RJ, Sinha R. Limbic response to stress linking life trauma and hypothalamus-pituitary-adrenal axis function. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 99: 38–46.
15. Fang X, Jiang S, Wang J, Bai Yu, Kim CS, Blake D. et al. Chronic unpredictable stress induces depression-related behaviors by suppressing AgRP neuron activity. *Mol Psychiatry*. 2021; 26(6): 2299–2315
16. McEwen BS. *Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress*. Chronic Stress (Thousand Oaks) 2017; 1: 2470547017692328. Doi: 10.1177/2470547017692328
17. Kavanagh JJ, Taylor JL. Voluntary activation of muscle in humans: does serotonergic neuromodulation matter? *J Physiol*. 2022; 600(16): 3657–3670.
18. Zoetmulder M, Nikolic M, Biernat H, Korbo L, Friberg L, Jennum P. Increased Motor Activity During REM Sleep Is Linked with Dopamine Function in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder and Parkinson Disease. *J Clin Sleep Med*. 2016; 12(6): 895–903.

Внесок авторів/ authors' contribution:

Концептуалізація (Апфельханс О.Л.), методологія (Апфельханс О.Л.), формальний аналіз (Матюшенко П.М.), керування даних (Апфельханс О.Л.), формування висновків (Апфельханс О.Л., Матюшенко П.М.), написання статті (Матюшенко П.М.). Всі автори прочитали й погодились з опублікованою версією рукопису.

Фінансування /Funding:

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Заява про доступність даних / Data Availability Statement

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

Подяка /Acknowledgments

Автори висловлюють подяку за сприяння написанню роботи науковому колективу свого закладу

Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 23.01.2024 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

С. В. Люлько, І. В. Савицький

ВИВЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІУ ТА ЙОГО ЗАЛУЧЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», м. Київ

Authors' Information

Люлько Сергій Володимирович – <https://orcid.org/0009-0006-4016-604X>

Савицький Іван Володимирович – <https://orcid.org/0000-0002-5841-9993>

Summary. Lul'ko S. V., Savytskyi I. V. **STUDY OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE ENDOTHELIUM AND ITS INVOLVEMENT IN THE PATHOGENESIS OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA**– *International Academy on Ecology and Medicine, Kyiv; e-mail: prof.s.i.v@ukr.net*. Chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia are considered the most common diseases in men of the above age and older. To date, the results of research on changes in the functional activity of the endothelium in benign prostatic hyperplasia are practically absent. **The goal** was to study changes in parameters characterizing endothelial dysfunction in rats with experimental benign prostatic hyperplasia. **Research materials and methods.** The research was conducted on 30 white sexually mature male rats, which were divided into 2 groups: 1 group – intact animals, 2 group – rats with experimental benign prostatic hyperplasia, the model of which was based on sulphiride-induced prostatic hyperplasia. The study of indicators characterizing endothelial dysfunction was carried out according to generally accepted methods. **Research results.** When modelling benign prostatic hyperplasia, a probable decrease in the activity of endothelial NO-synthase by 1.8 times ($p < 0.05$) compared to the data of intact animals and a significant increase in the level of inducible NO-synthase by 2.4 times ($p < 0.05$). It was established that in the group of rats with reproduced benign prostatic hyperplasia, the level of Willebrand factor increased by 1.3 times ($p < 0.05$) compared to intact animals, which indicates damage to the endothelium and exacerbation of the inflammatory reaction of the prostate gland. The increased level of endothelin-1 in rats with simulated pathology is one of the main pathogenetic factors in the development and progression of the pathological process in the prostate gland. **Conclusions.** The increased level of endothelin-1 and Willebrand factor in rats with experimental benign hyperplasia of the prostate gland is one of the main pathogenetic factors in the development and progression of the pathological process in the prostate gland.

Key words: benign prostatic hyperplasia, endothelial dysfunction, prostate gland, pathogenetic links.

Реферат. Люлько С. В., Савицький І. В. **ВИВЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІУ ТА ЙОГО ЗАЛУЧЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ.** Хронічний простатит та доброякісна гіперплазія передміхурової залози вважаються найбільш поширеними захворюваннями у чоловіків зазначеного віку та більш старшого віку. На сьогодні результати досліджень щодо змін з боку функціональної активності ендотелію при доброякісній гіперплазії передміхурової залози практично відсутні. **Мета** – було вивчення змін показників, що характеризують ендотеліальну дисфункцію у щурів із експериментальною доброякісною гіперплазією передміхурової залози. **Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проводили на 30 білих статевозрілих щурах-самцях, які були розподілені на 2 групи: 1 група – інтактні тварини, 2 група – щури із експериментальною доброякісною гіперплазією

передміхурової залози, модель якого базувалася на сульпірид-індукованій гіперплазії передміхурової залози. Дослідження показників, що характеризують ендотеліальну дисфункцію проводили за загальноприйнятими методиками. **Результати дослідження.** При моделюванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози встановлено вірогідне зниження активності ендотеліальної NO-синтази в 1,8 раза ($p < 0,05$) порівняно з даними інтактних тварин та значне підвищення рівня індуцибельної NO-синтази в 2,4 раза ($p < 0,05$). Встановлено, що у групі щурів із відтвореною доброякісною гіперплазією передміхурової залози рівень фактору Віллебранда підвищувався в 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами, що свідчить про пошкодження ендотелію та загострення запальної реакції передміхурової залози. Підвищений рівень ендотеліну-1 у щурів зі змодельованою патологією є одним із основних патогенетичних факторів розвитку та прогресування патологічного процесу в передміхуровій залозі. **Висновки.** Підвищений рівень ендотеліну-1 та фактору Віллебранда в щурів з експериментальною доброякісною гіперплазією передміхурової залози є одним із основних патогенетичних факторів розвитку та прогресування патологічного процесу в передміхуровій залозі.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, ендотеліальна дисфункція, передміхурова залоза, патогенетичні ланки.

Вступ. Різке зростання реєстрації захворювань передміхурової залози (ПЗ) є реаліями сучасної медичної галузі, особливо увіковій категорії чоловіків після 50 років. Хронічний простатит (ХП) та доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) вважаються найбільш поширеними захворюваннями у чоловіків зазначеного вище та більш старшого віку. Останні дослідження у пацієнтів з ДГПЗ свідчать про наявність ознак запалення в більше ніж 40% випадків. Аналіз бактеріальної колонізації в тканинах ПЗ, при початкових стадіях ДГПЗ також має високу кореляцію із хронічним запаленням [1, 2]. Однак результати досліджень щодо змін з боку функціональної активності ендотелію практично відсутні.

Відомо, що ендотеліальна дисфункція (ЕД) як системний патологічний процес пов'язана з порушенням мікроструктури та секреторної функції ендотеліальних клітин, однією з найбільш значущих тканинних систем судинного русла [2, 3, 4]. Місцем генерації та секреції вазоактивних молекул у судинах є клітини ендотелію, а їх локалізація забезпечує їм ключову роль у регуляції судинного тонуусу та реології крові, визначаючи їх регулюючий вплив на тонус гладких м'язів та структуру судинної стінки і, відповідно, на локальну та системну гемодинаміку [4]. Отже, ЕД є одним з основних факторів, що зумовлюють гіпоксію на клітинному та тканинному рівнях.

Тому метою нашої роботи – було вивчення змін показників, що характеризують ЕД у щурів із експериментальною ДГПЗ.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводили на 30 білих статевозрілих щурах-самцях, які були розподілені на 2 групи:

1 група ($n=6$) – інтактні тварини (щури, які перебували на стандартному водному раціоні та харчуванні);

2 група ($n=24$) – щури із експериментальною ДГПЗ.

3 метою детального дослідження патогенетичних ланок ДГПЗ було обрано модель сульпірид-індукованої гіперплазії ПЗ. Дослідження проведені білих нелінійних самців щурів віком 9–11 міс. та середньою масою тіла 320–360 г. Модель сульпірид-індукованої гіперплазії ПЗ відтворювали внутрішньочеревним введенням 5 % розчину сульпіриду дозою 40 мг/кг щоденно впродовж 31 доби. На 32 добу розпочиналося введення препаратів у лікувальному режимі. Виведення тварин усіх груп з експерименту було проведено на 52 добу шляхом швидкої декапітації [5].

Дослідження маркерів ЕД включало вивчення концентрації ендотеліну-1 в крові, активність фактора Віллебранда (фВ) та рівень ендотеліальної та індуцибельної NO-синтази [6].

Концентрацію ендотеліну-1 в крові вивчали з використанням імуноферментних наборів «Ендотелін-1» фірми «Biomedica Gruppe» (Австрія) [6, 7].

Рівень фактора Віллебранда (фВ) досліджували за допомогою набору реагентів

«Віллебранд-тест» (НПО «Ренам) в цитратній плазмі, який базується на здатності фВ викликати аглютинацію тромбоцитів за наявності антибіотика ристоцетину (ристоміцину) [6].

NO-синтазну активність визначали спектрофотометричним методом за приростом вмісту нітриту в реакційній суміші [6].

При роботі з тваринами дотримувалися Міжнародного кодексу медичної етики (Венеція, 1983), «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р.[8]

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стьюдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$ [9].

Результати та їх обговорення. При моделюванні ДГПЗ встановлено значні зміни рівня як eNOS, так і iNOS (рис. 1).

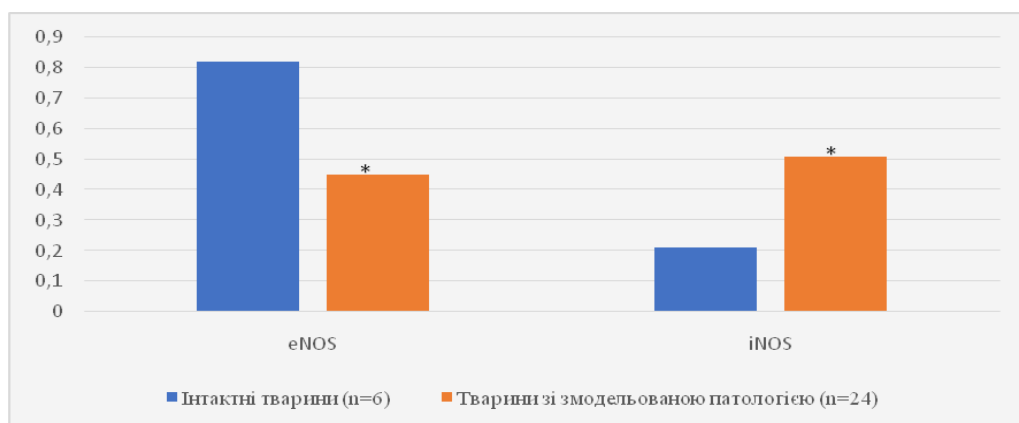


Рис. 1. Активність ендотеліальної та індукцйної NO-синтази за умов експериментального ДГПЗ (мкмоль/л/год)

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно із групою інтактних тварин.

Зокрема, рівень eNOS знижувався в 1,8 раза ($p < 0,05$) порівняно з даними інтактних тварин. Концентрація iNOS також підвищувався в 2,4 раза ($p < 0,05$) відповідно до інтактних тварин. Вазоспазм, ішемія, запалення, ЕД призводять до так званого «руйнування» сполучиниць eNOS, і даний фермент, поряд з NO може продукувати ряд радикалів, які спричиняють розвиток оксидативного стресу. В той же час, зниження рівня eNOS викликає компенсаторну активацію патологічної форми – iNOS, в результаті чого підвищується рівень NO, запускаючи процеси саногенезу ПЗ. Отже, можна стверджувати, що підвищення активності iNOS та зниження eNOS підтверджує розвиток ЕД при експериментальній ДГПЗ [4, 10, 11].

Підвищення рівня фВ спостерігається при багатьох патологічних станах, які супроводжуються гострим чи хронічним пошкодженням ендотеліальних клітин, тому наступним етапом нашої роботи було вивчення змін рівня даного показника при експериментальній ДГПЗ (табл. 1).

Встановлено, що у групі щурів із відтвореною ДГПЗ рівень фВ підвищувався в 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами та складав $116,8 \pm 3,4$ % проти $88,4 \pm 2,5$ %. Наші дані підтверджують факт, що порушення структури ендотеліального моношару стимулює екскрецію фВ, який в свою чергу, сприяє не тільки адгезії тромбоцитів до оголеного субендотелію, але й адгезії лейкоцитів до ендотеліальних клітин, провокуючи розвиток запалення. Крім цього, підвищення рівня фВ у сироватці крові у хворих на ДГПЗ на тлі розвитку ЕД є сприятливим фактором розвитку тромбозів у даної категорії пацієнтів [3, 4].

Динаміка змін рівня фактору Віллебранда та ендотеліну-1 у щурів з експериментальною доброякісною гіперплазією передміхурової залози

Показник	Групи експериментальних тварин	
	Інтактна група (n=6)	Щури зі змодельованою ДГПЗ (n=24)
Фактор Віллебранда, %	88,4±2,5	116,8±3,4*
Ендотелін-1, фмоль/мл	3,6±1,08	9,2±2,1*

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно із групою інтактних тварин

Ендотелін-1 – біологічно-активний пептид широкого спектру дії, є потужним вазоконстриктором та мітогенним фактором для гладком'язових клітин судин, фібробластів тощо. В низьких концентраціях він бере участь в регуляції росту клітин ендотелію та стимулює продукцію ними NO та простагліцину [2, 3, 7, 12].

У щурів із експериментальною ДГПЗ встановлено підвищення рівня ендотеліну-1 в 2,6 раза ($p < 0,05$) порівняно із інтактною групою тварин: 9,2±2,1 фмоль/мл проти 3,6±1,08 фмоль/мл. Зазначені зміни рівня ендотеліну-1 можуть свідчити про прояви ЕД у щурів з ДГПЗ. Концентрація в плазмі крові ендотеліну-1 підвищується уже на ранніх стадіях формування захворювання. Підвищений рівень даного маркера у щурів з експериментальною ДГПЗ є одним із основних патогенетичних факторів розвитку та прогресування патологічного процесу в ПЗ.

Висновки. При моделюванні ДГПЗ встановлено вірогідне зниження активності eNOS в 1,8 раза ($p < 0,05$) порівняно з даними інтактних тварин та значне підвищення рівня iNOS в 2,4 раза ($p < 0,05$). Встановлено, що у групі щурів із відтвореною ДГПЗ рівень фВ підвищувався в 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами, що свідчить про пошкодження ендотелію та загострення запальної реакції ПЗ. Підвищений рівень ендотеліну-1 у щурів зі змодельованою патологією є одним із основних патогенетичних факторів розвитку та прогресування патологічного процесу в ПЗ.

Література/ References:

1. Горпиченко І. І., Гурженко Ю. М., Спиридоненко В. В. Сучасні дані про вплив хронічного запалення в патогенезі доброякісної гіперплазії передміхурової залози і раку передміхурової залози. *Здоров'я чоловіка*. 2014. № 4. С. 91–94. [Gorpychenko I. I., Gurzhenko Yu. M., Spiridonenko V. V. Current data on the influence of chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Men's health*. 2014. No. 4. P. 91–94].
2. Lloyd G. L., Marks J. M., Ricketts W. A. Benign Prostatic Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms: What Is the Role and Significance of Inflammation? *Current urology reports*. 2019. Vol. 20(9). P. 54.
3. Phua T. J. The Etiology and Pathophysiology Genesis of Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer: A New Perspective. *Medicines (Basel, Switzerland)*. 2021. Vol. 8(6). P. 30.
4. Madersbacher S., Sampson N., Culig Z. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. *Gerontology*. 2019. Vol. 65(5). P. 458–464.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України, акад. О. В. Стефанова. К. : Авіценна, 2001. 528 с. [Doclinical investigation of medicines: metod. reccom. / by redaction of member-cor. National Academy of Sciences of Ukraine, Acad. O. V. Stefanov. K.: Avicenna, 2001. 528 p.]
6. Клінічна лабораторна діагностика: навчальний посібник / Б. Д. Луцик, Л. Є. Лаповець, Г. Б. Лебедь та ін.; під ред. Б. Д. Луцика. – 2-е вид. К.: Медицина, 2018. 288 с. [Clinical laboratory diagnostics: a study guide / B. D. Lutsik, L. E. Lapovets, G. B. Lebed, etc.; under the editorship B. D. Lutsyk. - 2nd edition. K.: Medicine, 2018. 288 p.]
7. Тріщ В. І. Дослідження рівня ендотеліну-1 у хворих на хронічний абактеріальний простатит. *Український науково-практичний журнал урології, андрології та нефрології*. 2017. № 4 (21). С. 62–65. [Trish V. I. Study of the level of endothelin-1

inpatients with chronic bacterial prostatitis. Ukrainian scientific and practical journal of urology, andrology and nephrology. 2017. No. 4 (21). P. 62–65.]

8. Резніков О. Г., Соловйов А. І., Стефанов О. В. Біотична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації. *Вісник фармакології і фармації*. 2006. № 7. С. 47–61. [Reznikov O. G., Solovyov A. I., Stefanov O. V. *Biotic examination of preclinical and other scientific studies performed on animals: method. recommendations Herald of pharmacology and pharmacy. 2006. Vol. 7. P. 47–61.]*

9. Атраментова Л. О., Утевська О. М. Статистичні методи в біології. Х.: ХНУ ім. В. Н. Каразіна, 2007. 288 с. [Atramentova L. O., Utevska O. M. *Statistical methods in biology. H.: KHNU named after V. N. Karazina, 2007. 288 p.]*

10. Direct mechanical characterization of prostate tissue – a systematic review / N. P. Kelly, H. D. Flood, D. A. Hoey et al. *The Prostate*. 2019. Vol. 79 (2). P. 115–125.

11. Role of chronic inflammation as a predictor of upstaging/Upgrading in prostate cancer: finding a new group eligible for active surveillance / M. R. Nowroozi, M. Ayati, E. Amini et al. *Urology Journal*. 2020. Vol. 17 (4). P. 370–373.

12. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy / V. Ficarra, M. Rossanese, M. Zazzara et al. *Current Urology Reports*. 2014. Vol. 15 (12). P. 463.

Внесок автора (-ів) / authors' contribution

Концептуалізація, методологія; формальний аналіз, курування даних – Савицький ІВ.

Написання статті; статистична обробка матеріалів – Люлько С. Г.

Всі автори прочитали й погодились з опублікованою версією рукопису.

Фінансування /Funding

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

Висновок комісії по біоетиці/Institutional Review Board Statement

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України» (протокол № 4 від 16.05.2023 р.)

Конфлікт інтересів /Conflicts on Interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Робота надійшла в редакцію 07.01.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

¹Л. Г. Нетюхайло, ²І. О. Остапенко**ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ НА ВМІСТ ОКСИПРОЛІНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ХІМІЧНОМУ РИНИТІ, ВИКЛИКАНОМУ ЛУЖНИМ ОПІКОМ**¹Полтавський державний медичний університет,
²Одеський національний медичний університет**Authors information**

Нетюхайло Л.Г.

<https://orcid.org/0000-0003-1172-5229>

Остапенко І.О.

<https://orcid.org/0000-0002-0643-7428>

Summary. ¹Netyukhailo L. G., ²Ostapenko I. O. **THE QUERCETIN IMPACT ON OXYPROLINE CONTENT IN EXPERIMENTAL CHEMICAL RHINITIS INDUCED BY ALKALINE BURNS.** - ¹*Poltava State Medical University;* ²*Odessa National Medical University;* e-mail: liluan07@gmail.com. There is a tendency towards the spread of the respiratory tract inflammatory diseases, in particular rhinitis, in Ukraine and all over the world. The background of rhinitis development is inflammation and tissue damage. The connective tissue dysfunction likelihood can be observed in this case. An urgent task is to find drugs that prevent or reduce the degree of connective tissue dysfunction in rhinitis. The purpose of the work is to study the quercetin impact on free hydroxyproline content in conditions of experimental chemical rhinitis induced by an alkaline burn. The experiments were performed on 49 male rats. Chemical rhinitis was reproduced by a damp swab soaked in 40% sodium hydroxide solution introducing into each nostril for 1-2 sec. Quercetin (10 mg/kg) was administered orally immediately after rhinitis induction. Free hydroxyproline concentration in rats' blood was determined on the 3rd and 14th days of the trial. It was proved the inflammatory syndrome is initiated in response to the alkaline burn of upper respiratory tract. The catabolic processes prevailing were registered in rats after the experimental chemical rhinitis induction. The quercetin injection to rats with chemical rhinitis caused by an alkaline burn is accompanied by a connective tissue collagen proteins destruction decrease. The authors consider the data obtained to be an experimental background of quercetin protective effects testing reasonability in experimental alkaline burns, which, if its mechanisms of protection are clarified, serves as evidence of the prospects for drug clinical use in patients with the respiratory tract inflammatory lesions.

Key words: alkaline burn, rhinitis, oxyproline, quercetin, connective tissue, collagen

Реферат. Нетюхайло Л. Г., Остапенко І. О. **ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ НА ВМІСТ ОКСИПРОЛІНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ХІМІЧНОМУ РИНИТІ, ВИКЛИКАНОМУ ЛУЖНИМ ОПІКОМ.** В Україні, а також у всьому світі є тенденції до поширення запальних захворювань дихальних шляхів, зокрема риніту. Основою розвитку риніту розвиток запалення і, відповідно, пошкодження тканин. Можна припустити, що при цьому спостерігається дисфункція сполучної тканини. Актуальним завданням є пошук сполук які запобігають або зменшують ступінь розвитку дисфункції сполучної тканини при риніті. Метою роботи є дослідження впливу кверцетину на вміст вільного оксипроліну в умовах експериментального хімічного риніту, викликаного лужним опіком. Досліди проведені на 49 щурах-самцях. Хімічний риніт відтворювали шляхом введення вологого тампона, просякнутого 40% розчином їдкого натру у кожну ніздрю носа тривалістю 1-2 секунди.

Кверцетин (10 мг/кг) вводили *per os* відразу після моделювання риніту. Концентрацію в крові щурів вільного оксипроліну визначали на 3-у та 14-у добу досліду. Доведено, що за умов лужного опіку верхніх дихальних шляхів ініціюється запальний синдром у відповідь на вплив хімічного агенту. При відтворенні експериментального хімічного риніту, викликаного лужним опіком, у щурів реєструється переважання процесів катаболізму. Визначено, що введення кверцетину при експериментальному хімічному риніті, викликаному лужним опіком, супроводжується зменшенням деструкції колагенових білків сполучної тканини. Отримані дані автори вважають є експериментальним обґрунтуванням доцільності тестування захисних ефектів кверцетину за умов експериментального лужного опіку, що в разі доведення його механізмів протекції слугуватиме доказом перспектив застосування препарату у хворих із запальними ураженням дихальних шляхів.

Ключові слова: лужний опік, риніт, оксипролін, кверцетин, сполучна тканина, колаген

В Україні, а також у всьому світі є тенденції до поширення запальних захворювань дихальних шляхів, зокрема риніту. Дані Державної служби статистики свідчать про те, що хвороби дихальних шляхів посідають перше місце в структурі захворюваності населення України [1-5].

Відомо, що основою розвитку риніту розвиток запалення і, відповідно, пошкодження тканин. Можна припустити, що при цьому спостерігається дисфункція сполучної тканини. Оксипролін - це амінокислота, яка входить до складу основного білка сполучної тканини колагену і є маркером його катаболізму [2, 6-8]. Ймовірно припустити зміни концентрації оксипроліну в разі деструкції сполучної тканини.

Останнім часом в науковій літературі приділяється увага питанням порушення організації колагену під час запально-дистрофічних захворювань при різних патологіях внутрішніх органів людини (гломерулонефрит, цукровий діабет, гастрит тощо) [2, 6-8], а зазначені пошкодження при риніті, особливо, викликаному лужним опіком, вивчені недостатньо.

Враховуючи вищевикладене, актуальним завданням, є пошук сполук які запобігають або зменшують ступінь розвитку дисфункції сполучної тканини при риніті. Одним із таких сполук є біофлавоноїди, зокрема, кверцетин, для якого притаманні протизапальні, антиоксидантні та протиішемічні властивості [9, 10].

Метою роботи є дослідження впливу кверцетину на вміст вільного оксипроліну в умовах експериментального хімічного риніту, викликаного лужним опіком.

Матеріали і методи дослідження

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на 49 щурах-самцях масою тіла 180-220 г, які утримувалися за умов віварію. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про Захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичним рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами.

Модель хімічного риніту, викликаного лужним опіком, відтворювали шляхом введення вологого тампона, просякнутого 40% розчином їдкого натру у кожную ніздрю носа тривалістю 1-2 сек [3].

Препарат «Кверцетин» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», *per os*; 10 мг/кг) вводили відразу після відтворення риніту.

Оцінку вмісту продукту деполімеризації колагену (вільного оксипроліну) в крові визначали за методом [11]. Досліджуваний показник вивчали в сироватці крові на 3-й та 14-й день експерименту.

Отримані результати обчислювали статистично. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p < 0.05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що при експериментальному хімічному риніті, викликаному лужним опіком, в сироватці крові відмічалось підвищення рівня вільного оксипроліну (Рис. 1), особливо через 3 доби його рівень був в 2,4 рази вищим ніж в контролі ($p < 0.01$). На 14-у добу показник дещо знижувався, проте залишався майже в 1,7 рази вищим, ніж в контрольній групі ($p < 0.05$).

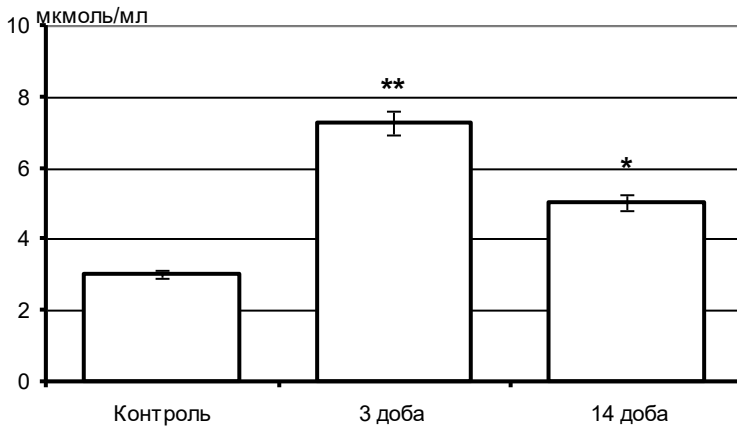


Рис. 1. Концентрація оксипроліну в крові щурів при експериментальному риніті

Примітка: * - $p < 0,05$ і ** - $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими в контрольних спостереженнях (статистичний критерій ANOVA).

Із літературних джерел відомо, що рівень вільного оксипроліну в крові відображає метаболізм колагену. Отримані дані, а саме збільшення рівня маркерної амінокислоти колагену вільного оксипроліну свідчать про переважання процесів розпаду основного білка сполучної тканини, даний процес був більш чітко виразним на 3-у добу.

Отримані дані (таблиця 1) показують, що введення кверцетину здоровим тваринам суттєво на вміст оксипроліну не впливало.

Введення кверцетину на тлі хімічного риніту показало (таблиця 1), що досліджуваний показник був значно нижчим в усі досліджувані терміни, ніж при риніті без корекції.

Таблиця 1

Вплив кверцетину на концентрацію оксипроліну в крові щурів

Групи тварин	Концентрація оксипроліну в крові щурів, (M±m), мкмоль/мл	
	Здорові тварини	Тварини з ЕХР
Контроль	3,02 ± 0,14	3,02 ± 0,14
3-я доба дослідю	2,92 ± 0,12	4,12 ± 0,13**
14-та доба дослідю	2,96 ± 0,17	2,98 ± 0,12*

Примітка: * - $p < 0,05$ і ** - $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими у щурів з експериментальним ринітом без корекції (статистичний критерій ANOVA).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що застосування біофлавоноїду кверцетину при експериментальному хімічному риніті, викликаному лужним опіком, супроводжується зменшенням деструкції колагенових білків сполучної тканини. Ми, таким чином, основний акцент в отриманих даних робимо на дослідженні ефективності патогенетично обґрунтованої терапії індукованого лужним опіком риніту.

Отже, отримані дані ймовірно обговорити у наступних трьох блоках. По-перше, доведено, що за умов лужного опіку верхніх дихальних шляхів ініціюється запальний синдром у відповідь на вплив хімічного агенту. В даних умовах це вважаємо принциповим результатом, оскільки є дані стосовно переважання деструктивних, ішемічних та/або

некротичних процесів, спричинених опіками різної етіології [12, 13].

Тотожними ефектами опіків, ініційованих різними за натурою альтеруючих впливів, вважаємо переважання деструктивних патобіохімічних процесів, які в наших дослідженнях були наявні у вигляді деструкції сполучної тканини. За умов термічного опіку щитоподібної залози відомі дані стосовно формування дисфункціональних гормональних ефектів, а також розвитку оксидативного стресу, основні прояви якого є співставними з відповідними процесами при запальному синдромі [14-16].

При відтворенні експериментального хімічного риніту, викликаного лужним опіком, у щурів відбуваються зміни стану сполучної тканини, а саме реєструється переважання процесів катаболізму. На перевагу катаболічних процесів при досліджуваній патології вказує збільшення вмісту вільного оксипроліну порівняно з контролем. Зростання концентрації оксипроліну, на наш погляд, є наслідком дистрофічних порушень в організмі тварин, які супроводжуються деструкцією колагену. Ми припускаємо, що отримані дані надають експериментальний доказ доцільності тестування ефектів фармакологічних сполук, які гальмують (або зменшують вираженість) деструкцію сполучної тканини, в якості патогенетично орієнтованої терапії при розладах органів дихальної системи, індукованих лужними опіком.

І останній аспект наших даних висвітлює нормалізуючий вплив кверцетину на вміст вільного оксипроліну в крові щурів з експериментальним лужним ринітом. Відзначимо, що застосування кверцетину як засобу патогенетичної терапії риніту після хімічного опікового ураження корегує досліджуваний показник, що доводить наявність у препараті протекторних властивостей по відношенню до гіперкатаболізму сполучної тканини за умов експериментального хімічного риніту. Наші дані співвідносяться з аналогічними результатами, в яких виявлено ефективність кверцетину за умов апоптотичної гибелі клітин, пригнічення активності протеїнкінази С, ліпоксигенази та ін. [3, 17, 18].

Ефективність застосування кверцетину за умов досліду ми пояснюємо з зменшенням його інактивації вільними радикалами, що підтверджує його антиоксидантні та протипіщемічні властивості [3, 10]. Відомо, що кверцетин блокує фактор, що інгібує NIF, аспарагініл гідроксилази, яка інактивує NIF-1 α в умовах нормоксії [3]. Крім того, антиоксидантна активність флавоноїдів обумовлена інгібіцією фосфорилування тирозину і активацією фосфоліпази D в активованих нейтрофілах, мієлопероксидази, а також зв'язуванням перехідних металів, які залучені до процесу розкладання H₂O₂ до гідроксильного радикалу [18]. У нашому дослідженні застосування кверцетину запобігало інтенсивній деструкції колагену при експериментальному риніті, індукованому хімічним опіком.

Резюмуючи, відзначимо, що отримані дані є експериментальним обґрунтуванням доцільності тестування захисних ефектів кверцетину за умов експериментального лужного опіку, що в разі доведення його механізмів протекції слугуватиме доказом перспектив його клінічного застосування у хворих із запальними ураженням дихальних шляхів.

Висновки

1. За умов лужного опіку верхніх дихальних шляхів ініціюється запальний синдром у відповідь на вплив хімічного агенту.

2. При відтворенні експериментального хімічного риніту, викликаного лужним опіком, у щурів відбуваються зміни стану сполучної тканини, а саме реєструється переважання процесів катаболізму

3. Застосування біофлавоноїду кверцетину при експериментальному хімічному риніті, викликаному лужним опіком, супроводжується зменшенням деструкції колагенових білків сполучної тканини.

4. Отримані дані є експериментальним обґрунтуванням доцільності тестування захисних ефектів кверцетину за умов експериментального лужного опіку, що в разі доведення його механізмів протекції слугуватиме доказом перспектив його клінічного застосування у хворих із запальними ураженням дихальних шляхів.

Література/References

1. Київська Ю.О. Прооксидантно-антиоксидантні та імунні механізми при експериментальних ринітах різного генезу та патогенетичне обґрунтування місцевого застосування природних антиоксидантів. – Автореф. дис. ... канд. біол. наук. – Суми, 2019: 20. (In Ukrainian). [Kyivska Yu.O. *Prooxidant-antioxidant and immune mechanisms in experimental rhinitis of various genesis and pathogenetic justification of local application of natural antioxidants*. - Autoref. PhD (Biol.) thesis. – Sumy, 2019: 20].
2. Клименко М.О., Нетюхайло Л.Г. Структурно-метаболические изменения легень та їх корекція при опіковій хворобі. – *Globeedit*, 2020: 124. (In Ukrainian). [Klymenko M.O., Netyukhailo L.G. *Structural and metabolic changes in the lungs and their correction in chronic obstructive pulmonary disease*. – *Globeedit*, 2020: 124].
3. Kryghna SI, Kievskaja YaA, Bagmut IYu, Titkova AV, Filipchenko SN. The study of new composition and acute toxicity of gel “Imbyrol”. *Medical Education*. 2017; 3: 221-224
4. Kryzhna SI, Kievskaja YuA, Tyupka TI, Kozar VV, Kievskaja YuA. Application of natural antioxidants in the composition of gel “Imbirol” for rhinitis of different genesis. *Journal of Education, Health And Sport*. 21; 2(3): 47-50.
5. Kryghna SI, Zalyubovska OI, Tiupka TI, Kievskaja YuA. Features of the immune response in the experimental rhinitis and in the applying of gel “Imbirol”. Theoretical and practical aspects of the use of biomedical markers in fundamental and applied medicine and biology. *Biomedical markers in fundamental and clinical medicine*. 2018; 2(1): 75-76.
6. Basarab YaO, Netyukhailo LH. Effects of liposomal form of phosphatidylcholine on oxidative-nitrosative stress in renal tissues of rats in burn disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(10): 191-200.
7. Нетюхайло Л.Г., Басараб Я.О. Показники окисної модифікації білків у нирках при опіковій хворобі. Біохімічні основи патогенезу ураження внутрішніх органів різної етіології та способи їх фармакологічної корекції. Медична хімія. 2011; 13(4): 167. (In Ukrainian). [Netyukhailo L.G., Basarab Ya.O. *Indicators of oxidative modification of proteins in kidneys with burn disease. Biochemical bases of the pathogenesis of damage to internal organs of various etiologies and methods of their pharmacological correction. Medical chemistry*. 2011; 13(4): 167].
8. Netyukhailo LG, Basarab YaA. Experimental correction of oxidative stress in rats’ kidneys as a result of burn disease treated by “Lipin”. *Abstr. of the 7th Int. Congress of Pathophysiology*. Rabat, 2014: 123.
9. Глебов А.Н., Глебов М.А. Прооксидантно-антиоксидантное состояние организма при окислительном стрессе в условиях введения кверцетина и селективного ингибитора NO-синтазы. *Военная медицина*. 2009; 3: 125-128. (In Russian). [Glebov A.N., Glebov M.A. *Prooxidant-antioxidant state of the body under oxidative stress under conditions of administration of quercetin and a selective NO synthase inhibitor. Military medicine*. 2009; 3: 125-128].
10. Tinay I, Sener TE, Cevik O, Cadirci S, Toklu H, Cetinel S. et al. Antioxidant Agent Quercetin Prevents Impairment of Bladder Tissue Contractility and Apoptosis in a Rat Model of Ischemia/Reperfusion Injury. *Low Urin. Tract Symptoms*. 2017; 9(2): 117-123.
11. Тетянец С.С. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови. *Лаб. дело*. 1985; 1: 61-62. (In Russian). [Tetyanets S.S. *Method for determining free hydroxyproline in blood serum. Lab. case*. 1985; 1:61-62].
12. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1):11.
13. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. *Physiology*. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.
14. Тірон О.І., Вастьянов Р.С. Залучення пероксидних механізмів до патогенезу дисфункції щитоподібної залози при опіковій хворобі. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023; 1-2(71-72): 203-217. (In Ukrainian). [Tiron O.I., Vastyanov R.S. *Involvement of peroxide mechanisms in the pathogenesis of thyroid gland dysfunction in burn disease. Actual problems of transport medicine*. 2023; 1-2(71-72): 203-217].

15. Korkmaz HI, Flokstra G, Waasdorp M, Pijpe A, Papendorp SG, de Jong E, Rustemeyer T. et al. The Complexity of the Post-Burn Immune Response: An Overview of the Associated Local and Systemic Complications. *Cells*. 2023; 12(3): 345.
16. Tiron OI, Vastyanov RS, Shapovalov VYu, Yatsyna OI, Kurtova MM. Pathophysiological mechanisms of thyroid gland hormonal dysregulation during experimental thermal exposure. *World of Medicine and Biology*. 2022; 4(82): 246-251.
17. Яцина А.И., Дьячкова Н.В., Хархота М.А., Костев Ф.И. Энергетический профиль у крыс при синдроме гиперактивного мочевого пузыря и фармакологической коррекции кверцетином. *Медицинские новости Грузии*. 2018; 5(278): 168-171. (In Russian). [Yatsina A.I., Dyachkova N.V., Kharkhota M.A., Kostev F.I. Energy profile in rats with overactive bladder syndrome and pharmacological correction with quercetin. *Medical News of Georgia*. 2018; 5(278): 168-171].
18. Cogolludo A, Frazziano G, Briones AM, Cobeño L, Moreno L, Lodi F. et al. The dietary flavonoid quercetin activates BKCa currents in coronary arteries via production of H₂O₂. Role in vasodilatation *Cardiovasc Res*. 2007; 73: 424–431.

Внесок авторів/ authors' contribution:

Концептуалізація (Нетюхайло Л.Г.), методологія (Нетюхайло Л.Г.), формальний аналіз (Остапенко І.О.), керування даних (Нетюхайло Л.Г.), формування висновків (Нетюхайло Л.Г., Остапенко І.О.), написання статті (Остапенко І.О.). Всі автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

Фінансування /Funding:

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Заява про доступність даних / Data Availability Statement

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

Подяка /Acknowledgments

Автори висловлюють подяку за сприяння написанню роботи науковим колективам своїх закладів

Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 20.02.2024 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.177-089.888.11-054.88:618.2-079.5-039.11:618.36:612.433'62:577.2(048.8)

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967665>¹Ф. О. Ханча, ²О. М. Носенко**БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЕРШОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНІНГУ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ У ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ)**¹Донецький національний медичний університет, Кропивницький, Україна,
²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна**Authors' Information**

Ханча Федір Олександрович – ORCID:0000-0001-6383-7885

Носенко Олена Миколаївна – ORCID: 0000-0002-7089-2476

Summary. Khancha F. O., Nosenko O. M. **BIOCHEMICAL INDICATORS OF THE FIRST PRENATAL SCREENING IN WOMEN OF ADVANCED REPRODUCTIVE AGE WITH PREGNANCY INDUCED IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS (LITERATURE REVIEW AND OWN DATA).** - *Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine; Odessa National Medical University; e-mail: nosenko.olena@gmail.com.* The literature review presents data for biochemical markers of the first prenatal screening, such as placental growth factor (PLGF), pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), β -unit of human chorionic gonadotropin (β -hCG). The role of markers in placentation and the development of pregnancy complications is presented. The purpose of own research was to determine the levels of biochemical indicators of the first prenatal screening in women of late reproductive age with pregnancies induced in assisted reproductive technology (ART) programs. 123 women with infertility cured in ART cycles were under observation, including 65 pregnant women of late reproductive age, 58 women of active reproductive age. The control group consisted of 57 pregnant women of advanced reproductive age after natural conception. In all women, the pregnancy ended with the delivery of a live fetus with no chromosomal abnormalities. The registered decrease in serum levels of PLGF, PAPP-A, β -hCG in induced pregnancy at 12-13 weeks of gestation in women of any age compared to similar ones in natural pregnancy may be associated with syncytiotrophoblastic stress, molecular manifestations of early placental dysfunction in the first trimester of pregnancy, which is the basis for the subsequent development of placenta-associated diseases of pregnancy. The absence of a probable statistical difference between the investigated indicators in pregnant women of active and late reproductive age at 12-13 weeks of induced pregnancy indicates that the differences in the production of markers of the first prenatal screening are related, first of all, to the fertilization technology during ART.

Key words: induced pregnancy, advanced reproductive age, assisted reproductive technologies, first prenatal screening, placental growth factor, pregnancy-associated plasma protein-A, human chorionic gonadotropin.

Реферат. Ханча Ф. О., Носенко О. М. **БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЕРШОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНІНГУ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ У ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ).** У огляді літератури представлені дані за біохімічні маркери першого пренатального

скринінгу, такі як плацентарний фактор росту (PIGF), асоційований з вагітністю протеїн плазми-А (PAPP-A), β -одинаця хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ). Представлена роль маркерів у плацентазії й розвитку ускладнень вагітності. Метою власного проведеного дослідження стало визначення рівнів біохімічних показників першого пренатального скринінгу у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Під спостереженням знаходилося 123 жінки з вилікуваним в циклах ДРТ безпліддям, з яких 65 вагітних пізнього репродуктивного віку, 58 жінок активного репродуктивного віку. Контрольну групу склали 57 вагітних пізнього репродуктивного віку після природньої концепції. У всіх жінок вагітність закінчилася пологами живим плодом з відсутністю будь-яких хромосомних аномалій. Зареєстроване зниження сироваткових рівнів PLGF, PAPP-A, β -ХГЛ при індукованій вагітності у 12-13 тижнів гестації у жінок будь-якого віку порівняно з аналогічними при природній вагітності може бути пов'язано з синцитіотрофобластним стресом, молекулярними проявами ранньої плацентарної дисфункції в першому триместрі вагітності, що є підґрунтям для розвитку у подальшому плацентаасоційованих захворювань вагітності. Відсутність вірогідної статистичної різниці між досліджуваними показниками у вагітних активного та пізнього репродуктивного віку у 12-13 тижнів індукованої вагітності вказує на те, що виявлені відмінності продукції маркерів першого пренатального скринінгу пов'язані, перш за все, з технологією запліднення при ДРТ.

Ключові слова: індукована вагітність, пізній репродуктивний вік, допоміжні репродуктивні технології, перший пренатальний скринінг, плацентарний фактор росту, асоційований з вагітністю протеїн плазми-А, хоріонічний гонадотропін людини.

Важливим фактичним фокусом у репродуктивній медицині, неонатології та здоров'ї населення є те, що до 6% (діапазон від 0,2% до 6,4%) європейських пологів зачато за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) і стосується наявного стану здоров'я народжених осіб. На жаль, багато досліджень повідомляють про очевидне підвищення акушерського ризику та перинатальних ускладнень при ДРТ [1, 2].

Недавній мета-аналіз 50 когортних досліджень, включаючи 161 370 ДРТ і 2 280 241 спонтанно зачату одноплідну вагітність, виявив підвищений ризик кількох акушерських ускладнень, найгіршими з яких вважали гестаційну гіпертензію, прееклампсію, передлежання та відшарування плаценти, передпологову кровотечу, олігогідрамнію, кесарів розтин, передчасні пологи, низька та дуже низька маса тіла плода при народженні, перинатальна смертність та захворюваність [3].

Добре задокументовано, що ДРТ можуть бути пов'язані зі змінами морфології та структури плаценти, динаміки її росту, імпринтованих і неімпринтованих генів та інших аспектів, що регулюють плацентазію [4]. Аномальна плацентазія може проявлятися різними фенотипами, тяжкістю, клінічними станами та наслідками в результаті кількох типів лікування безпліддя та методів, що використовуються в ДРТ. Змінена експресія факторів і молекул, залучених до правильного розвитку плаценти, що призводить до порушення інвазії трофобласту та подальшого зниження судинного ремоделювання та гіперперфузії плаценти, синцитіотрофобластного стресу підтримує кілька патологічних плацентаасоційованих станів [1, 5].

У свою чергу жінки похилого віку, як правило, піддаються підвищеному ризику гестаційного цукрового діабету, гестаційних гіпертензивних розладів, оперативних пологів, у тому числі кесарева розтину [6]; однак ті, хто завагітніли за допомогою екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), мають підвищений ризик затримки формування плаценти, що свідчить про те, що аномалії плацентазії можуть сприяти материнській захворюваності, і це може бути більш вираженим у жінок з безпліддям [7].

Усі жінки в Україні проходять у 11 - 13 тижнів + 6 днів вагітності перший пренатальний скринінг: ультразвукове дослідження фетоплацентарної системи з оцінкою її якісних та ехометричних показників, доплерометричне визначення індексу пульсації маткової артерії (UtA-PI) та біохімічний скринінг, який включає β -одинаця хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ) та асоційований з вагітністю протеїн плазми-А (PAPP-A). У

групах високого ризику ускладнень вагітності прееклампсією з прогностичною метою у першому триместрі використовуються також такий біохімічний маркер, як плацентарний фактор росту (PIGF). Усі перераховані показники використовуються для розрахунку ризиків за допомогою програмного забезпечення Astraia. Слід відмітити, що Astraia може розраховувати не лише ризики хромосомних аномалій плоду, але й надавати безцінну інформацію про вірогідність таких пізніх ускладнень вагітності, як прееклампсія, синдром затримки росту плода і фетоплацентарної дисфункції, дозволяючи ще з початку другого триместру можливість розпочати проведення профілактичних заходів, направлених на попередження таких станів.

Встановлено, що вагітність супроводжується серйозними змінами гемодинаміки матері, які забезпечують правильну імплантацію плаценти, ріст, перфузію та розвиток плоду. Цей процес вимагає чіткого балансу між проангіогенними (наприклад, плацентарний фактор росту (PIGF)) і антиангіогенними (наприклад, розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1)) факторами. Вважається, що порушення регуляції PIGF і sFlt-1 відображають стрес синцитіотрофобласту плаценти, який виробляє ці фактори [8, 9]. У відповідь на стрес синцитіотрофобласт плаценти зменшує виробництво PIGF і вивільняє більше sFlt-1 у кровообіг матері. sFlt-1 зв'язується з циркулюючим PIGF і ще більше знижує доступність PIGF. Жінки зі зниженим PIGF і підвищеним sFlt-1 більше схильні до ризику ускладненої вагітності (прееклампсія, спонтанні передчасні пологи і діти, народжені маленькими для гестаційного віку), оцінка співвідношення sFlt-1/PIGF використовується при скринінгу другого триместру для прогнозування прееклампсії [8].

PIGF є васкулогенним та ангіогенним фактором, який належить до сімейства факторів росту судинного ендотелію (VEGF), відіграє центральну роль у ремоделюванні спіральних артерій і розвитку плацентарної капілярної мережі з низьким опором, впливає на ріст плаценти, диференціацію та інвазію в децидуальну оболонку матері [10]. PIGF вперше був ідентифікований у 1991 році D. Maglione et al. у бібліотеці кДНК плаценти, звідки й назва [11]. Під час вагітності плацента є основним джерелом різкого збільшення циркулюючого PIGF – приблизно у 50 разів порівняно з невагітними. Поза вагітністю PIGF в основному експресується ендотеліальними клітинами [12]. Було виявлено, що PIGF також виробляється злоякісними клітинами, гладкою мускулатурою, перичитами, міоцитами та імунними клітинами [13].

PIGF може бути виявлений у кровообігу матері вже в першому триместрі від 8 тижнів вагітності. Плацентарна експресія PIGF збільшується в другому триместрі, що відповідає «другій хвилі» ремоделювання спіральних артерій на 16-18 тижні вагітності. Вважається, що з 25-го тижня PIGF сприяє зміні розгалуженого ангіогенезу до нерозгалуженого, контролюючи розширення плацентарної капілярної мережі з низьким опором [10]. При прееклампсії PIGF залишається стійко низьким [13, 14]. Циркулюючі рівні PIGF знижуються ще до появи клінічних симптомів прееклампсії та синдрому затримки росту плода [15]. PIGF як незалежний біомаркер має частоту виявлення 55% і 33% для ідентифікації ранньої та пізньої ПЕ відповідно (при фіксованому хибнопозитивному рівні 10%) [16].

На сьогоднішній день встановлено, що найкращий спосіб ідентифікації групи високого ризику по прееклампсії під час вагітності – це комбінація материнських факторів, середнього артеріального тиску (САТ), індексу пульсації маткової артерії (UtA-PI) і сироваткового PIGF [17]. А. Mazer Zumaeta et al. (2020) [17] провели проспективне скринінгове дослідження без втручання несприятливих акушерських наслідків у жінок з одноплідною вагітністю, які відвідували лікарню в першому триместрі. Специфічні для пацієнтки ризики пологів із прееклампсією на терміні < 37 тижнів вагітності були розраховані за допомогою моделі конкуруючих ризиків для об'єднання попереднього розподілу гестаційного віку на момент пологів із прееклампсією, отриманого на основі характеристик матері та історії хвороби, із кратними медіаною (MoM) значення САТ, UtA-PI, PIGF і PAPP-A. Популяція дослідження складалася з 60 875 одноплідних вагітностей, включаючи 1736 (2,9%), у яких розвинулася прееклампсія. Є три основні висновки цього дослідження. По-перше, результативність скринінгу на прееклампсію в першому триместрі за комбінацією материнських факторів, САТ, UtA-PI та PIGF є кращою, ніж скринінг за

материнськими факторами, MAP, UtA-PI та PAPP-A, тобто у першому триместрі скринінгу на прееклампсію кращим біохімічним маркером є PIGF, а не PAPP-A. По-друге, додавання сироваткового PAPP-A не покращує прогноз прееклампсії, що забезпечується факторами матері, такими як САТ, UtA-PI та PIGF. По-третє, обмеження ризику та частота позитивних результатів скринінгу для досягнення заданого фіксованого рівня виявлення передчасної прееклампсії варіюється залежно від расового складу досліджуваної популяції та того, чи включають біомаркери, що використовуються для скринінгу, САТ [17].

Альтернативним біохімічним маркером PIGF є PAPP-A, який широко використовується як частина раннього скринінгу на трисомію. PAPP-A є різновидом протеаз. Це глікопротеїн із 1547 амінокислотними залишками, який вперше був виділений із сироватки крові вагітної жінки в 1974 році Т. М. Lin et al. Пізніше С. Oxvig (1993) і О. Schulz et al. (2011) виявили, що він має дві форми в організмі людини і залежить від рівнів цинку та кальцію [18]. В даний час доведено, що PAPP-A експресується в репродуктивних органах і ембріональних придатках і секретується клітинами кісткового мозку, фібробластами, гладком'язовими клітинами судин, остеобластами, жировою тканиною та іншими компонентами. PAPP-A розпізнається навіть у плазмі як невагітних жінок, так і чоловіків високочутливими методами. PAPP-A в плазмі корелює з метаболізмом глюкози та ліпідів, а також показниками коагуляції у жінок [18, 19].

Під час вагітності PAPP-A виробляється синцитіальним трофобластом плаценти та потрапляє в кровообіг матері відразу після імплантації [20, 21] Цей білок є металопротеїназою, яка розщеплює інсуліноподібний фактор росту зв'язуючий білок 4 (IGFBP4), діє як ензим, який сприяє росту шляхом зв'язування з поверхнею клітин і вивільнення біоактивного фактора росту інсуліну (IGF) поруч із їхніми рецепторами [20]. Таким чином, завдяки зв'язку між PAPP-A та рівнями біоактивного IGF, він може відігравати важливу роль у плацентарній та росту плода [22]. Гестаційний вік підвищує рівень PAPP-A у крові матері, з найвищим рівнем у сироватці крові в термін і швидко знижується після пологів [23] Крім того, концентрація PAPP-A у матері є вищою під час одноплідної вагітності, ніж при багатоплідній вагітності. Багато факторів, таких як вага, статус куріння, вік матері, етнічна приналежність і метод зачаття, можуть впливати на концентрацію PAPP-A в сироватці крові [24].

Низька сироваткова концентрація PAPP-A в кровообігу матері є важливою ознакою ранньої плацентарної дисфункції в першому триместрі вагітності. Однак його ускладнення на плід досягають помітного рівня в другому триместрі [25]. Тим не менш, недостатність росту, яка визначається в другі три місяці вагітності, також безпосередньо пов'язана з поганими неонатальними результатами та поганими результатами вагітності [26]. Коли рівень PAPP-A в крові матері знижений, доступність IGF порушена. Таким чином, кілька досліджень показали, що низький рівень PAPP-A може збільшити ризик ускладнень вагітності, пов'язаних з плацентою, таких як внутрішньоутробна затримка розвитку, передчасні пологи, малий для гестаційного віку, спонтанний аборт і прееклампсія [27, 28]. Є кілька досліджень, які показують, що рівні PAPP-A в сироватці крові можуть мати слабкий зворотний зв'язок з рівнями HbA1c [29].

У 1927 р. Selmar Aschheim і Bernhard Zondek у Берліні (гінеколог і ендокринолог, відповідно) продемонстрували, що кров і сеча вагітних жінок містять речовину, яка стимулює статеві залози, і було відкрито ХГЛ [30-32]. ХГЛ – це глікопротеїновий гормон із 237 амінокислот, що складається з двох різних субодиниць α і β , нековалентно пов'язаних зарядовими взаємодіями, які необхідні для біологічної активності гормону. Через структурну неоднорідність ХГЛ існує в біологічних рідинах у вигляді суміші різних ізоформ, тобто інтактного активного гормону (ХГЛ), вкорочена форма інтактного ХГЛ (пХГЛ), вільної β -субодиниці (β -ХГЛ), вільної α -субодиниці (α -ХГЛ), β -фрагмента ядра (β cf-ХГЛ), і вільна β -субодиниця інтактного ХГЛ (β n-ХГЛ) [30]. Вільна α -субодиниця ХГЛ становить < 10 % від загальної кількості циркулюючого ХГЛ у першому триместрі, але збільшується протягом всієї вагітності, досягаючи 30-60 % до терміну пологів.

ХГЛ переважно катаболізується в печінці, хоча близько 20% виводиться із сечею. β -субодиниця розкладається в нирці з утворенням основного фрагмента, який вимірюється за допомогою тестів на β -ХГЛ в сечі. Рівні β -ХГЛ можуть сильно відрізнятися у жінок із

нормальною вагітністю. Як правило, концентрація β -ХГЛ у сироватці та сечі експоненціально зростає в першому триместрі вагітності, подвоюючи приблизно кожні 24 години протягом перших 8 тижнів. Пік зазвичай припадає на 10-й тиждень вагітності, а потім рівні знижуються приблизно до 16-го тижня вагітності, де вони залишаються досить постійними до терміну пологів [31].

ХГЛ є надзвичайно важливим багатогранним гормоном, який бере участь у гормональних взаємодіях плід-плацентарно-материнська одиниця, а також нейроендокринних та метаболічних змінах, які відбуваються в матері та плоді під час вагітності та під час пологів: потенційний біомаркер прееклампсії, сироватковий маркер для скринінгу синдрому Дауна та вирішальний маркер у діагностиці гестаційної трофобластичної хвороби [32].

ХГЛ – одна з перших молекул, що виділяється ембріоном. Його РНК транскрибується вже на стадії восьми клітин, і бластоциста виробляє білок до імплантації. Під час імплантації ХГЛ в основному секретується синцитіотрофобластом і менше цитотрофобластом.

Зв'язуючись зі своїм рецептором під назвою LHCGR, класичний ХГЛ діє на кілька типів клітин: клітини жовтого тіла, клітини гладких м'язів міометрія, ендотеліальні клітини та децидуальні клітини [32]. Класичний ХГЛ має ангіогенну дію через LHCGR і виконує багато своїх функцій через регуляцію експресії фактора росту ендокринних залоз і судинного ендотелію (EG-VEGF) і його рецепторів [33]. ХГЛ збільшує утворення кровоносних судин, а також міграцію та дозрівання перицитів у різних моделях *in vitro* та *in vivo*. Завдяки цій дії трофобласт може утворювати пробки, які запобігають кровотечі материнської крові в міжворсинчасті простори під час ранньої вагітності [33, 34]. Він також посилює секрецію VEGF через активацію NF- κ B на ангіогенез під час лютеїнової фази [35]. Крім того, ХГЛ захищає судинні ендотеліальні клітини від окислювального стресу через інгібування апоптозу, активацію сигналізації клітинного виживання та збереження функції мітохондрій [36].

G. Jing et al. (2021) показали, що зниження виробництва β -ХГЛ у жінок на ранніх термінах вагітності може впливати на експресію сигнального шляху VEGF-МЕК/ERK, знижуючи його регуляцію. Це зменшує ангіогенез і зрештою призводить до аномального ангіогенезу ворсинок, механізму, який може бути важливим фактором завмерлого аборту [37]. Імуномодулюючі властивості ХГЛ різноманітні та важливі для материнської толерантності ембріона, важливого механізму ембріональної імплантації та розвитку [38]. ХГЛ модулює баланс між клітинами запального типу Th1/Th17 і клітинами Th2/Treg протизапального типу, і тому відіграє фундаментальну роль у імплантації ембріона [39].

Встановлено, що порушення у виробництві та циркулюючому рівні ХГЛ протягом певних періодів вагітності були пов'язані з великою кількістю ускладнень вагітності, таких як викидні [40], хромосомні аномалії плода [41], прееклампсія [42], порушення у рості та розвитку плоду [43] та гестаційних трофобластичних захворюваннях [44]. Дуже високі концентрації ХГЛ мають шкідливий вплив на тканини плоду, особливо на стероїдогенез гонад плода [45]. Щоб уникнути цього, вважається, що макрофаги людської фетальної тканини усувають надлишок ХГЛ. M. Yamaguchi et al. (2013) показали, що ХГЛ індукуює утворення вакуолей у моноцитах людини, і припустили, що ці вакуолі будуть залучені до захисту тканин плоду [46].

Визначення перерахованих біохімічних маркерів важливо не тільки для виявлення хромосомних аномалій плода, але й для оцінки функціонування фетоплацентарного комплексу і своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів. Особливої значимості це питання набуває у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою у програмах ДРТ, при цьому залишається багато невирішених питань і тому потрібні подальші дослідження.

Метою проведеного дослідження стало визначення рівнів біохімічних показників першого пренатального скринінгу у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

Матеріал та методи

Дослідження проводилося на базі кафедри акушерства та гінекології Одеського

національного медичного університету з 2020 по 2023 рік, є фрагментом науково-дослідної теми «Вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно-генетичних технологій» (№ д/р 0117U007494), ухвалено Комісією з питань біоетики ОНМеду (протокол № 31 від 31 травня 2021 року), виконувалося з дотриманням принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких долучають людей. Клінічними базами дослідження були ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса» м. Одеси, ТОВ «Профільна лікарня AIRMED» м. Одеси, КНП «Пологовий будинок № 7» Одеської міської ради.

Під спостереженням знаходилося 123 жінки з вилікуваним в циклах ДРТ безпліддям, з яких 65 вагітних пізнього репродуктивного віку групи I, 58 жінок активного репродуктивного віку групи II. Контрольну групу К склали 57 вагітних пізнього репродуктивного віку після природньої концепції. У всіх жінок вагітність закінчилася пологами живим плодом з відсутністю будь-яких хромосомних аномалій.

Рівні біохімічних сироваткових показників першого пренатального скринінгу у обстежених жінок вивчали у 12-13 тижнів вагітності. PLGF визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи і аналізатора ELISA, DEMEDITEC (Німеччина). β -ХГЛ визначали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією за допомогою тест систем і аналізатора Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія). PAPP-A визначали імунохімічним методом з хемілюмінесцентною детекцією за допомогою тест- систем та аналізатору Immulite (Siemens Healthineers, Німеччина).

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням пакета програм EXCEL. Результати для кількісних ознак, розподіл яких відповідало нормальному закону за критерієм Колмогорова-Смирнова, представлені у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної (M), помилки стандартного відхилення (\pm SEM), 95% довірчого інтервалу для середньої (95% ДІ). Порівняння статистичних характеристик у різних групах та в динаміці проводилося з використанням параметричних та непараметричних критеріїв: перевірка рівності дисперсій – за критерієм Фішера (F); достовірність відмінностей середніх – за критеріями Стьюдента (t), Манна-Уїтні (U), Вілкоксона (T), відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2), в т.ч. з поправкою Йетса (Yates). Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконувався кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r). Критичне значення рівня значущості (p) набувало $\leq 0,05$.

Результати та обговорення

Середній вік обстежених жінок з вилікуваним безпліддям групи I був $38,71 \pm 0,54$ років ($p_{I-II} < 0,01$, $p_{I-K} > 0,05$), групи II – $30,86 \pm 0,38$ років ($p_{II-K} < 0,01$), групи К – $37,65 \pm 0,29$ років, індекс маси тіла відповідно – $24,32 \pm 0,58$ кг/м² ($p_{I-K} > 0,05$), $23,47 \pm 0,66$ кг/м² ($p_{II-K} > 0,05$), $24,27 \pm 0,73$ кг/м².

Вимірювання сироваткових концентрацій біохімічних маркерів першого триместру вагітності у досліджуваних групах показало, що середній сироватковий рівень PLGF у групі I ($73,45 \pm 5,60$ пг/мл) і у групі II ($90,54 \pm 7,52$ пг/мл) був нижчий за аналогічний у групі К ($129,36 \pm 6,48$ пг/мл) відповідно у 1,76 раза ($p < 0,01$) і 1,43 раза ($p < 0,01$). Рівень PLGF у групі I і у групі II у 12-13 тижнів вагітності вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$) (рис. 1).

Середня сироваткова концентрація PAPP-A у групі I ($3,20 \pm 0,31$ мМО/мл) і у групі II ($3,44 \pm 0,30$ мМО/мл) був нижчий за аналогічний у групі К ($4,02 \pm 0,24$ мМО/мл) відповідно у 1,34 раза ($p < 0,01$) і 1,36 раза ($p < 0,01$). Рівні PAPP-A у групах I і II у 12-13 тижнів вагітності вірогідно не відрізнялися (див рис. 1).

Середній рівень у МоМ β -ХГЛ у 12-13 тижнів вагітності у групі I ($47,72 \pm 4,24$ нг/мл) і у групі II ($52,57 \pm 3,83$ нг/мл) був нижчий за аналогічний у групі К ($61,95 \pm 3,10$ нг/мл) відповідно у 1,30 раза ($p < 0,01$) і 1,18 раза ($p < 0,01$). Статистичної різниці між середнім рівнем β -ХГЛ у групах I і II у 12-13 тижнів вагітності не виявлено (див рис. 1).

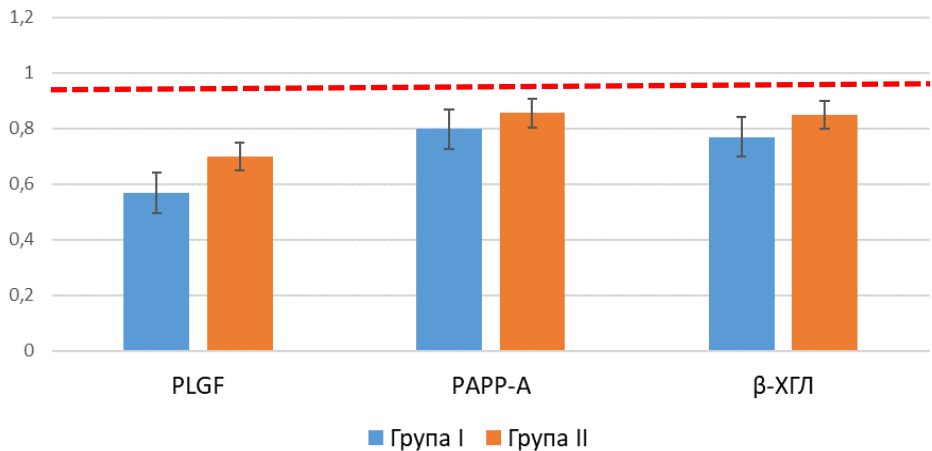


Рис. 1. Зміщення показників першого пренатального скринінгу у вагітних групи I та групи II відносно контрольних, прийнятих за одиницю (- - -).

Порівняння показників першого пренатального скринінгу у МоМ показало, що рівень PLGF у групі I ($0,78 \pm 0,06$ МоМ) і у групі II ($0,87 \pm 0,08$ МоМ) був нижчий за такий у групі К ($1,31 \pm 0,07$ МоМ) ($p < 0,01$) відповідно в 1,67 раза ($p < 0,01$) і 1,50 раза ($p < 0,01$); рівень PAPP-A у групі I ($1,13 \pm 0,09$ МоМ) і у групі II ($1,12 \pm 0,08$ МоМ) був менший за такий у групі К ($1,52 \pm 0,09$ МоМ) ($p < 0,01$) відповідно в 1,34 раза ($p < 0,01$) і 1,36 раза ($p < 0,01$); рівень β -ХГЛ у групі I ($1,09 \pm 0,07$ МоМ) і у групі II ($1,18 \pm 0,08$ МоМ) був нижчий за такий у групі К ($1,47 \pm 0,08$ МоМ) ($p < 0,01$) відповідно в 1,35 раза ($p < 0,01$) і 1,25 раза ($p < 0,01$). Статистично вірогідної різниці між показниками першого пренатального скринінгу, вираженими у МоМ, між групами I і II не зареєстровано (рис. 2).

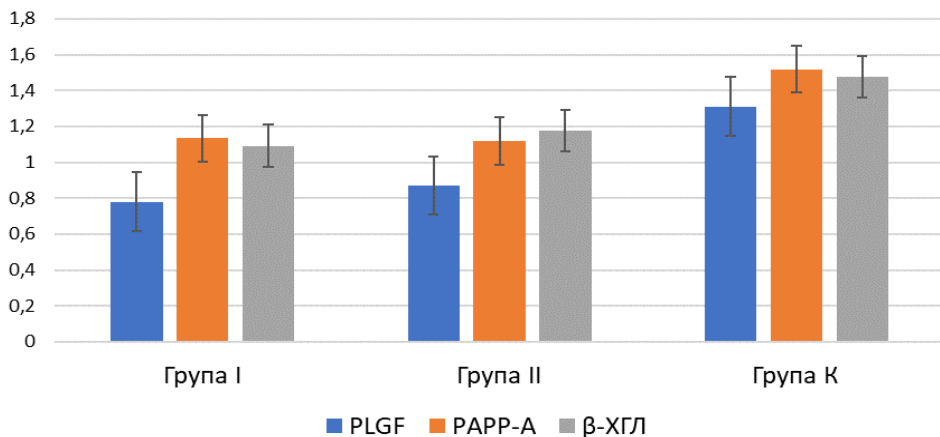


Рис. 2. Показники першого біохімічного пренатального скринінгу у вагітних досліджуваних груп, виміряні у МоМ.

У проведеному дослідженні вперше проаналізовані показники першого пренатального скринінгу у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою у програмах ДРТ, порівняно з аналогічними показниками у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю після природної концепції і у жінок активного репродуктивного віку з вагітністю, індукованою у програмах ДРТ. У всіх обстежених жінок не було виявлено хромосомних аномалій плода. Тому можна вважати, що зареєстроване зниження сироваткових рівнів PLGF, PAPP-A, β -ХГЛ при індукованій вагітності у 12-13 тижнів гестації у жінок будь-якого віку порівняно з аналогічними при природній вагітності може бути пов'язано з синцитіотрофобластним стресом, молекулярними проявами ранньої

плацентарної дисфункції в першому триместрі вагітності, що є підґрунтям для розвитку у подальшому плацентаасоційованих захворювань вагітності. Вірогідних відмінностей рівнів PLGF, PAPP-A, ХГЛ між вагітними з індукованою вагітністю активного та пізнього репродуктивного віку не виявлено.

Висновки

У жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою у програмах ДРТ вагітністю з першого триместру починає формуватися плацентарна дисфункція, яка проявляється зниженням сироваткових рівнів PLGF, PAPP-A, β -ХГЛ відносно аналогічних рівнів у жінок з вагітністю після природньої концепції. Відсутність вірогідної статистичної різниці між досліджуваними показниками у вагітних активного та пізнього репродуктивного віку у 12-13 тижнів індукованої вагітності вказує на те, що виявлені відмінності продукції маркерів першого пренатального скринінгу пов'язані, перш за все, з технологією запліднення при ДРТ.

Напрямки подальших досліджень. Потребується проведення кореляційного аналізу сироваткових рівнів PLGF, PAPP-A, β -ХГЛ у жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою у програмах ДРТ вагітністю з результатами вагітності та перинатальними наслідками.

Література/References:

1. Placental Dysfunction in Assisted Reproductive Pregnancies: Perinatal, Neonatal and Adult Life Outcomes / Manna C., Lacconi V., Rizzo G., et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23 (2): 659.
2. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) / De Geyter C., Calhaz-Jorge C., Kupka M. S., et al. // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol.33 (9). – P. 1586-1601.
3. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies / Qin J., Liu X., Sheng X., et al. // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 105 (1). – P. 73-85.
4. Placental diseases associated with assisted reproductive technology / Xiang M., Chen S., Zhang X., Ma Y. // *Reprod. Biol.* – 2021. – Vol. 21(2):100505.
5. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation / Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204 (3). – P.193-201.
6. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort / Kenny L. C., Lavender T., McNamee R., et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (2): e56583.
7. Pregnancy outcomes in very advanced maternal age pregnancies: the impact of assisted reproductive technology / Jackson S., Hong C., Wang E.T., et al. // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103 (1). – P. 76-80.
8. Placental Growth Factor as an Indicator of Maternal Cardiovascular Risk After Pregnancy / Benschop L., Schalekamp-Timmermans S., Broere-Brown Z. A., et al. // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139 (14). – P. 1698-1709.
9. Redman C. W. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity / Redman C. W., Staff A. C. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. Vol. 213 (4 Suppl). – P. 9-11.
10. Perspectives on the Use of Placental Growth Factor (PIGF) in the Prediction and Diagnosis of Pre-Eclampsia: Recent Insights and Future Steps / Creswell L., O'Gorman N., Palmer K. R., et al. // *Int. J. Womens Health.* – 2023. Vol. 15. – P. 255-271.
11. Comparison of First Trimester Screening for Down's Syndrome Using Free Beta-Human Chorionic Gonadotropin and Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Levels between Spontaneous and IVF Pregnancies at 12 Weeks of Gestation / Taheripanah R., Talayeh M., Zamaniyan M., et al. // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 13 (2). – P. 93-96.
12. Impact of fertility treatment on severe maternal morbidity / Wang E. T., Ozimek J. A., Greene N., et al. // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 106 (2). – P. 423-6.

13. In vivo evidence of significant placental growth factor releases by normal pregnancy placentas / Cerdeira A. S., Kandzija N., Pargmae P., et al. // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1):132.
14. The feasibility of soluble Fms-Like Tyrosine kinase-1 (sFLT-1) and Placental Growth Factor (PIGF) ratio biomarker in predicting preeclampsia and adverse pregnancy outcomes among medium to high risk mothers in Kuala Lumpur, Malaysia / Aminuddin N. A., Sutan R., Mahdy Z. A., et al. // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17(3): e0265080.
15. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia / Zeisler H., Llurba E., Chantaine F., et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374 (1). – P. 13-22.
16. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia / Akolekar R., Zaragoza E., Poon L. C., et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 32 (6). – P. 732-9.
17. Screening for pre-eclampsia at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol* / Mazer Zumaeta A., Wright A., Syngelaki A., et al. – 2020. – Vol. 56 (3). – P. 400-407.
18. Study on the association between pregnancy-associated plasma protein-A and acute cerebral infarction / Zheng S., Hossain M. S., Wu H., Nao J. // *Front. Neurol.* – 2023. – Vol. 14: 1255714.
19. Evaluation of the Relationship between Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) and Pregnancy Outcomes / Movahedi M., Khanjani S., Shahshahan Z., et al. // *Adv. Biomed. Res.* – 2023. – Vol. 12: 91.
20. *Nigella sativa* extract in the treatment of depression and serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels / Zadeh A. R., Eghbal A. F., Mirghazanfari S. M., et al. // *J. Res. Med. Sci.* – 2022. – Vol. 27: 28.
21. Placental expression of PAPP-A, PAPP-A-2 and PLAC-1 in pregnancies is associated with FGR / Sifakis S., Androutsopoulos V. P., Pontikaki A., et al. // *Mol. Med. Rep.* – 2018. – Vol. 17 (5). – P.6435-6440.
22. Indirect targeting of IGF receptor signaling in vivo by substrate-selective inhibition of PAPP-A proteolytic activity / Mikkelsen J. H., Resch Z. T., Kalra B., et al. // *Oncotarget.* – 2014. – Vol. 5 (4). – P. 1014-25.
23. First trimester PAPP-A serum levels and long-term metabolic outcome of mothers and their offspring / Fruscalzo A., Cividino A., Rossetti E., et al. // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1): 5131.
24. Distribution of PAPP-A and total hCG between 11 and 13 weeks of gestation in Japanese pregnant women / Hasegawa J., Wada S., Kasamatsu A., et al. // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol 33 (12). – P. 2017-2022.
25. Clinical Importance of Low Level of PAPP-A in First Trimester of Pregnancy - An Obstetrical Dilemma in Chromosomally Normal Fetus / Livrinova V., Petrov I., Samardziski I., et al. // *Open Access Maced J. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 7 (9). – P. 1475-1479.
26. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia / Di Lorenzo G., Ceccarello M., Cecotti V., et al. // *Placenta.* – 2012. – Vol. 33 (6). – P. 495-501.
27. The risk of adverse pregnancy outcome among pregnancies with extremely low maternal PAPP-A / Kaijomaa M., Ulander V. M., Hämäläinen E., et al. // *Prenat. Diagn.* – 2016. – Vol. 36 (12). – P. 1115-1120.
28. Adverse pregnancy outcome in patients with low pregnancy-associated plasma protein-A: The Indian Experience / Gupta S., Goyal M., Verma D., et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2015. – Vol. 41 (7). – P. 1003-8.
29. Are the first-trimester levels of PAPP-A and fb-hCG predictors for obstetrical complications in diabetic pregnancy? / Kapustin R. V., Kascheeva T. K., Alekseenkova E. N., Shelaeva E. V. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2022. – Vol. 35 (6). – P.1113-1119.
30. Human chorionic gonadotropin in pregnancy diagnostics / Montagnana M., Trenti T., Aloe R., et al. // *Clin. Chim. Acta.* – 2011. – Vol. 412 (17-18). – P. 1515-20.

31. Betz D. Human Chorionic Gonadotropin / Betz D., Fane K. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532950/>.
32. Human Chorionic Gonadotropin and Early Embryogenesis: Review / d'Hauterive S. P., Close R., Gridelet V., et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23 (3): 1380.
33. Ogino MH, Tadi P. StatPearls. StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2022. Physiology, Chorionic Gonadotropin. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556118/>
34. Human chorionic gonadotropin regulates endothelial cell responsiveness to interleukin 1 and amplifies the cytokine-mediated effect on cell proliferation, migration and the release of angiogenic factors / Bourdic A., Bédard D., Rao C. V., Akoum A. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 70 (2). – P. 127-138.
35. Activation of NF- κ B signaling pathway during HCG-induced VEGF expression in luteal cells / Zhang Z., Huang Y., Zhang J., et al. // *Cell Biol. Int.* – 2019. – Vol. 43 (3). – P. 344-349.
36. Human Chorionic Gonadotropin Protects Vascular Endothelial Cells from Oxidative Stress by Apoptosis Inhibition, Cell Survival Signalling Activation and Mitochondrial Function Protection / Surico D., Farruggio S., Marotta P., et al. // *Cell Physiol. Biochem.* – 2015. – Vol. 36 (6). – P. 2108-20.
37. The role of β -HCG and VEGF-MEK/ERK signaling pathway in villi angiogenesis in patients with missed abortion / Jing G., Yao J., Dang Y., et al. // *Placenta.* – 2021. – Vol. 103. – P. 16-23.
38. Human chorionic gonadotropin as a central regulator of pregnancy immune tolerance / Schumacher A., Heinze K., Witte J., et al. // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 190 (6). – P. 2650-8.
39. Schumacher A. Human Chorionic Gonadotropin as a Pivotal Endocrine Immune Regulator Initiating and Preserving Fetal Tolerance / Schumacher A. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18 (10): 2166.
40. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes / Sirikunalai P., Wanapirak C., Sirichotiyakul S., et al. // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2016. – Vol. 36 (2). – P. 178-82.
41. Major fetal abnormalities associated with positive screening tests for Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) / Craig W. Y., Haddow J. E., Palomaki G. E., Roberson M. // *Prenat Diagn.* – 2007. – Vol. 27 (5). – P. 409-14.
42. Human chorionic gonadotropin and risk of pre-eclampsia: prospective population-based cohort study / Barjaktarovic M., Korevaar T. I. M., Jaddoe V. W. V., et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 54 (4). – P. 477-483.
43. Human chorionic gonadotropin (hCG) concentrations during the late first trimester are associated with fetal growth in a fetal sex-specific manner / Barjaktarovic M., Korevaar T. I., Jaddoe V. W., de Rijke Y. B., et al. // *Eur. J. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 32 (2). – P. 135-144.
44. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015 / Stevens F. T., Katzorke N., Tempfer C., et al. // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2015. – Vol. 75 (10). – P. 1043-1050.
45. Katabuchi H. Human chorionic villous macrophages as a fetal biological shield from maternal chorionic gonadotropin / Katabuchi H., Ohba T. // *Dev. Growth Differ.* – 2008. – Vol. 50 (5). – P. 299-306.
46. Human chorionic gonadotropin induces human macrophages to form intracytoplasmic vacuoles mimicking Hofbauer cells in human chorionic villi / Yamaguchi M., Ohba T., Tashiro H., et al. // *Cells Tissues Organs.* – 2013. – Vol. 197 (2). – P. 127-35.

Внесок авторів:

Ханча Ф.О. - збір даних; написання статті; статистична обробка матеріалів.

Носенко О.М. - Концептуалізація, методологія ; формальний аналіз.

Всі автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

Фінансування: це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Висновок комісії по біоетиці: для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 31 від 31.05.2021), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

Заява про поінформовану згоду: від пацієнтки було отримано письмову поінформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

Заява про доступність даних: вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 27.02.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 628.162:613.34.:502.65+546.134

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.0967669>

А. В. Мокієнко, О. В. Лотоцька¹

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА БІОЦИДНОЇ ДІЇ СОНЯЧНОЇ ДЕЗИНФЕКЦІЇ

Національний університет «Острозька академія»

¹Тернопільський національний медичний університет

імені І.Я. Горбачевського

Authors information

Мокієнко А.В. <https://orcid.org/0000-0002-4491-001X>

Лотоцька О.В. <https://orcid.org/0000-0002-1393-7914>

Summary. Mokienko A. V., ¹Lototska O. V. **HYGIENIC ASSESSMENT OF BIOCIDAL EFFECT SOLAR DISINFECTION** *Ostroh Academy National University; ¹Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachevskii; e-mail mokienkoav56@gmail.com.* Solar Water Disinfection (SODIS) has gained recognition as one of the home water treatment (HWT) methods. The paucity of domestic data in the literature indicates an urgent need to analyze reliable scientific evidence confirming the microbiological effectiveness of SODIS and the positive impact on health among users. Goal. Hygienic evaluation of the biocidal effect of solar disinfection. Materials and methods. Bibliometric, analytical. Research results and their discussion. The synergistic biocidal effect of SODIS, which is a consequence of the combined effect of ultraviolet light and increased water temperature, has been demonstrated. The results of several laboratory experiments and field studies indicate the effective inactivation of 99.9% of many intestinal microorganisms. An analysis of controlled trials showed a reduction in the incidence of diarrheal diseases with SODIS ranging from 36 to 75.8%. It has been shown that certain pathogens, such as cysts, may be less susceptible to solar disinfection, requiring alternative approaches or higher doses of UV irradiation for effective inactivation. In addition, the issue of prolongation of exposure time, regrowth of the pathogen, resistance during SODIS application, and the use of inexpensive and resistant materials were considered. This may involve researching alternative materials or modifying existing ones to make the technology more accessible.

Key words: drinking water, solar disinfection, biocidal efficiency.

Реферат. Мокієнко А. В., Лотоцька О. В. **ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА БІОЦИДНОЇ ДІЇ СОНЯЧНОЇ ДЕЗИНФЕКЦІЇ.** Сонячна дезінфекція води (SODIS) отримала визнання як один із методів очищення води в домашніх умовах (HWT). Обмаль вітчизняних даних літератури свідчить про нагальну необхідність аналізу надійних наукових доказів, що підтверджують мікробіологічну ефективність SODIS і позитивний вплив на здоров'я серед користувачів. Мета. Гігієнічна оцінка біоцидної дії сонячної дезінфекції. Матеріали і методи. Бібліометричні, аналітичні. Результати досліджень та їх обговорення. Продемонстровано синергетичний біоцидний ефект SODIS, який є наслідком спільного впливу ультрафіолетового світла та підвищення температури води. Результати декількох лабораторних експериментів і польових досліджень свідчать про ефективну інактивацію 99,9% багатьох кишкових мікроорганізмів. Аналіз контрольованих досліджень показав зниження частоти діарейних захворювань за допомогою SODIS у діапазоні від 36 до 75,8 %. Показано, що певні патогени, наприклад цисти, можуть бути менш сприйнятливими до сонячної дезінфекції, вимагаючи альтернативних підходів або вищих доз УФ-опромінення для ефективної інактивації. Крім того, розглянуто питання подовження часу впливу, повторного росту патогену, стійкості під час застосування SODIS, використання недорогих і стійких матеріалів. Це може включати дослідження альтернативних матеріалів або модифікацію існуючих для підвищення доступності цієї технології.

Ключові слова: питна вода, сонячна дезінфекція, біоцидна ефективність.

Вступ

Споживання неочищеної забрудненої питної води поширене в багатьох країнах, що розвиваються, і є фактором ризику водно-обумовлених інфекцій. У відповідь на це з'явилися практичні та економічно ефективні рішення у вигляді інноваційних методів обробки води на побутовому рівні, відомих як очищення води в домашніх умовах (HWT). Сонячна дезінфекція води (SODIS) отримала визнання як один із таких методів. Обмаль вітчизняних даних літератури свідчить про нагальну необхідність аналізу надійних наукових доказів, що підтверджують мікробіологічну ефективність SODIS і позитивний вплив на здоров'я серед користувачів.

Мета роботи

Гігієнічна оцінка біоцидної дії сонячної дезінфекції.

Матеріали і методи

Бібліометричні, аналітичні.

Результати досліджень та їх обговорення

SODIS працює на основі двох основних принципів: використання сонячного світла для дезінфекції води та дотримання рекомендованого часу впливу. Коли вода піддається впливу сонячного світла, вона одночасно проходить два процеси, які сприяють її безпечності для споживання. Перший процес включає сонячне ультрафіолетове (УФ) випромінювання, зокрема УФ-А світло, яке має бактерицидні властивості. Це випромінювання проникає у воду, викликаючи порушення ДНК патогенів. Другий процес включає інфрачервоне тепло від сонячного світла, яке підвищує температуру води всередині пляшок. Ця підвищена температура ще більше посилює інактивацію мікроорганізмів, доповнюючи процес ультрафіолетової дезінфекції. Комбінований ефект обох стресів створює синергетичну дію, яка робить SODIS ефективним і доступним методом очищення побутової води в умовах обмежених ресурсів [1, 2].

Бактерицидна дія УФ-А випромінювання

Як відомо, оптичне випромінювання в електромагнітному спектрі включає ультрафіолетове випромінювання, видиме світло та інфрачервоне випромінювання (ІЧ). Ультрафіолетове (УФ) випромінювання — це енергія, яка природним чином надходить від сонця як основного джерела і охоплює діапазон довжин хвиль 100–400 нм, що є нижчою довжиною хвилі, ніж видиме світло. УФ поділяється на три діапазони, а саме: УФ-А (315–400 нм), УФ-В (280–315 нм) і УФ-С (100–280 нм) [3]. Сонячне ультрафіолетове випромінювання викликає різні біологічні впливи, такі як зміни складу білків, ДНК та інших важливих біологічних сполук. УФ має довготривалий вплив на життєво важливі

фізіологічні процеси, що призводить до зниження росту та поділу клітин, втрати пігментації та уповільненого виробництва енергії, а також викликає гострий фізіологічний стрес у різних організмів. Основним механізмом інактивації патогенів під час сонячної дезінфекції є пряме або опосередковане пошкодження білків і ДНК організмів, спричинене випромінюванням в УФ-В, УФ-А та, можливо, нижньому видимому діапазоні [1]. Коли патогени піддаються впливу сонячного світла, УФ-А-випромінювання безпосередньо взаємодіє з ДНК, нуклеїновими кислотами та ферментами їхніх клітин, змінює молекулярну структуру та зрештою призводить до їх загибелі. Однак УФ-В відіграє незначну роль у інактивації мікроорганізмів SODIS, оскільки більша частина (95%) (а також УФ-С) поглинається шаром озону стратосфери. Крім того, ПЕТ-матеріали пляшок поглинають більшу частину УФ-В випромінювання [1].

Таким чином, УФ-А частина сонячного світла є основним фактором інактивації SODIS [4]. Коли вода піддається впливу ультрафіолетового випромінювання, комбінований ефект поглинання ультрафіолетового випромінювання та фотохімічних реакцій сприяє інактивації патогенів під час сонячної дезінфекції. Прозорі пластикові або скляні пляшки, які використовуються в SODIS, пропускають УФ-А випромінювання та поглинаються водою. Це поглинене УФ-А-випромінювання взаємодіє з мікроорганізмами, присутніми у воді, пошкоджуючи їх ДНК та ферменти. Ця взаємодія змінює молекулярну структуру, зрештою спричиняючи загибель клітин. Однак, за даними Luzi et al. [1], поглинене УФ-А випромінювання не шкодить безпосередньо генетичному матеріалу патогенів. Натомість воно запускає фотохімічні реакції всередині мікроорганізмів. Під час цих реакцій УФ-А-випромінювання взаємодіє з молекулами кисню у воді, що призводить до утворення високоактивних форм кисню (АФК), таких як синглетний кисень, супероксид, перекис водню та гідроксильний радикал. Ці АФК згодом взаємодіють і пошкоджують ДНК або білки (та інші клітинні компоненти), перешкоджаючи здатності патогенів розмножуватися та виживати [5]. Варто зазначити, що АФК можуть бути опосередковані органічними фотосенсибілізаторами, розчиненими у воді, такими як органічні молекули або залізо (ендогенний механізм), або молекулами самих патогенних організмів (ендогенний механізм) [1].

ІЧ (підвищена температура)

Окрім УФ-А випромінювання, сонячне світло також містить ІЧ, яке сприяє нагріванню води в пляшках SODIS. ІЧ-промені, які поглинає вода, відповідають за її нагрівання. Підвищені температури можуть посилити інактивацію патогенів через термічні ефекти, оскільки багато мікроорганізмів чутливі до високих температур. Вищі температури також можуть прискорити біохімічні реакції, що відбуваються всередині мікроорганізмів, ще більше погіршуючи їхню життєздатність [1]. Механізм пошкодження молекулярної структури патогенних організмів відомий як термічна інактивація або пастеризація, коли температура води підвищується до 70 °C–75 °C [1]. Під час сонячного опромінення вода зазвичай нагрівається сонячним ІЧ-випромінюванням залежно від інтенсивності опромінення, температури навколишнього середовища та місця розташування (охолодження вітром, фонове поглинання тепла) [1]. При цьому, температура води в пляшках підвищується вище температури метаболізму мікроорганізмів [1].

У цьому випадку воду не потрібно кип'ятити, щоб знищити 99,9% мікроорганізмів. Наприклад, у своєму експерименті з дослідження ефективності SODIS для кишкових патогенів Berney et al. [6] виявили, що *Vibrio cholerae* більш сприйнятливий до легкого нагрівання при температурах до 40 °C, а *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* і *Shigella flexneri* чутливі до температури вище 45 °C. У 2015 році ВООЗ [7] представила результати різних досліджень, які показали, що патогенні мікроорганізми у воді чутливі до тепла та гинуть або інактивуються навіть при температурах нижче кипіння (менше 100 °C). За даними Clasen [8], було показано, що нагрівання води навіть до 55 °C вбиває або інактивує більшість кишкових патогенів. Як показано в табл. 1, нагрівання води до 50–60 °C протягом 1 години має такий же ефект, як і кип'ятіння [9]. Проте все ще стверджується, що доведення води до кипіння є єдиним способом забезпечити достатньо високі температури для усунення ризику патогенних бактерій, вірусів і найпростіших.

У табл. 1 наведені температури та час впливу, необхідні для знищення

Терморезистентність мікроорганізмів (10)

Мікроорганізм	Час та температура для 100% деструкції		
	1 хвилина	6 хвилин	60 хвилин
Enteroviruses			62 °C
Rotaviruses		63 °C for 30 min	
Faecal coliforms	Повна деструкція при 80 °C		
<i>Salmonella</i>		62 °C	
<i>Shigella</i>		61 °C	54 °C
<i>Vibrio cholera</i>			45 °C
<i>Entamoeba histolytica</i> cysts	57 °C	54 °C	50 °C
<i>Giardia</i> cysts	57 °C	54 °C	50 °C
<i>Hookworm</i> eggs and larvae		62 °C	51 °C
<i>Ascaris</i> eggs	68 °C	62 °C	57 °C
<i>Schistosoma</i> eggs	60 °C	55 °C	50 °C
<i>Taenia</i> eggs	65 °C	57 °C	51 °C

Синергетичний ефект УФ-А випромінювання та температури

Встановлено, що комбінований вплив сонячного тепла та ультрафіолетового випромінювання в процесі SODIS має летальний синергічний ефект, який підвищує ефективність інактивації, набагато більшу, ніж кумулятивний ефект, який може спричинити окремий агент при індивідуальному застосуванні [1, 9, 11, 12]. При температурах вище 45–50 °C виникає синергетичний ефект термічної інактивації та УФ-А випромінювання, що значно підвищує ефективність інактивації SODIS [1]. Комбінований вплив УФ-випромінювання в УФ-А діапазоні від 320 до 400 нм і нагрівання до температури 50–60 °C має бактерицидну дію та є достатньо високим, щоб екстенсивно (99,9%) інактивувати багато кишкових мікроорганізмів. Цей же синергетичний ефект також спостерігався в дослідженні Mtapuri-Zinyowera et al. [13], де цисти *Giardia duodenalis* і *Entamoeba histolytica* або *Entamoeba dispar* були знищені, коли температура піднялася вище 50 °C, з повною загибеллю при 56 °C.

Синергетичний ефект УФ-А випромінювання та температури призводить до збільшення виробництва АФК у мікроорганізмах. Основна гіпотеза полягає в тому, що ультрафіолетове випромінювання генерує АФК, які можуть завдати шкоди нуклеїновим кислотам, білкам та іншим важливим клітинним компонентам, які забезпечують життя клітин [6]. Ці АФК, включаючи синглетний кисень і гідроксильні радикали, є високореактивними молекулами, які можуть спричинити окислювальне пошкодження різних клітинних компонентів, таких як ліпіди, білки та ДНК [6, 14]. Пошкодження ДНК, руйнування клітинних структур і окислювальний стрес в результаті цих внутрішньоклітинних механізмів разом сприяють ефективному знищенню мікроорганізмів і покращенню якості води під час сонячної дезінфекції води за допомогою SODIS (рис. 1).

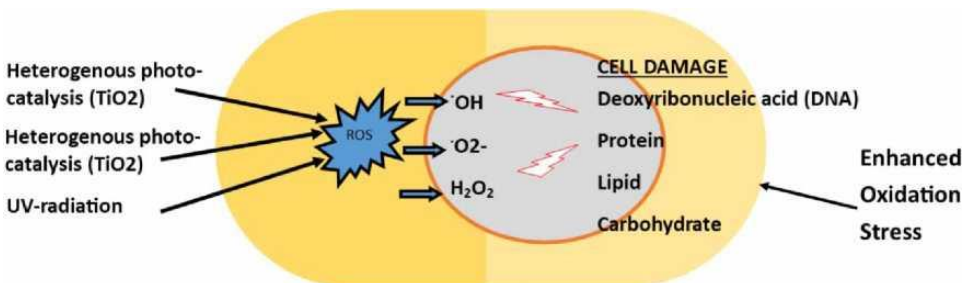


Рис. 1 Зображення складного процесу, під час якого патогенні організми зазнають пошкодження клітин, викликаного АФК

Ефективність SODIS

Мікробіологічна ефективність

SODIS пройшов ретельні випробування як у лабораторії, так і в польових умовах, і було доведено, що він покращує мікробну якість питної води завдяки своїй біоцидній дії проти всіх патогенних мікроорганізмів, що передаються у воді [8]. Результати McGuigan et al. [15] показали, що цисти *Giardia muris* та ооцисти *Cryptosporidium parvum* стають повністю неінфекційними після обробки SODIS протягом 4 та 10 годин відповідно. Подібним чином Joуse et al. [16] повідомили про повну дезінфекцію сильно забрудненої води штамом *E. coli* дикого типу протягом 7 годин. Не було виявлено жодних життєздатних мікроорганізмів *E. coli* ні в кінці експерименту, ні через 12 годин, що вказує на відсутність відновлення бактерій після дезінфекції. Дослідження Dessie et al. [17] в Ефіопії також продемонстрували повну та необоротну інактивацію фекальних колиформних бактерій протягом 4 годин після впливу в місцях з достатньою кількістю сонячного світла (сонячне опромінення близько 3,99 кВт/м² і вище). Декілька інших лабораторних експериментів і польових досліджень продемонстрували ефективність сонячної дезінфекції у знищенні кишкових патогенів, що викликають діарею [11]. У табл. 2 представлено деякі кишкові патогени, які інактивуються SODIS.

Вплив SODIS на здоров'я

Доведено, що SODIS є високоефективним підходом для покращення здоров'я населення в регіонах, де доступ до чистої питної води обмежений. Різноманітні дослідження та польові випробування незмінно підтвердили ефективність SODIS у покращенні якості води та зниженні частоти захворювань, що передаються через воду. Впровадження SODIS у різних громадах призвело до значного зниження мікробного забруднення та помітного покращення результатів для здоров'я.

Таблиця 2

Види мікроорганізмів, що переносяться водою, які інактивуються SODIS [18]

Bacteria	Viruses
<i>Campylobacter jejuni</i>	Bacteriophage f2
<i>Enterococcus sp.</i>	Encephalomyocarditis virus
<i>Enteropathogenic Escherichia coli</i>	Polio virus
<i>Mycobacterium avium</i>	Rotavirus
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	Norovirus
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Fungi
<i>Salmonella typhi</i>	<i>Fusarium sp.</i>
<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Shigella dysenteriae Type I</i>	Helminth
<i>Shigella flexneri</i>	<i>Ascaris sp. (ova)</i>
<i>Streptococcus faecalis</i>	Protozoa
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Acanthamoeba polyphaga (cyst)</i>
<i>Vibrio cholerae</i>	<i>Cryptosporidium parvum (oocyst)</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Entamoeba sp. (cysts)</i>
	<i>Giardia sp (cysts)</i>

Рандомізовані дослідження в кенійській громаді масаїв

Піонерське дослідження, проведене в кенійській громаді масаїв, продемонструвало значний вплив SODIS на дезінфекцію води та результати для здоров'я [19-21]. У першому [19] дослідженні діти, які вживали воду після впливу сонячного світла, мали значно нижчий ризик епізодів діареї порівняно з контрольною групою. Подальше дослідження [20], спеціально націлене на дітей молодше 6 років, показало стійке зниження ризику діарейних захворювань на 16,0% через SODIS. Нарешті, під час спалаху холери діти молодше 6 років у домогосподарствах, де використовували сонячну дезінфекцію, мали значно нижчу захворюваність на холеру порівняно з контрольною групою [21]. Хоча детальна інформація про якість води в контрольних групах недоступна, результати переконливо вказують на те, що SODIS відіграв вирішальну роль у зниженні рівня захворювань у громаді.

Історії успіху в Болівії, Пакистані, Узбекистані, Непалі та Індії

SODIS досягла надзвичайного успіху в усьому світі, продемонструвавши свою ефективність у зменшенні діареї та покращенні здоров'я населення. Ці історії успіху, задокументовані Meierhofer [22] і Meierhofer & Landolt [23], надають переконливі докази позитивного впливу SODIS. Наприклад, у Болівії SODIS зменшив захворюваність на діарею більш ніж на 35% серед понад 200 дітей віком до 5 років. Подібним чином в Узбекистані спостерігалось значне зниження на 53% випадків діареї серед дітей віком до 5 років. Ці приклади підкреслюють трансформаційну силу SODIS у сприянні добробуту маленьких дітей і забезпеченні для них здоровішого майбутнього. У Пакистанських провінціях Rajoa і Chiniot рівень діареї зменшився з 26 до 13% і з 39 до 19% відповідно завдяки SODIS. У Непалі та Ассамі (Індія) SODIS довела ефективність у зниженні рівня діареї для понад 970 000 користувачів і запобігла приблизно 2,4 мільйонам випадків діареї щорічно в районах реалізації проекту. Широке впровадження цього доступного та стійкого рішення позитивно вплинуло на життя багатьох людей.

Ці висновки підтверджуються кількома іншими успішними контрольованими рандомізованими дослідженнями в типових екологічних і культурних умовах у різних країнах, включаючи Кенію, Південну Африку, Камерун, Індію та Камбоджу (табл. 3). Як видно з табл. 3, SODIS зменшив діарейні захворювання на 36–75% у цих країнах. Хлорування показало майже подібні результати зменшення діареї, переважно в діапазоні 30–40 % [24, 25]. Ефективність кип'ятіння у зменшенні діареї при застосуванні в домогосподарствах була погано задокументована, незважаючи на переконливі докази того, що воно може повністю знищити всі патогени в питній воді. Тим не менш, згідно зі звітом ВООЗ за 2014 рік, ефективна побутова очистка води (як кип'ятіння або фільтрація та безпечне зберігання) показала найбільше зниження захворювань на 45% [26].

Таблиця 3

Зниження частоти діарейних захворювань за допомогою SODIS у контрольованих дослідженнях

Локація	Зменшення діарейних захворювань (%)	Посилання
Dabat district, northwest Ethiopia	40	27
Nakuru, Kenya	44	28
South Africa	36	29
Slum areas of Yaoundé, Cameroon	42.5	11
Urban slum in Vellore, Tamil Nadu, India	40	30
Rural Cambodia	50	31
Sikkim, India	75.8	32

Висновки та рекомендації

1. Синергетичний біоцидний ефект SODIS як наслідок спільного впливу ультрафіолетового світла та підвищення температури води забезпечує інактивацію 99,9% багатьох кишкових мікроорганізмів.

2. Аналіз контрольованих досліджень показав зниження частоти діарейних захворювань за допомогою SODIS у діапазоні від 36 до 75,8 %.

3. Певні патогени, наприклад цисти, можуть бути менш сприйнятливими до сонячної дезінфекції, вимагаючи альтернативних підходів або вищих доз УФ-опромінення для ефективної інактивації.

4. Слід вирішити питання подовження часу впливу, повторного росту патогену, стійкості під час застосування SODIS, використання недорогих і стійких матеріалів. Це може включати дослідження альтернативних матеріалів або модифікацію існуючих для підвищення доступності цієї технології.

Література

1. Luzi S., Tobler M., Suter F., Meierhofer R. SODIS Manual: Guidance on Solar Water Disinfection. SANDEC, Department of Sanitation, Water and Solid Waste for Development, Eawag, Switzerland. 2016 Available from: https://www.sodis.ch/methode/anwendung/ausbildungsmaterial/dokumente_material/sodismanual_2016_lr.pdf
2. Borde P., Elmusharaf K., McGuigan K. G., Keogh M. B. Community challenges when using large plastic bottles for solar energy disinfection of water (SODIS). *BMC Public Health*. 2016. V. 16 (1). P. 1-8. <https://doi.org/0.1186/s12889-016-3535-6>.
3. WHO. Ultraviolet Radiation. World Health Organization Geneva. Available from: https://www.who.int/health-topics/ultraviolet-radiation#tab/4tab_1. 1994.
4. SODIS potential: a novel parameter to assess the suitability of solar water disinfection worldwide. J. Moreno-SanSegundo et al. *Chemical Engineering Journal*. 2021. V. 419. 129889. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.129889>.
5. Garcia-Gil A., Garcia-Munoz R. A., McGuigan K. G., Marugan J. Solar water disinfection to produce safe drinking water: a review of parameters, enhancements, and modelling approaches to make SODIS faster and safer. *Molecules*. 2021. V. 26 (11). 3431. <https://doi.org/10.3390/molecules26113431>
6. Berney M., Weilenmann H. U., Simonetti A., Egli T. Efficacy of solar disinfection of *Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium* and *Vibrio cholerae*. *Journal of Applied Microbiology*. 2006. V. 101 (4). P. 828-836. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.02983.x>.
7. World Health Organization. Technical Brief. Boil, Water (WHO/FWC/WSH/15.02). 2015. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/155821/WHO_FWC_WSH_15.02_eng.pdf?sequence=41&isAllowed=y.
8. Clasen T. Scaling up Household Water Treatment among low-Income Populations. World Health Organization, Geneva. 2009. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70049/WHO_HSE_WSH_09.02_eng.pdf
9. Meierhofer R., Wegelin M. Solar Water Disinfection: A Guide for the Application of SODIS (Vol. 06/02). Water and Sanitation in Developing Countries (SANDEC). 2002. Available from: <https://www.ircwash.org/sites/default/files/Meierhofer-2002-Solar.pdf>
10. SODIS - an emerging water treatment process. B. Sommer et al. *AQUA(OXFORD)*. 1997. V. 46(3). P. 127-137. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Yezid-Solarte/publication/235803199_SODIS-An_emerging_water_treatment_process/links/543d17ba0cf24ef33b766ddc/SODIS-An-emerging-water-treatment-process.pdf.
11. Health gains from solar water disinfection (SODIS): evaluation of a water quality intervention in Yaounde, Cameroon. J. Graf et al. *Journal of Water and Health*. 2010. V. 8 (4). P. 779-796. <https://doi.org/10.2166/wh.2010.003>.
12. Castro-Alferez M., Polo-Lopez M. I., Marugan J. & Fernandez-Ibanez P. Mechanistic modeling of UV and mild-heat synergistic effect on solar water disinfection. *Chemical Engineering Journal*. 2017. V. 316. P. 111-120. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2017.01.026>.
13. Impact of solar radiation in disinfecting drinking water contaminated with *Giardia duodenalis* and *Entamoeba histolytica*/dispar at a point-of-use water treatment. S. Mtapuri-Zinyowera et al. *Journal of Applied Microbiology*. 2009. V. 106 (3). P. 847-852. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2008.04054.x>.
14. Probing the intracellular organic matters released from the photocatalytic inactivation of bacteria using fractionation procedure and excitation-emission-matrix fluorescence. G. Huang et al. *Water Research*. 2017. V. 110. P. 270-280. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.12.032>.
15. Batch solar disinfection inactivates oocysts of *Cryptosporidium parvum* and cysts of *Giardia muris* in drinking water. K. McGuigan et al. *Journal of Applied Microbiology*. 2006. V. 101 (2). P. 453-463. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.02935.x>.

16. Joyce T., McGuigan K., Elmore-Meegan M., Conroy R. Inactivation of fecal bacteria in drinking water by solar heating. *Applied and Environmental Microbiology*. 1996. V. 62 (2). P. 399-402. <https://doi.org/10.1128/aem.62.2.399-402.1996>.
17. Solar disinfection: an approach for low-cost household water treatment technology in Southwestern Ethiopia. A. Dessie et al. *Journal of Environmental Health Science and Engineering*. 2014. V. 12. P. 1-6. <https://doi.org/10.1186/2052-336X-12-25>.
18. (SODIS): a review from bench-top to roof-top. Solar water disinfection. K. G. McGuigan et al. *Journal of Hazardous Materials*. 2012. V. 235. P. 29-46. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.07.053>.
19. Solar disinfection of drinking water and diarrhoea in Maasai children: a controlled field trial. R. M. Conroy et al. *The Lancet*. 1996. V. 348 (9043), P. 1695-1697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)02309-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)02309-4).
20. Solar disinfection of water reduces diarrhoeal disease: an update. R. M. Conroy et al. *Archives of Disease in Childhood*. 1999. V. 81 (4). P. 337-338. <https://doi.org/10.1136/adc.814.337>.
21. Solar disinfection of drinking water protects against cholera in children under 6 years of age. R. M. Conroy et al. *Archives of Disease in Childhood*. 2001. V. 85 (4). P. 293-295. <https://doi.org/10.1136/adc.854.293>.
22. Meierhofer R. Establishing solar water disinfection as a water treatment method at household level. *Madagascar Conservation & Development*. 2006. V. 1 (1). <https://doi.org/10.4314/mcd.v1i1.44036>.
23. Meierhofer R., Landolt G. Factors supporting the sustained use of solar water disinfection - experiences from a global promotion and dissemination programme. *Desalination*. 2009. V. 248 (1-3). P. 144-151. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2008.05.050>.
24. Effect of in-line drinking water chlorination at the point of collection on child diarrhoea in urban Bangladesh: a double-blind, cluster-randomised controlled trial. A. J. Pickering et al. *The Lancet Global Health*. 2019. V. 7 (9). e1247-e1256. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30315-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30315-8).
25. Solomon E. T., Robele S., Kloos H., Mengistie B. Effect of household water treatment with chlorine on diarrhea among children under the age of five years in rural areas of Dire Dawa, eastern Ethiopia: a cluster randomized controlled trial. *Infectious Diseases of Poverty*. 2020. V. 9. P. 1-13. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00680-9>.
26. World Health Organization. Preventing Diarrhoea Through Better Water, Sanitation and Hygiene: Exposures and Impacts in Low- and Middle-Income Countries. World Health Organization, Geneva. 2014.
27. The effect of SODIS water treatment intervention at the household level in reducing diarrheal incidence among children under 5 years of age: a cluster randomized controlled trial in Dabat district, northwest Ethiopia. B. D. Bitew et al. *Trials*. 2018. V. 19 (1). P. 1-15. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2797-y>.
28. Randomized intervention study of solar disinfection of drinking water in the prevention of dysentery in Kenyan children aged under 5 years. M. Du Preez et al. *Environmental Science & Technology*. 2011. V. 45 (21). P. 9315-9323. <https://doi.org/10.1021/es2018835>.
29. Du Preez M., McGuigan K. G., Conroy R. M. Solar disinfection of drinking water in the prevention of dysentery in South African children aged under 5 years: the role of participant motivation. *Environmental Science & Technology*. 2010. V. 44 (22). P. 8744-8749. <https://doi.org/10.1021/es103328j>.
30. Solar disinfection of water for diarrhoeal prevention in southern India. A. Rose et al. *Archives of Disease in Childhood*. 2006. V. 91 (2). P. 139-141. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.077867>.
31. McGuigan K. G., Samaiyar P., du Preez M., Conroy R. M. High compliance randomized controlled field trial of solar disinfection of drinking water and its impact on childhood diarrhea in rural Cambodia. *Environmental Science & Technology*. 2011. V. 45 (18). 7862-7867. <https://doi.org/doi.org/10.1021/es201313x>.
32. Rai B., Pal R., Kar S., Tsering D. C. Solar disinfection improves drinking water quality to prevent diarrhea in under-five children in Sikkim, India. *Journal of Global Infectious*

Внесок авторів. Автори зазначають про рівний внесок у написання роботи
Фінансування. Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування
Висновок комісії по біоетиці. Не потрібен
Заява про доступність даних. Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.
Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 20.02.2024 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616 - 006.8

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967671>

¹В. О. Полясний, ²О. М. Суласва, ³А. О. Машуков, ⁴Л. А. Ковалевська, ¹В. В. Браїловська,
¹Б. Ю. Браїловський

ПРОГНОЗУВАННЯ НАСЛІДКІВ МЕЛАНОМИ ШКІРИ

¹Міжнародний гуманітарний університет, м. Одеса

²Медична лабораторія CSD, м. Київ

³КНП Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр ООР

⁴Медичний центр « Експерт Хелс », м. Одеса

Authors' Information

Полясний В. О. - ORCID ID: 0000-0002-6484-2827

Суласва О. М. -ORCID ID: 0000-0002-9614-4652

Машуков А. О. -ORCID ID: 0000-0001-6925-4218

Ковалевська Л. А. -ORCID ID: 0000-0002-2930-2155

Браїловська В. В. -ORCID ID: 0009-0006-8791-1772

Браїловський Б. Ю. -ORCID ID: 0009-0003-7832-9113

Меланома – високогетерогенне та агресивне злоякісне новоутворення шкіри [6]. Меланоми становлять лише близько 4% діагностованих випадків раку шкіри в США, але є причиною більшості смертей, спричинених раком шкіри.

Мета роботи: проаналізувати мультифакторні моделі прогнозування розвитку меланоми шкіри (МШ), що існують у практиці.

За останнє десятиліття значно покращилось розуміння прогностичних факторів МШ, що дозволило онкологам забезпечити відповідне лікування пацієнтів.

У розвитку меланоми грають роль генетичні чинники, вплив ультрафіолетового (УФ) випромінювання [4] та інші фактори. Хоча меланоми мають сильну схильність до метастазування при пізній діагностиці, ті з них, які діагностуються та лікуються на ранній стадії, становлять низький ризик смертності. Зокрема, вирішальне значення має виявлення пацієнтів із підвищеним ризиком метастазування, яким може допомогти рання ад'ювантна терапія, особливо з урахуванням появи нових методів лікування меланоми. 10-річне виживання при меланомі може наблизитися до 50% після широкого місцевого висічення з лікувальною метою та негативної біопсії сторожового лімфатичного вузла [3].

Захворюваність на меланому однаково зростає як на півдні так і на півночі: це впливає з вивчення статистики захворюваності як на Європейському континенті, так і в США. Зокрема Stefano Rosso [14] відзначає зростання захворюваності як *in situ*, так і інвазивної меланоми шкіри (МК) в Італії. * Bordonì et al. [15] зазначає, що у Швейцарії, незважаючи на проведення скринінгових програм, однаково зростає як кількість «тонких» меланом, так і пухлин, що мають вертикальне зростання: приріст захворюваності на МК завтовшки <1,0 мм становить 3,4%; 1,01–2,0 мм — 0,1%, а >2,0 мм — 2,1%. Armstrong [16] показує збільшення частоти пухлин завтовшки <1,0 мм і зменшення випадків МК завтовшки 1,01–4,0 мм в Англії.

Mocellin [17] зазначає, що щорічний приріст захворюваності на неінвазивні та інвазивні меланоми в США становить відповідно 9,5 і 3,6%.

Незважаючи на деякі попередні повідомлення про сприятливий вплив більшої кількості пігменту на прогноз МК, дослідження Megan Lam [13] повідомляє про інше.

Прогноз перебігу меланоми значною мірою залежить від віку пацієнта. L. Kandolf Sekulovic [18] дає такі статистичні показники 5-річного виживання: у віковій категорії 15–44 років вона становить 89,5%, а старше 75 років - 72,0%, згідно з дослідженням EUROCARE-5 середня стандартизована виживання в Європі становить 83,2%, при цьому найвищі показники виживання відзначені у північних регіонах – 87,7%. Товщина пухлини, як прогностичний критерій, впливає на частоту рецидивів навіть після видалення первинної пухлини, оскільки в дермі на невеликій відстані від пухлини можуть зберігатися пухлинні сателіти розміром до 0,05 мм, а також мікрометастази. Alexander van Akkoi [19] встановив, що транзитні метастази, розташовані в шкірі та підшкірній клітковині зменшують 5-річну специфічну виживаність до 40%, у той же час віддалені метастази в шкірі та підшкірній клітковині (неорганні метастази) – до 25%.) визначає *in-transit metastases* як вторинні пухлинні вогнища, розташовані до лімфатичного колектора на відстані більше 2 см від краю меланоми, а сателіти – як мікрометастази в межах умовного 2-х сантиметрового кола.

У 2013 р. Hudson [20] представив власні дані хірургічного лікування 1225 хворих. При цьому було встановлено, що локальні рецидиви розвивалися з частотою 3,6 та 0,9% залежно від товщини пухлини та відстані від макроскопічно визначених меж новоутворення. Приблизно того ж висновку дійшли інші німецькі автори Roland Kaufmann і Kunishige з Франкфурт-на-Майні, які виконували мікрографічні операції з Mohs.

Згідно з постулатами American Joint Committee on Cancer (7 редакція), головними прогностичними факторами є низький ступінь диференціювання, товщина пухлини більше 2 мм, наявність периневральної інвазії та деякі інші. Надалі побачимо, що крім т.зв. стадій-TNM-залежної виживання, є і стадій-TNM-незалежне виживання, продиктована зовсім іншою філософією, а саме ступенем інфільтрації пухлини специфічними лімфоцитами (TIL), мутаційним навантаженням пухлини TMB (tumor mutation burden) та іншими причинами, поки що не цілком відомими нам. Зокрема китайські автори Qiaofen Fu Nan Chen в мета аналізі [12] підтвердили сприятливу прогностичну роль CD3+, CD4+, CD8+, FOXP3+ та CD20+ TIL у спільній виживаності пацієнтів з меланою. TIL, очевидно, пов'язані з OS, RFS та DSS/MSS.

Таким чином, TIL показали значну цінність для прогнозу течії захворювання, а виявлення статусу та фенотипу TIL при патологоанатомічному діагнозі було б корисним для визначення правильності лікування.

Однак для включення різних T- клітинних маркерів як прогностичних біомаркерів в клінічну практику необхідні нові дослідження (головний висновок мета аналізу) з використанням однорідних когорт пацієнтів залежно від локалізації пухлини, стадії та способу лікування.

Alexander Katalinic [21] і співавтори наводять такі результати генетичних тестів, що виконуються при цьому захворюванні. BRAF-мутацію вивчали у зразках пухлинної тканини, починаючи з IIIВ стадії. c-Kit-мутацію вивчали у разі виявлення меланоми слизових оболонок або лентигінозної акральної меланоми.

Ще одним, досить новим чинником, що впливає на прогноз течії меланоми у віддалені періоди перебігу захворювання є спеціальний коефіцієнт, т.зв. LNR, (Lymph Node Ratio), який є співвідношенням метастатично уражених лімфатичних вузлів до загальної кількості

віддалених під час операції лімфатичних вузлів. Alessandro Testori [22] проаналізував результати дослідження, в яке рекрутувалися пацієнти, що отримували післяопераційне спеціальне лікування у 3 проспективних дослідженнях EORTC (18871, 18952, 18991). LNR до 25% вважалось ознакою сприятливого прогнозу, понад 25% - несприятливого. Дуже цікаво, що авторам вдалося окреслити індивідуалізовані групи пацієнтів, для яких рівень маркера LNR був майже завжди дуже високим, а для яких оцінка LNR відносно некорисна з точки зору прогнозу. До першої групи належали літні пацієнти, з низькодиференційованими меланомами, що переважно локалізуються на нижніх кінцівках, ураженням клубових лімфовузлів та кількома макрометастазами. Значне зменшення прогностичної значущості цього відносного нового прогностичного клінічного маркера спостерігається за наявності мікрометастазів, за наявності 1 макрометастазу, ураження шийних лімфатичних вузлів та III стадії пухлини на момент встановлення діагнозу. Цікаво, що вдалося не тільки описати новий маркер, який ніде більше не використовується, а й виділити і спеціальні персоналізовані групи, для яких маркер або практично залишається високим, або навпаки, не працює. Даний факт, на наш погляд, відображає класику - філософію вироблення та опису нового закону в клінічній медицині. З одного боку правило має бути максимально простим (що може бути простіше - зрозуміліше-прозоріше того факту, що «чим більше було виявлено «позитивних» лімфатичних вузлів, тим гірший прогноз?»), а з іншого боку, відразу виділяються окреслені групи, де таке актуальне правило з якоїсь причини не працює. Створюється рідкісна картина, коли авторам вдалося дійти до межі дослідження, коли не тільки сформульовано закон, а й виділено винятки.

Igor Stukalin [10] з університету Калгарі повідомляє, що метастази в печінку, низький рівень альбуміну, високий рівень ЛДГ, високий рівень лейкоцитів та ECOG \geq 1 можна об'єднати у прогностичну модель для пацієнтів з АМ, які отримують інгібітори імунних контрольних точок. У модель були включені також високий рівень лейкоцитів (WBC) у пацієнта, але прогностичного значення маркер не мав.

Молекулярна мінливість, що включає експресію мікроРНК (міРНК), відіграє значну роль у меланогенезі, що призводить до поганих прогностичних ефектів при МК [9].

Проте такі критерії як стадія продовжують залишатися високоєфективним предиктором перебігу меланоми. Adèle C. Green наводить такі дані загальної 15 - і 20-річної виживання при меланомі: 96,7% і 96,0% відповідно [1]. У той же час, у поширених стадіях результати істотно нижче. У 2011 р. Sosman опублікував результати лікування 64 хворих на МК у IV стадії, медіана виживання групи склала 21 місяць, загальна чотирирічна виживання 31%, безрецидивна 4-річна виживання - всього 13%, у двох третин рецидив розвинувся в першій. Результати таргетної терапії залежать від того, чи використовується тільки BRAF інгібітор (48% об'єктивних відповідей), або подвійна терапія BRAF і MEK (76% об'єктивних відповідей): 1-річне виживання досягає 80%, медіана тривалості життя – приблизно 2 роки. Імунотерапія меланоми збільшила виживання МК в IV стадії з 6 місяців до приблизно 6 років [2]. Результати терапії інгібіторами імунних контрольних точок при місцево-поширеній або метастатичній меланомі залишаються неоднорідними [10].

Незважаючи на розманіття інформації та наявність різних підходів до тлумачень і розуміння міри впливу на прогноз і клінічного значення того чи іншого маркера, ми схильні розрізняти фактори, які, умовно кажучи, передбачають прогноз/розвиток рецидивів метастазів (ППРМ) та сучасні мультифакторіальні моделі. І якщо з ПРМ все відносно зрозуміло, то СММ ґрунтуються на оцінці комплексів молекулярних біомаркерів та імунного мікрооточення на підставі математичного прогнозування – однак їхнє впровадження у клінічну практику обмежене через складність та вартість; крім того, вважається, що показники чутливості та специфічності СММ не є оптимальними.

До першої групи, ПРМ, відносяться дані, отримані Бонні Е. Gould Rothberg [3]. У 2014 р. їм вдалося констатувати, що впровадження білкових прогностичних біомаркерів у клінічну практику дає надію на стратифікацію залишкового ризику у пацієнтів зі стадією II меланоми за межами традиційних клініко-патологічних критеріїв для виявлення додаткової підгрупи пацієнтів, які, на основі молекулярних профілів пухлини можуть отримати користь від ад'юванта.

Незважаючи на включення аналізів Ki-67 (вже згаданий мітотичний індекс) до

клінічної практики, систематичний огляд REMARK-сумісних прогностичних біомаркерних аналізів на основі імунофарбування при меланомі дозволив авторам припустити, що залишковий ризик рецидиву найкраще можна пояснити сукупним показником, отриманим білків, що становлять незалежні ознаки біології меланоми.

Відбиваючи цю тенденцію, на сьогодні опубліковано п'ять таких багатопараметричних прогностичних моделей меланоми. Автори розглядають (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24258982/>) ці п'ять моделей і люб'язно надають докладні протоколи для виявлення та перевірки багатопараметричних моделей, включаючи: відповідні стратегії набору когорт; хромогенного або флуоресцентного імунофарбування, статистичні підходи для створення складових прогностичних індексів, рекомендовані кроки для перевірки моделі у незалежних когортах.

Також до першої групи відношення дослідження Liang Ding, [4], опубліковане в 2022 році. Автори констатують, що точність класичних клінічних і гістологічних змінних, включаючи товщину по Бреслоу, наявність виразок і стан лімфатичних вузлів, може бути недостатньою для ідентифікації таких людей з підвищеним ризиком віддалених.

Jade Homsy [5] у більш ранньому класичному дослідженні 2005 року повідомляє, що для локалізованої первинної меланоми домінуючими предикторами виживання є товщина ураження, виразка та ураження лімфатичних вузлів. При локалізованій меланомі важливі такі фактори, як вік, стать, анатомічне розташування та сателітні/транзитні ураження. Факторами, які в даний час вивчаються, є васкуляризація пухлини, васкулярна інвазія, швидкість мітозу, регресія пухлини та лімфоцити, що інфільтрують пухлину. Для метастатичної меланоми найбільш важливими прогностичними факторами є місце метастазів та наявність підвищеного рівня лактатдегідрогенази у сироватці. Обговорюється значення цих прогностичних факторів для лікарів, які лікують пацієнтів із меланою.

До другої групи ми віднесли кілька пізніших досліджень, що узагальнюють спроби побудови мозаїчних мультифакторіальних моделей на основі множини отриманої інформації. І першим є робота Yuxuan Chen і співавторів [6], опублікована в 2022 році. Показано, що ферроптоз, новий шлях загибелі клітин, що залежить від внутрішньоклітинного заліза, значною мірою пов'язаний з апоптозом пухлин, включаючи меланому. Проте китайські онкологи приходять до висновку, що необхідно вивчити взаємозв'язок між генами, пов'язаними з ферроптозом (FRG), та прогнозом пацієнтів з меланою. Для цього були завантажені профілі експресії FRG та клінічні дані з бази даних Атласу геному раку (TCGA). Авторами були ідентифіковані дев'ять FRG, пов'язаних із загальною виживанням (ОВ) пацієнтів з меланою, та створена прогностична модель, заснована на їхній експресії. У ході дослідження пацієнти були поділені на групи високого та низького ризику за результатами регресійного аналізу LASSO. Час виживання був значно довшим у групі низького ризику, ніж у групі високого ризику ($P < 0,001$). Аналіз збагачення різних груп ризику показав, що причини відмінностей були пов'язані з імунними шляхами, а ступінь інфільтрації імунних клітин у групі низького ризику була значно вищою, ніж у групі високого ризику. Створена прогностична модель FRG може передбачати прогноз пацієнтів із меланою та надалі визначати подальше лікування.

Ще одним дослідженням другої групи була робота Bradley N. Greenhaw [7], опублікована в 2020 році. Мета полягала в тому, щоб оцінити надійність прогностичної цінності профілю експресії 31 гена. Проведено метааналіз для визначення загального ефекту профілю експресії 31 гена. Показники клінічних результатів для профілю експресії гена 31 порівнювалися з показниками Американського об'єднаного комітету зі стадування раку. Отримані результати: три дослідження відповідали критеріям включення; були включені дані нової групи з 211 пацієнтів ($n=1479$). П'ятирічне виживання без рецидивів та віддалених метастазів становило 91,4% та 94,1% для пацієнтів класу 1A та 43,6% та 55,5% для пацієнтів класу 2B ($P < 0,0001$). Результати метааналізу показали, що клас 2 був значуще пов'язаний з рецидивом (відношення ризиків 2,90; $P < 0,0001$) та віддаленим метастазуванням (ставлення ризиків 2,75; $P < 0,0001$). Профіль експресії 31 гена виявив підгрупи пацієнтів Американського об'єднаного комітету з раку на стадіях від I до III з високою ймовірністю рецидиву та віддалених метастазів. Чутливість складала 76% (95% довірчий інтервал 71–80%) та 76% (95% довірчий інтервал 70–82%) для кожної кінцевої

точки відповідно. Коли профіль експресії гена 31 і результати біопсії сторожових лімфатичних вузлів розглядалися разом, чутливість і прогностична цінність негативного результату для виживання без віддалених метастазів були підвищена. Тест профілю експресії гена 31 послідовно і точно ідентифікує пацієнтів з меланою з підвищеним ризиком метастазування, не залежить від інших клініко-патологічних квіратів і доповнює поточну стратифікацію ризику шляхом рекласифікації пацієнтів для посиленого спостереження, які раніше були віднесені до групи низького ризику.

Наступне СММ-дослідження опубліковано Tafadzwa Patience Kunonga у вересні 2023 року [8]. Цілі полягали у визначенні прогностичних моделей виживання, рецидивів та метастазування меланоми серед пацієнтів Американського об'єднаного комітету з раку I та II стадій після операції; та оцінка продуктивності моделі, включаючи прогноз загальної виживання (OS). Дизайн: Систематичний огляд та узагальнення оповіді. Джерела даних: Пошук у MEDLINE, Embase, CINAHL, Кокранівській бібліотеці, Індексі наукового цитування та джерелах сірої літератури, включаючи веб-сайти, присвячені раку та рекомендаціям, з 2000 по вересень 2021 року. З 28 967 записів було включено 15 досліджень, в яких повідомлялося про 20 моделей; 8 (стадія I), 2 (стадія II), 7 (стадії I–II) та 7 (стадії не вказані), але явно застосовні до ранніх стадій. Клініко-патологічні предиктори на модель варіювалися від 3 до 10. Найбільш поширеними були: виразка, товщина/глибина Бреслоу, соціально-демографічний статус і локалізація. Там, де повідомлялося, дискримінаційні значення становили $\geq 0,7$. Калібрувальні заходи показали хорошу відповідність між прогнозованими і показниками, що спостерігаються. У жодному з досліджень не оцінювалася клінічна корисність моделей. Ризик упередженості був високим у восьми моделях, незрозумілим у дев'яти та низьким у трьох. Сім моделей пройшли внутрішню та зовнішню перехресну перевірку, шість моделей пройшли зовнішню перевірку та вісім моделей пройшли внутрішню перевірку.

Усі моделі були ефективними з погляду прогнозування, однак низька якість доказів викликає занепокоєння щодо того, чи адекватні поточні рекомендації щодо спостереження після хірургічного лікування.

Роль таких чинників як вік пацієнта, мітотичний індекс, наявність вертикального зростання, товщина пухлини, наявність/відсутність пігменту коротко описується терміном «біологія пухлини», і вік пацієнта впливає неї особливо сильно, т.к. метаболічна та тіломірна «молодість»/«старість» клітин суттєво деформує будь-яку криву прогнозу.

Роль генетичних чинників у прогнозі МК зростає у процесі її прогресування. Математичне моделювання місця та ролі клінічних, генетичних, морфологічних факторів у прогнозі перебігу меланоми могло б надати помітний вплив на ряд чутливих областей, таких як планування клінічних досліджень, рекласифікація [7] пацієнтів для посиленого спостереження (які раніше були віднесені до групи низького ризику), обґрунтування необхідності інтенсифікації терапії та навіть можливо модифікувати наші підходи до хірургічного лікування.

Меланома є мозаїчним захворюванням з погляду визначення предикторів прогнозу [4, 10]. У різний час на різних стадіях для різних локацій це можуть бути стадія, TNM, рівень лактатдегідрогенази, вертикальний ріст, товщина пухлини по Бреслоу, рівні інвазії за Кларком, вік хворого, імуноферментний маркер S100, наявність сателітів, мікро- та макрометастазів, вісцеральних метастазів, метастазів у головний мозок [11], наявність мутацій BRAF і c-Kit, мутаційне навантаження пухлини, наявність/відсутність пігменту, виразки як ознаки високої внутрішньопухлинної судинної недостатності та більш раннього розпаду «корової» паренхіміногенезу шляхом оцінки VEGFR, або навпаки більш інтенсивний метаболізм «молодих» клітин зі швидким зануренням у гіпоксію і більше, відповідно, ранньою ініціацією процесу «розпушення» колонії, що призводять до відшнуровування клітин та запуску метастазування), ступінь інфільтрації (упізнаності) імунокомпетентними клітинами груп лімфовузлів, LNR, ступінь диференціювання пухлини (хоча вона у разі МК і не так значно впливає на прогноз), загальна кількість віддалених лімфатичних вузлів, нарешті, мітотичний індекс. Усього 23 високозначущі і часто використовуються критерії. Потенційно можуть також впливати периневральний і навколосудинний ріст, а також наявність пухлинних емболів, а також наявність пухлинних

клітин, що циркулюють, або циркулюючої пухлинної ДНК у крові пацієнта, ІГХ-оцінка експресії p16INK4a, TP53, NRAS, MEK, BRAF, V60 V600M і т.д. Розібратися в цьому масиві предикторів досить важко, тому що впорядкувати або звести все це воедино в струнку систему є більш ніж просто перспективним завданням. Тому що частина цих факторів є з певними застереженнями лише предикторами прогнозу (TNM-залежні та TNM-незалежні «провісники» виживання), частина – тераностичними предикторами відповіді на терапію (CTLA4, PD-L1), а деякі – і того й іншого (TMB, імуноскор).

У клінічній практиці існують затверджені стандарти і взагалі не виникає значних проблем для того, щоб верифікувати діагноз, правильно встановити стадію захворювання або виробити компліментарний план лікування. Перевага надається ексцизійної біопсії, оскільки саме вона здатна правильно оцінити товщину пухлини. Однак, як ми бачимо, результат не завжди безпосередньо залежить від стадії, а часто є певною сумою ступеня агресивності та клональної різномірності пухлини, тому частоту виникнення рецидиву та віддалених метастазів визначає кілька різноспрямованих векторів [23].

Висновок

В теперішній час існує необхідність розробки додаткових прогностичних біомаркерів меланоми, які можуть поліпшити ранні спроби стратифікації пацієнтів та надійно ідентифікувати підгрупи високого ризику з метою забезпечення ефективної персоналізованої терапії.

В аспекті вибору лікування на етапі первинної діагностики було б добре передбачити ризик рецидиву та розвитку метастазів. Це краще зробити на базі доступних у рутинній практиці показників, що дозволить стратифікувати пацієнтів на низький або високий ризик і персоналізувати менеджмент пацієнтів відповідно до цього. Ймовірно, що найближчим часом кілька молекулярно-генетичних чинників дозволить краще зрозуміти прогноз пацієнтів із меланомою.

Література/References:

1. Ade`le C. Green, Peter Baade, Michael Coory, Joanne F. Aitken, and Mark Smithers. Population-Based 20-Year Survival Among People Diagnosed With Thin Melanomas in Queensland, Australia. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 30, Issue 13. P. 1462-1467.
2. Andrew Knight, Lilit Karapetyan, and John M. Kirkwood. Immunotherapy in Melanoma: Recent Advances and Future Directions. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb; 15(4): 1106. Published online 2023 Feb 9. doi: 10.3390/cancers15041106.
3. Bonnie E. Gould Rothberg and David L. Rimm. Construction and analysis of multi-parameter prognostic models for melanoma outcome. *Methods Mol Biol*. 2014 ; 1102: 227–258. doi:10.1007/978-1-62703-727-3_13.
4. Liang Ding, Alexandra Gosh, Delphine J. Lee, Gabriella Emri, Wendy J. Huss, Paul N. Bogner, Gyorgy Paragh. Prognostic biomarkers of cutaneous melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022;38:418–434. doi:10.1111/phpp.12770.
5. Jade Homsy, Mohammed Kashani-Sabet, Jane L. Messina, and Adil Daud. Cutaneous Melanoma: Prognostic Factors. *Cancer Control* October 2005, Vol. 12, No. 4.
6. Yuxuan Chen, Linlin Guo, Zijie Zhou, Ran An and Jiecong Wang. Identification and validation of a prognostic model for melanoma patients with 9 ferroptosis-related gene signature. *BMC Genomics* (2022) 23:245. <https://doi.org/10.1186/s12864-022-08475-y>
7. Bradley N. Greenhaw, Kyle R. Covington, Sarah J. Kurley, Yildiray Yeniay, Nhat Anh Cao, Kristen M. Plasseraud, Robert W. Cook, Eddy C. Hsueh, Brian R. Gastman and Maria L. Wei. Molecular risk prediction in cutaneous melanoma: A meta-analysis of the 31-gene expression profile prognostic test in 1,479 patients.
8. Tafadzwa Patience Kunonga, R P W Kenny, Margaret Astin, Andrew Bryant, Vasileios Kontogiannis, Diarmuid Coughlan, Catherine Richmond, Claire H Eastaugh, Fiona R Beyer, Fiona Pearson, Dawn Craig, Penny Lovat, Luke Vale, Robert Ellis. Predictive accuracy of risk prediction models for recurrence, metastasis and survival for early-stage cutaneous melanoma: a systematic review. Volume 13, Issue 9. *BMJ Open*: first published as 10.1136/bmjopen-2023-073306 on 28 September 2023.

9. ShanthiSabarimurugan, MadhavMadurantakamRoyam, MadhavMadurantakam, RoyamAnkita, Rama Jayaraj. Systematic Review and Meta-analysis of the Prognostic Significance of miRNAs in Melanoma Patients. September 2018. *Molecular Diagnosis & Therapy* 22(2). Follow journal. DOI: 10.1007/s40291-018-0357-5
10. Igor Stukalin, Vishal Navani, Mehul Gupta, Yibing Ruan, Devon J. Boyne, Dylan E. O'Sullivan, Daniel E. Meyers, Siddhartha Goutam, Michael Sander, Benjamin W. Ewanchuk, Darren R. Brenner, Aleksu Suo, Winson Y. Cheung, Daniel Y. C. Heng, Jose G. Monzon, Tina Cheng. Development and Validation of a Prognostic Risk Model for Patients with Advanced Melanoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *The Oncologist*, 2023, 28, 812–822 <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad073>
11. Xiang-Lin Tan, Amy Le, Emilie Scherrer, Huilin Tang, Nick Kiehl, Jiali Han, Ruixuan Jiang, Scott J. Diede and Irene M. Shui. Systematic literature review and meta-analysis of clinical outcomes and prognostic factors for melanoma brain metastases. *Frontiers in Oncology*. Systematic Review. P. 1-9. PUBLISHED 08 December 2022. DOI 10.3389/fonc.2022.1025664
12. Qiaofen Fu Nan Chena, ChunleiGeb, Ruilei Lib, Zhen Lib, BaozhenZengb, Chunyan Lib, Ying Wangb, YuanboXueb,Xin Songb, Heng Lia, and Gaofeng Li. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a systematicreview and meta-analysis. *ONCOIMMUNOLOGY*2019, VOL. 8, NO. 7, e1593806 (14 pages).
13. Megan Lam, Jie Wei Zhu and Jennifer Beecker. Racial Differences in the Prognosis and Survival of Cutaneous Melanoma From 1990 to 2020 in North America: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* Volume 26, Issue 2, March/April 2022, Pages 181-188
14. LidiaSacchetto, StefanoRosso, HarryComber, ChristineBouchardy, PaoloBroganelli, JaumeGalceran, MonikaHackl, AlexanderKatalinic, MariekeLouwman, Trude E Robsahm, LaufeyTryggvadottir, RosarioTumino, ElizabethVanEycken, Paul M Walsh, VesnaZadnik, RobertoZanetti. Skin melanoma deaths within 1 or 3 years from diagnosis in Europe. *Int J Cancer*. 2021 Jun 15;148(12):2898-2905. doi: 10.1002/ijc.33479. Epub 2021 Feb 1.
15. VeronicaDiCarlo, Charles A Stiller, NoraEisemann, AndreaBordoni, MelissaMatz, Maria P Curado, LaetitiaDaubisse-Marliac, MikhailValkov, Jean-LucBulliard, DavidMorrison, ChrisJohnson, FabioGirardi, RafaelMarcos-Gragera, MarioŠekerija, SiriLarønningen, EuniceSirri, Michel P Coleman, ClaudiaAllemani; CONCORD WorkingGroup. Does the morphology of cutaneous melanoma help to explain the international differences in survival? Results from 1 578 482 adults diagnosed during 2000-2014 in 59 countries (CONCORD-3). *Br J Dermatol*2022 Sep;187(3):364-380.doi: 10.1111/bjd.21274. Epub 2022 Jul 28.
16. A Armstrong, C Powell, R Powell, N Hallam, J Taylor, J Bird, C Sarran, D Oliver. Are we seeing the effects of public awareness campaigns? A 10-year analysis of Breslow thickness at presentation of malignant melanoma in the South West of England. *J PlastReconstrAesthetSurg*2014 Mar;67(3):324-30.doi: 10.1016/j.bjps.2013.12.023. Epub 2013 Dec 31.
17. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D. The impact of surgery on survival of patients with cutaneous melanoma: revisiting the role of primary tumor excision margins. *Ann Surg* 2011 Feb;253(2):238-43.
18. L. KandolfSekulovic, J. Guo, S. Agarwala, A. Hauschild, G. McArthur, G. Cinat, A. Wainstein, C. Caglevic, P. Lorigan, H. Gogas, M. Alvarez, R. Duncombe, C. Lebbe, K. Peris, P. Rutkowski, A. Stratigos, A.-M. Forsea, L. De La Cruz Merino, M. Kukushkina, R. Dummer. Access to innovative medicines for metastatic melanoma worldwide: Melanoma World Society and European Association of Dermato-oncology survey in 34 countries. *European Journal of Cancer*. Volume 104, November 2018, Pages 201-209.
19. Alexander C J van Akkooi, Christian Blank, Alexander M MEggermont. Neoadjuvant immunotherapy emerges as best medical practice, and will be the new standard of care for macroscopic stage III melanoma. *Eur J Cancer*. 2023 Mar;182:38-42.doi: 10.1016/j.ejca.2023.01.004. Epub 2023 Jan 11.
20. Laura E Hudson, Shishir K Maithel, Grant W Carlson, Monica Rizzo, Douglas R Murray, Andrea C Hestley, Keith A Delman. 1 or 2 cm margins of excision for T2 melanomas: do

they impact recurrence or survival? *Ann Surg Oncol*. 2013 Jan;20(1):346-51. doi: 10.1245/s10434-012-2543-8. Epub 2012 Aug 11.

21. Alexander Katalinic I, Nora Eisemann, Annika Waldmann. Skin Cancer Screening in Germany. Documenting Melanoma Incidence and Mortality From 2008 to 2013. *DtschArzteblInt* 2015 Sep 18;112(38):629-34. doi: 10.3238/arztebl.2015.0629.

22. Alexander M MEggermont, Stefan Suci, Alessandro Testori, Mario Santinami, Wim H J Kruit, Jeremy Marsden, Cornelis J A Punt, François Salès, Reinhard Dummer, Caroline Robert, Dirk Schadendorf, Poulam M Patel, Gaetan de Schaetzen, Alan Spatz, Ulrich Keilholz. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3810-8. doi: 10.1200/JCO.2011.41.3799. Epub 2012 Sep 24.

23. YeonJoo Kim, Katherine M. Sheu, Jennifer Tsoi, Gabriel Abril-Rodriguez, Egidio Medina, Catherine S. Grasso, Davis Y. Torrejon, Ameya S. Champhekar, Kevin Litchfield, Charles Swanton, Daniel E. Speiser, Philip O. Scumpia, Alexander Hoffmann, Thomas G. Graeber, Cristina Puig-Saus, and Antoni Ribas. Melanoma dedifferentiation induced by IFN- γ epigenetic remodeling in response to anti-PD-1 therapy. *J Clin Invest*. 2021;131(12):e145859. <https://doi.org/10.1172/JCI145859>.

Внесок авторів. Автори зазначають про рівний внесок у написання роботи

Фінансування. Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

Висновок комісії по біоетиці. Не потрібен

Заява про доступність даних. Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 21.02.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 614.777:628.1.033:616-056

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967673>

Д. В. Валькевич, В. В. Бабієнко, А. В. Мокієнко¹

ХАРАКТЕРИСТИКА ПИТНОГО ВОДОПОСТАЧАННЯ СІЛЬСЬКИХ НАСЕЛЕНИХ ПУНКТИВ

Одеський національний медичний університет
¹Національний університет «Острозька академія»

Authors information

Бабієнко В.В. <https://orcid.org/0000-0002-4597-9908>

Мокієнко А.В. <https://orcid.org/0000-0002-4491-001X>

Summary. Valkevich D. V., Babienko V. V., ¹Mokienko A. V. **CHARACTERISTICS OF DRINKING WATER SUPPLY IN RURAL POPULATIONS** *Odessa National Medical University; ¹Ostroh Academy National University; e-mail mokienkoav56@gmail.com* The analysis of official data and the results of scientific research shows the acuteness of the drinking water quality problem. For the water supply of rural settlements, the situation is even more critical and requires an appropriate assessment. Goal. Characteristics of drinking water supply in rural

settlements. Materials and methods. Bibliometric, analytical. Research results and their discussion. It is shown that the level of water supply in rural settlements in Ukraine is one of the lowest in Europe. A significant part of the population (74%) uses imported water and local sources for drinking purposes - mine and tube wells, individual wells, self-made catchments, and propellant pits. The exploitation of unprotected soil aquifers and the unsatisfactory technical condition of water intake and water-bearing communications create a risk of epidemic danger for the inhabitants of the villages. According to the Ministry of Health, about 30% of drinking water samples taken from non-centralized water supply sources in rural areas did not meet standards for sanitary and chemical indicators and 20% for microbiological ones. For water from public wells in 2021, these figures were 45.6 and 37.3%, respectively. The need for a fundamental change in the strategy and tactics of water supply to the rural population is substantiated: from ascertaining the facts to taking immediate measures to improve water quality.

Key words: drinking water, water quality, rural population.

Реферат. Валькевич Д. В., Бабієнко В. В., Мокієнко А. В. **ХАРАКТЕРИСТИКА ПИТНОГО ВОДОПОСТАЧАННЯ СІЛЬСЬКИХ НАСЕЛЕНИХ ПУНКТІВ.** Аналіз офіційних даних та результатів наукових досліджень свідчить про гостроту проблеми якості питної води. Для водопостачання сільських населених пунктів ситуація ще більш критична та потребує відповідної оцінки. Мета. Характеристика питного водопостачання сільських населених пунктів. Матеріали і методи. Бібліометричні, аналітичні. Результати досліджень та їх обговорення. Показано, що рівень водопостачання сільських населених пунктів в Україні є одним із найнижчих в Європі. Значна частина населення (74 %) для питних потреб використовує привізну воду і місцеві джерела - шахтні і трубні колодязі, індивідуальні свердловини, саморобні каптажі, прируслові копанки. Експлуатація незахищених ґрунтових водоносних горизонтів та незадовільний технічний стан водозабірних і водоносних комунікацій створюють ризик епідемічної небезпеки для мешканців сіл. За даними МОЗ близько 30 % проб питної води, відібраних із джерел нецентралізованого водопостачання в сільській місцевості, не відповідає нормативам за санітарно-хімічними показниками і 20 % - за мікробіологічними. Для води з громадських колодязів у 2021 році ці цифри склали 45,6 да 37,3 % відповідно. Обґрунтовано необхідність докорінної зміни стратегії і тактики водопостачання сільського населення: від констатації фактів до прийняття негайних заходів поліпшення якості води.

Ключові слова: питна вода, якість води, сільське населення.

Вступ

За даними Спільної програми моніторингу водопостачання, санітарії та гігієни ВООЗ-ЮНІСЕФ, у 2020 році 2,0 мільярди людей не мали доступу до безпечних послуг питної води, 3,6 мільярди не мали доступу до безпечних послуг санітарії, 2-3 мільярди не мали доступу до засобів для миття рук з милом і водою вдома [1]. За оцінками, небезпечне WASH щороку спричиняє понад 1 мільйон смертей від інфекційних захворювань, в основному дітей молодше 5 років [2, 3].

На 2011-2020 роки було затверджено Загальнодержавну цільову програму “Питна вода України” [4]. Фінансування даної Програми здійснювалося тільки у 2011, 2012 та 2018 роках. Через недостатній рівень фінансування заходів зазначеної Програми не було досягнуто кардинального покращення технічного та фінансово-економічного стану підприємств питного водопостачання та централізованого водовідведення, а відповідно і якості послуг з централізованого водопостачання та централізованого водовідведення. Програму виконано всього на 13,2 %.

Що ж стосується водопостачання сільських населених пунктів, то тут ситуація ще більш критична та потребує відповідної оцінки.

Мета роботи. Характеристика питного водопостачання сільських населених пунктів

Матеріали і методи. Бібліометричні, аналітичні.

Результати досліджень та їх обговорення

Моніторинговими дослідженнями територіальних центрів контролю та профілактики

хвороб МОЗ України у 2021 році було охоплено 36 893 джерела нецентралізованого водопостачання, на яких проводились дослідження питної води (у 2020 – 38 522, 2019 – 58 780, 2018 – 70 830), з них 29 717 шахтних колодязів (у 2020 – 31 927, 2019 – 47 824, 2018 – 59 821), 4 989 артезіанських свердловин (у 2020 – 4 625, 2019 – 7 183, 2018 – 7 318), 465 каптажів (у 2020 - 438, 2019 - 534, 2018 - 713) [5].

У 2021 році питома вага досліджених проб питної води з джерел нецентралізованого водопостачання, які не відповідали вимогам, становила 33,5% за санітарно-хімічними (на рівні показників у 2020 - 32,6%, 2019 - 30,4%, 2018 - 34,4%, 2017 - 32,6%) та 22,9% за мікробіологічними показниками (на рівні показників у 2020 - 22,6%, 2019 - 24,6%, 2018 - 23,4%, 2017 - 20,4%), у тому числі з шахтних колодязів, які не відповідали санітарним вимогам, становила 35,3% за санітарно-хімічними (на рівні показників у 2020-2017 років - 33,6%, 37,0%, 35,6%, 34,3%) та 30,0% за мікробіологічними показниками (дещо вище рівнів показників у 2020 - 28,1%, 2019 - 30,1%, 2018 - 27,9%, 2017 - 23,8%).

Проводився моніторинг вмісту нітратів у воді нецентралізованих джерел водопостачання, зокрема колодязів та каптажів, вода з яких використовується для споживання дітьми віком до 3-х років щодо попередження виникнення водно-нітратної метгемоглобінемії у дітей, щоквартальний збір та опрацювання інформації. Обстежено у 2021 році 29 717 шахтних колодязів, з них 9 618 громадських і 17 875 індивідуальних, 465 каптажів, з них 309 громадських, 4 989 артезіанських свердловин, 91 бювет (у 2020 році 31 927 шахтних колодязів, з них 9 508 громадських і 19 388 індивідуальних, 438 каптажі, з них 138 громадських, 4 625 артезіанських свердловин, 425 бюветів; у 2019 - відповідно 59 824, з них 16 237 і 29 206, 534, з них 333, 7 183 і 436; 2018 – відповідно 59 824, з них 19 792 і 38 085, 713, з них 298, 7 318 і 384).

За санітарно-хімічними показниками досліджено у 2021 році 10 549 проб питної води з громадських колодязів (у 2020 – 11 630, 2019 – 15 844, 2018 – 21 972), з них не відповідали нормативам - 45,6% (у 2020 - 40,8%, 2019 - 46,5%, 2018 - 46,8%), у тому числі на вміст нітратів – 8 983 (у 2020 – 9 333, 2019 – 14 111, 2018 – 18 402), з них не відповідали нормативам за вмістом нітратів - 36,3% (у 2020 - 37,8%, 2019 - 39,0%, 2018 - 40,2%), за мікробіологічними показниками досліджено 10 682 проби (у 2020 – 12 054, 2019 – 17 235, 2018 – 22 176), з них не відповідає нормативам - 37,3% (у 2020 - 33,4%, 2019 - 38,8%, 2018 - 30,8%).

Кількість досліджених проб питної води з індивідуальних колодязів за санітарно-хімічними показниками – 19 511 проб (у 2020 – 20 892, 2019 – 30 985, 2018 – 40 448), з них не відповідали нормативам - 32,1% (у 2020 - 30,7%, 2019 - 33,3%, 2018 - 31,0%), у тому числі на вміст нітратів – 18 363 (у 2020 – 19 267, 2019 – 28 497, 2018 – 37 856), з них не відповідає нормативам за вмістом нітратів - 26,1% (у 2020 - 24,3%, 2019 - 30,5%, 2018 - 28,7%), за мікробіологічними показниками досліджено 7 224 проби (у 2020 – 10 152, 2019 – 13 792, 2018 – 16 863), з них не відповідало нормативам - 25,4% (у 2020 - 23,7%, 2019 - 30,3%, 2018 - 27,6%).

Кількість досліджених проб питної води з каптажів за санітарно-хімічними показниками – 1 190 проб (у 2020 - 806, 2019 - 941, 2018 - 855), з них не відповідали нормативам - 14,2% (у 2020 - 12,2%, 2019 - 19,4%, 2018 - 13,7%), у тому числі на вміст нітратів - 626 (у 2020 - 562, 2019 - 818, 2018 - 580), з них не відповідає нормативам за вмістом нітратів - 13,4% (у 2020 - 7,7%, 2019 - 12,2%, 2018 - 10,9%), за мікробіологічними показниками досліджено 958 проб (у 2020 - 899, 2019 - 1208, 2018 - 1245), з них не відповідало нормативам 22,5% (у 2020 - 25,9%, 2019 - 27,2%, 2018 - 24,8%); у тому числі з громадських каптажів - за санітарно-хімічними показниками досліджено 972 проби питної води (у 2020 - 645, 2019 - 693, 2018 - 541), з них не відповідали нормативам - 15,9% (у 2020 - 10,5%, 2019 - 20,5%, 2018 - 16,8%), у тому числі на вміст нітратів - 458 (у 2020 - 407, 2019 - 586, 2018 - 430), з них не відповідали нормативам за вмістом нітратів - 17,5% (у 2020 - 8,8%, 2019 - 14,8%, 2018 - 14,4%), за мікробіологічними показниками досліджено 609 проб (у 2020 - 496, 2019 - 705, 2018 - 630), з них не відповідає нормативам - 23,8% (у 2020 - 23,8%, 2019 - 27,2%, 2018 - 22,2%) [5].

Аналіз цих даних свідчить про край тривожну тенденцію погіршення стану водопостачання сільського населення в якісному і кількісному відношенні: з кожному

роком постійно зменшується кількість джерел води та досліджених проб за умови постійних високих рівнів невідповідності нормативним вимогам [6]. Для води з громадських колодязів у 2021 році ці цифри склали 45,6 та 37,3 % за санітарно-хімічними та мікробіологічними показниками відповідно.

Рівень водопостачання сільських населених пунктів в Україні є одним із найнижчих в Європі. Значна частина населення (74 %) для питних потреб використовує привізну воду і місцеві джерела - шахтні і трубні колодязі, індивідуальні свердловини, саморобні каптажі, прирусові копанки. Експлуатація незахищених ґрунтових водоносних горизонтів та незадовільний технічний стан водозабірних і водоносних комунікацій створюють ризик епідемічної небезпеки людей.

За даними МОЗ близько 30 % проб питної води, відібраних із джерел нецентралізованого водопостачання в сільській місцевості, не відповідає нормативам за санітарно-хімічними показниками і 20 % - за мікробіологічними.

Ситуація з водопостачанням у сільській місцевості ускладнена наслідками Чорнобильської катастрофи. Санітарний та екологічний стан джерел водопостачання, особливо в промислово насичених районах і на територіях із розвиненим сільськогосподарським виробництвом, є критичним або наближається до критичного. На сільських водопроводах немає очисних споруд і знезаражувальних установок, не проводиться виробничий лабораторний контроль якості питної води.

У кількісному аспекті ситуація з водозабезпеченням є напруженою в Одеській, Миколаївській, Запорізькій, Херсонській, Луганській областях.

Необхідні докорінні поліпшення стану і забезпечення дотримання режимів зон санітарної охорони та водоохоронних зон джерел питного водопостачання.

Режим господарювання в зонах санітарної охорони джерел питного водопостачання сільських населених пунктів потребує посиленого контролю і поліпшення стану.

Дослідження питної води із децентралізованих джерел (колодязів, каптажів джерел, індивідуальних свердловин) в західноукраїнських областях засвідчили про її забруднення надлишком, переважно нітратів, солей жорсткості, заліза, суми солей, а також мікроорганізмами [7]. Поблизу масивних джерел забруднення питна вода може вмішувати інші хімічні речовини (залишки мінеральних та органічних добрив, пестицидів тощо). За санітарно-хімічними показниками (окрім Тернопільської області) та мікробіологічними (окрім Тернопільської та Івано-Франківської областей) відсоток проб води з відхиленнями від нормативів в цілому в західному регіоні значно менший, ніж в інших регіонах країни. У порівнянні з Україною, де з децентралізованих джерел за санітарно-хімічними показниками кожна 3-4 проба води, а за мікробіологічними – кожна 4-5 проба води не відповідає нормативам, тут кількість нестандартних проб води за хімічними та мікробіологічними показниками становила 4-5 та 5-6 відповідно. Для попередження ризику здоров'ю профілактичним заходом на селі має бути інформування населення про можливу небезпеку ґрунтової питної води та надання пропозицій щодо індивідуальних шляхів поліпшення якості питної води в сільській місцевості.

Забруднення питної води з децентралізованих джерел нітратами, які мають природне та антропогенне походження, у кількостях вищих за ГДК реєструється у багатьох селах західноукраїнських областей. На прикладі Тернопільської області показано, що кратність перевищення ГДК нітратів у воді становить від 1,1 до 7,3 рази. Виконана оцінка ризику розвитку неканцерогенних ефектів за розрахунком коефіцієнту небезпеки (HQ) засвідчила, що при максимальних добових дозах нітратів у питній воді (7 ГДК) він становив $HQ > 6$, що відповідає високому рівню небезпеки (HQ від 5 до 10) та може призвести до ризику розвитку несприятливих ефектів у більшій частині дорослого населення. Для дітей ризик небезпеки за цих умов ще набагато більший. Звідси вирішення проблеми нітратів у питній воді потребує впровадження дієвих заходів по їх мінімізації у воді (централізовані та децентралізовані заходи).

У дисертації [8] на основі санітарно-гігієнічного узагальнення результатів багаторічного моніторингу показників якості питної води, оцінки рівня маркерних нозологічних одиниць, аналізу формування неканцерогенних ризиків серед сільського населення Дніпропетровської області здійснено теоретичне обґрунтування та запропоновані

практичні заходи розв'язання наукової проблеми питного водозабезпечення (з централізованих і децентралізованих систем), досліджено його зміни під впливом природних і соціально-побутових чинників та розроблено комплексну систему профілактичних заходів для збереження здоров'я та покращення якості життя сільських мешканців.

Встановлено, що сучасні системи водозабезпечення сільських населених пунктів характеризуються значним різноманіттям, що пов'язано, в тому числі з неоднаковим ступенем соціально-економічного розвитку різних районів (таксонів) Дніпропетровської області. Показано, що існуючі системи не можуть повністю задовольнити попит сільського населення у якісній питній воді. Так, централізованим питним водопостачанням охоплено лише 39 % сільського населення області, а 10 % сільських мешканців вимушені споживати привізну питну воду. У 52,4% населених пунктів Новомосковського, Софіївського, Широківського, Томаківського, Апостолівського та інших сільських районів подача водопровідної питної води здійснюється за графіком, у низці населених пунктів Верхньодніпровського, Дніпропетровського, Криворізького, Нікопольського районів постійно спостерігаються суттєві перебої у подачі води.

Показано, що питна вода, яка використовується сільським населенням, має незбалансовані показники фізіологічної якості, що знижує її споживчі властивості та обмежує індивідуальне водоспоживання. Для питної води систем централізованого і децентралізованого водопостачання в окремих сільських таксонах області є характерним підвищений вміст показників сольового складу (за сухим залишком) з переважно високою кальцієво-магнієвою жорсткістю, спостерігаються регулярні випадки перевищення оптимального вмісту Ca та Mg у воді систем децентралізованого водопостачання (1,1 – 1,5 ГДК), та солей загальної жорсткості (від 16,93 до 17,91) ммоль/дм³. За вмістом важких металів у питній воді визначено, що техногенне забруднення систем водопостачання на території сільських таксонів (Zn, Cu, Ag, Pb, Cd, Hg) знаходилось в межах ГДК за 2008 – 2014 роки. Виняток становить вміст Fe і Mn, концентрації яких залишалися стабільно високими: Fe (1,05 – 4,5 ГДК) у воді централізованих та (1,95 – 2,15 ГДК) децентралізованих систем водопостачання; Mn від (1,6 – 1,8 ГДК) до (23,2 – 41,4 ГДК) у системах централізованого водопостачання.

Виявлено, що забруднення систем питного водопостачання азотовмісними органічними сполуками на території Дніпропетровської області не має тенденції до збільшення в динаміці за 2008 – 2014 роки. Так, за семирічний період спостережень в усіх сільських таксонах зафіксовано поступове зниження вмісту азоту аміаку, нітритів та нітратів відповідно на: 70,9 %, 58,1 %, 38,2 % (централізоване водопостачання) та 58,3 %, 17,8 %, 24,2 % (децентралізоване водопостачання) ($p < 0,001$). Лише у трьох сільських районах концентрації нітратів у воді окремих свердловин і колодязів сягали межі ГДК: від (24,05 – 48,5 мг/дм³) до (41,89 – 50,2 мг/дм³). Дослідження осередків забруднення підземних вод аміачними сполуками (за азотом) на території області підтверджують, що вони локальні та не чисельні: у трьох сільських районах їх вміст систематично перевищував гігієнічний норматив (1,4 – 2,2 ГДК); у воді централізованих систем водопостачання з підземних джерел виявлено перевищення вмісту азоту аміаку: від (1,1–1,98 ГДК) до (2,6–5,2 ГДК).

Показано, що актуальним альтернативним джерелом доброякісної питної води у сільській місцевості можуть бути місцеві пункти доочищення, оснащені високотехнологічним обладнанням. За результатами лабораторних досліджень (на прикладі двох виробників) доведено, що якість похідної питної води може бути покращена не тільки за органолептичними властивостями, а й за сольовим складом, рівнем азотовмісних сполук та інших речовин. Зокрема, рівень сумарної кількості природних солей (сухого залишку) може бути знижений (від початкового) до 16,0 %, марганцю – до 46,0 %, азоту аміаку – до 54,5 %, нітратів – до 53,3 %; заліза на (67,0 – 99,9) %, міді на (68,0 – 76,0) %, цинку на (55,0 – 86,0) %, сульфатів на (19,5–67,2) %, алюмінію на (20,0 – 69,3) %, хлоридів на (65,0–84,0) %, фтору на (18,4 – 88,5) % ($p < 0,001$). Отримані результати доводять необхідність впровадження практики індивідуального вибору технологічних схем для систем доочищення на основі попереднього аналізу показників якості води з місцевих джерел водопостачання.

Встановлено високий рівень захворюваності на інфекційні та паразитарні хвороби і хвороби сечостатевої системи серед дитячого та дорослого населення сільських таксонів Дніпропетровської області. Частота інфекційних і паразитарних хвороб у сільських таксонах на 10-20% (доросле населення) та на 10-30% перевищує середньорайонний рівень (дитяче населення) ($p < 0,001$). Захворюваність дорослого населення на хвороби сечостатевої системи в цілому та окремі її нозологічні форми на 5-20% та дитячого населення – на 9-20% вища за середньорайонні показники ($p < 0,001$). Рівень розповсюдженості каменів нирок і сечоводів серед дорослого населення носить стабільний характер з тенденцією до підвищення показників у середньому на 5,4 % у окремих сільських таксонах та збільшився з 48,7 до 62,3 випадків на 10 000 населення. Показники наочності свідчать про вищі за середньорайонний рівень розповсюдженості інфекційних і паразитарних хвороб серед дітей віком до 14 років, що мешкають на території 2 таксону (41,3 %), 4 таксону (2,5 %), 5 таксону (17,4 %) ($p < 0,001$).

Доведено, що склад питної води, яка споживається сільським населенням, залишається одним з базових чинників формування громадського здоров'я за умов малої експозиції впливу окремих показників сольового та хімічного складу. Найбільш чутливими до дії цих показників виявилися когорти дитячого населення. За результатами кореляційного аналізу виявлені маркерні нозологічні одиниці: хвороби крові і органів кровотворення; системи органів травлення; шкіри і підшкірної клітковини; системи органів кровообігу; інфекційні і паразитарні хвороби, які мали середньої сили вірогідний зв'язок із показниками жорсткості ($r = 0,31-0,43$, $p < 0,001$), вмістом магнію ($r = 0,35-0,38$, $p < 0,001$), цинку ($r = 0,30-0,31$, $p < 0,001$), хлоридів ($r = 0,32$, $p < 0,001$), кальцію ($r = 0,38$, $p < 0,001$), міді ($r = 0,32$, $p < 0,001$), рН ($r = 0,40$, $p < 0,001$) у воді децентралізованих систем. У воді централізованих систем захворюваність хворобами сечостатевої системи корелювала з вмістом кальцію ($r = 0,38$, $p < 0,001$); цинку ($r = 0,31$, $p < 0,001$); міді ($r = 0,32$, $p < 0,001$); марганцю ($r = 0,38$, $p < 0,001$); рН ($r = 0,40$, $p < 0,001$).

В умовах великої кількості детермінуючих чинників підтверджено ефективність та доцільність застосування прогностичної оцінки, заснованої на сучасній теорії ризиків для здоров'я населення. На прикладі Дніпропетровської області показано, що при спорадичних випадках перевищення у воді гігієнічних нормативів заліза від 2 до 4 ГДК, марганцю від 1,2 до 2,7 ГДК, азоту аміаку від 1,1 до 1,7 ГДК, нітратів від 1,08 до 2 ГДК ризик розвитку неканцерогенних ефектів за показником індексу небезпеки ($HI < 1$) є прийнятним, що свідчить про відсутність шкідливого впливу на здоров'я сільських мешканців.

За даними проведеного соціологічного дослідження (анкетування) визначено, що до теперішнього часу значна кількість (44 %) сільських мешканців не вбачає небезпеки для здоров'я при вживанні питної води з місцевих централізованих і децентралізованих систем водопостачання. На теперішній час 56 % респондентів споживають, або ж готові споживати питну воду з альтернативних джерел – доочищену питну воду (24 %), або після побутових водоочищувачів (32 %). Разом з тим, навіть за готовності користуватись системами додаткового очищення сільські мешканці не обізнані у головних критеріях оцінки ефективності водоочищуючих пристроїв. У анкетах виявлена закономірність, що більшість опитаних сільських мешканців, на відміну від міських, не змогли визначитись із відповідями на запропоновані питання, відмітивши майже всі можливі варіанти.

На підставі результатів проведених досліджень рекомендовано та науково обґрунтовано комплексну систему профілактичних заходів на національному і регіональному рівнях та перелік закладів, координація діяльності яких дозволить в порівняно короткі терміни істотно поліпшити умови водокористування сільського населення та знизити захворюваність мешканців сільських населених пунктів, обумовлену водним фактором.

У дисертаційній роботі [9] встановлено наступне.

Під час вивчення якості питної води із джерел децентралізованого водопостачання (ДДВ) встановлено, що в Рівненській області з 2004 до 2017 роки кількість джерел децентралізованого водопостачання зменшилась на 942 одиниць, зокрема колодязів – із 1347 до 383 або на 72 %. Зменшення переважно відбулося завдяки припиненню експлуатації колодязів громадського користування.

Показник невідповідності питної води із ДДВ за санітарно-хімічними показниками за досліджуваний період збільшився у 2,3 рази – з 14,5 % проб у 2004 р. до 34,1 % проб у 2017 р. Встановлено, що особливо небезпечним є забруднення води нітратами, які можуть спричинити водно-нітратну метгемоглобінемію. Вище середньо-обласного цей показник був у Володимирецькому, Гоцанському, Здолбунівському, Корецькому, Костопільському та Радивилівському районах.

Під час систематизації й аналізу даних проведених досліджень питної води із ДДВ за мікробіологічними показниками по районах Рівненської області встановлено, що середньо-обласний показник невідповідності за вищевказаний період зріс на 5,3 % і становив у 2017 р. 31,1 %. Вище середньо-обласного відсоток невідповідності питної води із джерел децентралізованого водопостачання за мікробіологічними показниками був у Володимирецькому, Гоцанському, Здолбунівському, Костопільському, Острозькому, Сарненському районах і в м. Рівне.

Шляхами вирішення питання забезпечення населення питною водою належної якості за показниками епідемічної та санітарно-хімічної безпеки [10, 11], регламентованими ДСанПіН 2.2.4-171-10 [7], залишаються:

- продовження поетапного покращення санітарно-технічного стану сільських водогонів та розвиток централізованого водопостачання і водовідведення в населених пунктах, де воно відсутнє чи обмежене;

- розробка та затвердження місцевих програм з інвентаризації, утримання та експлуатації джерел децентралізованого водопостачання з визначенням щорічних обсягів робіт щодо їх очищення та дезінфекції з подальшим лабораторним контролем, що передбачено ДСанПіН 2.2.4.171-10, з метою недопущення епідемічних ускладнень з водним фактором передачі;

- створення комунальних або приватних підприємств в селищних, сільських радах та об'єднаних територіальних громадах, де вони відсутні, щодо забезпечення населення централізованим водопостачанням;

- завершення проведення ліквідаційного тампонажу незадіяних та безгосподарських артезіанських свердловин, у містах та районах області, що створює загрозу забруднення водоносних горизонтів;

- здійснення подальшого ремонту, заміни зношених водопровідних та каналізаційних мереж, які перебувають на балансі підприємств різних форм власності, що займаються забезпеченням населення централізованим водопостачанням, забезпечення об'єктів водопостачання технічним та матеріальним ресурсом для проведення планово-попереджувальних ремонтів;

- встановлення станцій вилучення заліза з питної води;

- повне охоплення лабораторним контролем води шахтних колодязів приватного сектору, яка використовується для питних потреб та приготування їжі дітям до 3 років з метою попередження водно-нітратної метгемоглобінемії;

- здійснення заходів щодо охорони відкритих водойм та лабораторного контролю якості води в місцях відпочинку населення;

- дотримання правового режиму зон санітарної охорони джерел водопостачання;

- проведення своєчасних та регулярних робіт з профілактичної дезінфекції та промивки водопровідних мереж, а також резервуарів питної води та водонапірних веж.

Висновок

Вищезазначене свідчить про гостру необхідність докорінної зміни стратегії і тактики водопостачання сільського населення: від констатації фактів до прийняття негайних заходів поліпшення якості води.

Література

1. WHO, UNICEF. Progress on household drinking water, sanitation and hygiene 2000-2020: five years into the SDGs. Geneva: World Health Organization and the United Nations Children's Fund. 2021.

2. Burden of disease from inadequate water, sanitation and hygiene for selected adverse health outcomes: an updated analysis with a focus on low- and middle-income countries.

A. Pruss-Ustun et al. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2019. V. 222. P. 765-777.

3. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. C.J.L. Murray et al. *Lancet*. 2020. V. 396. P. 1223-1249.

4. Закон України "Про Загальнодержавну програму "Питна вода України на 2006 - 2020 роки" № 2455 - IV від 03. 03. 2005. *Урядовий кур'єр*. 13. 04. 2005. № 68.

5. «Національна доповідь про якість питної води та стан питного водопостачання в Україні у 2021 році». 2022. 326 с. Режим доступу: <https://www.minregion.gov.ua/wp-content/uploads/2022/12/nacjonalna-dopovid-pro-yakist-pytnoyi-vody-ta-stan-pytного-vodopostachannya-v-ukrayini-u-2021-rocz.pdf>

6. Про затвердження Державних санітарних норм та правил "Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною" 2.2.4-171-10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12 травня 2010 року N 400. Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 1 липня 2010 р. за N 452/17747. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0452-10#Text>

7. Лотоцька О.В. Гігієнічні проблеми охорони поверхневих і підземних вод від антропогенного забруднення та їх використання в питному водопостачанні в західному регіоні України. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.01 – Гігієна та професійна патологія (22 Охорона здоров'я). Державна установа «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», Київ, 2018.

8. Григоренко Л.В. Еколого-гігієнічна оцінка впливу питної води з централізованих, децентралізованих джерел водопостачання та доочищеної питної води на здоров'я сільського населення Дніпропетровської області. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.01 – гігієна та професійна патологія. ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», Київ, 2019.

9. Гуцук І. В. Наукове обґрунтування концептуальних засад розвитку системи охорони громадського здоров'я України (гігієнічні аспекти). Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.01. – «Гігієна та професійна патологія» Державна установа "Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України", Київ, 2020.

10. Прокопов В.О. Питна вода України: медико-екологічні та санітарно-гігієнічні аспекти. К.: ВСВ «Медицина», 2016. 400 с.

11. Водозабезпечення України підземними водами та здоров'я населення Г.І. Рудько, О.В. Нецьків/ В кн. Медико-гідрогеохімічні чинники геологічного середовища України. За ред. Г.І. Рудька. Київ – Чернівці: Букрек. 2015. С. 169-356.

References

1. WHO, UNICEF. Progress on household drinking water, sanitation and hygiene 2000-2020: five years into the SDGs. Geneva: World Health Organization and the United Nations Children's Fund. 2021.

2. Burden of disease from inadequate water, sanitation and hygiene for selected adverse health outcomes: an updated analysis with a focus on low- and middle-income countries. A. Pruss-Ustun et al. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2019. V. 222. P. 765-777.

3. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. C.J.L. Murray et al. *Lancet*. 2020. V. 396. P. 1223-1249.

4. Law of Ukraine "On the Nationwide Program "Drinking Water of Ukraine for 2006-2020" No. 2455 - IV dated 03.03.2005. Government Courier. 13. 04. 2005. No. 68.

5. "National report on the quality of drinking water and the state of drinking water supply in Ukraine in 2021." 2022. 326 p. Access mode: <https://www.minregion.gov.ua/wp-content/uploads/2022/12/nacjonalna-dopovid-pro-yakist-pytnoyi-vody-ta-stan-pytного-vodopostachannya-v-ukrayini-u-2021-rocz.pdf>

6. On the approval of State sanitary norms and rules "Hygienic requirements for drinking water intended for human consumption" 2.2.4-171–10. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated May 12, 2010 No. 400. Registered in the Ministry of Justice of Ukraine on July 1, 2010 under No. 452/17747. Access mode: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0452-10#Text>

7. Lototska O.V. Hygienic problems of surface and underground water protection from anthropogenic pollution and their use in drinking water supply in the western region of Ukraine. Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.02.01 - Hygiene and occupational pathology (22 Health care). State institution "Institute of Public Health named after OHM. Marzeeva, National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, 2018.

8. Hryhorenko L.V. Ecological and hygienic assessment of the impact of drinking water from centralized and decentralized sources of water supply and purified drinking water on the health of the rural population of Dnipropetrovsk region. Dissertation for obtaining the scientific degree of doctor of medical sciences on the specialty 14.02.01 - hygiene and occupational pathology. State University "Institute of Public Health named after OHM. Marzeeva, National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, 2019.

9. Hushchuk I. V. Scientific substantiation of the conceptual foundations of the development of the public health system of Ukraine (hygienic aspects). Dissertation for obtaining the scientific degree of doctor of medical sciences by specialty 02.14.01. - "Hygiene and occupational pathology" State institution "Institute of Public Health named after O. M. Marzeeva National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, 2020.

10. Prokopov V.O. Drinking water of Ukraine: medical-ecological and sanitary-hygienic aspects. K.: VSV "Medicine", 2016. 400 p.

11. Water supply of Ukraine with groundwater and public health. G.I. Rudko, O.V. Netskiy/ In the book Medical-hydrogeochemical factors of the geological environment of Ukraine. Under the editorship G.I. Rudka Kyiv - Chernivtsi: Bukrek. 2015. P. 169-356.

Внесок авторів. Автори зазначають про рівний внесок у написання роботи

Фінансування. Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

Висновок комісії по біоетиці. Не потрібен

Заява про доступність даних. Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 03.02.2024 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування



**ПАСІЧНИК ВАЛЕРІЙ ЯКОВИЧ
ДО 80-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ**

В цьому році виконується 80 років з дня народження В. Я. Пасечника, якій більшу частину свого життя віддав хороні здоров'я моряків.

Пасічник Валерій Якович народився 16 лютого 1944 року на Вінничині в місті Козятин. В 1961 році закінчив середню школу і поступив в Одеське медичне училище республіканського значення N 3. Після закінчення був відібраний керівництвом Водздраввідділу для роботи на морських судах ЧМП. Але через 2 місяці був призваний на військову службу в Червонознаменний Балтійський флот, де прослужив 4 роки фельдшером військово-морського госпітала м. Свіноустьє (Польща). За цей період була відкрита віза і після демобілізації при поверненні в м. Одесу був прийнятий на роботу на морських судах ЧМП («Україна», «Абхазія», «Шота Руставелі»). Через 2 роки роботи фельдшером поступив в Одеський медичний інститут ім. М. І. Пирогова. Після закінчення інституту відпрацював 3 роки в Великомихайлівській центральній районній лікарні лікарем отоларингологом, займав посаду заступника головного лікаря ЦРБ по сітці. Повернувшись в Одесу був знову прийнятий на роботу в ЧМП на посаду судового лікаря.

Працював на таких судах, як «Абхазія», «Шота Руставелі», «Іван Франко», «Казахстан», «Кнут Есперсен», «Ізвестія», «Капітан Фоменко», «Бремен Сенатор», «Максим Горький».



Повернувшись до берегової роботи зареєстрував медичний центр «Вівамед» для проведення медичного огляду моряків, який очолював на протязі 15 років.

В даний період працює в лікувально-оздоровчому комплексі «Біла Акація» (м. Одеса) зав. відділом міжрейсової

реабілітації і профвідбору моряків.

Має вищу атестаційну категорію по оторіноларингології та по організації охорони здоров'я.

Віце-президент Всеукраїнської Асоціації Морської медицини, член Міжнародного морського інституту Великобританії (українська філія).

Редакційна колегія журналу "Вісник морської медицини" щиро втають Валеія Яковича з ювелеє, бажають йому міцного здоров'я , благополуччя, творчого натхнення та реалізації найсмівіших ідей.



СЛАВНИЙ ЮВІЛЕЙ ПРОФЕСОРА СТОЯНОВА ОЛЕКСАНДРА МИКОЛАЙОВИЧА

Життя я вимірюю кількістю друзів...

У січні 2024 року чудовий ювілей відзначив Олександр Миколайович професор Стоянов! У своєму скромному віці але сповнений творчих сил, людських ідей і готовий підкорювати нові професійно-творчі висоти!

Про епіграф. Їх [друзів] апіорі не повинно бути багато, але Господь мене трохи в цьому плані задовольнив. І сьогодні чудова нагода висловити все найщиріше і, звичайно ж, об'єктивно конкретне на адресу одного зі своїх друзів!

Пам'ять, звичайно ж, намагається прислужливо згадати чіткий час знайомства з Олександром Миколайовичем, щоб хоч якось пом'якшити первинні симптоми маразматичного старечого недоумства нез'ясованого генезу. Найімовірніше, саме 2008 рік і став відправною точкою нашого знайомства, оскільки раніше я хаотично намагався бути корисним кафедрі, країні, деяким людям у своєму оточенні та навіть три роки корисно відпрацював у нейрофізіологічній лабораторії Італії. Зате наші 16 років, та з коефіцієнтом χ^3 , за складність спільної роботи, відповідальність за те, що намітили і виконали, зрештою, і скритність + непомітність виконаного, коштують вкрай дорого і дозволили один одному розкрити в собі свої найкращі якості, не применшуючи переваги кожного!

Зберігаючи критичне ставлення до себе та до оточуючих, а також можливість аналізу вхідної інформації, дозволю собі констатувати наявність у мого Дорогого Друга виняткову рідкісну якість системного професійного мислення, чіткий аналіз та контроль того, що відбувається «по периметру» його сьогоднішньої зони відповідальності, яка, слід зазначити, має постійну тенденцію до розширення! Олександр Миколайович сповнений ідей у будь-який час доби, його вища медична та багато інших супутніх варіантів освіти дозволяють йому виокремлювати найважливішу та критичну точку зору та/або слабку ланку в перспективному науковому проєкті та миттєво розробити перспективний план щодо усунення недоліків, реалізації своєї ідеї та подальшої дивергенції. своєї наукової думки після досягнення певної проміжної мети.

Його високу нервову діяльність, дозволю собі помітити, характеризують надзвичайно мала інертність, мінімальний латентний період прийняття рішень та висока рухливість, істотно, разом із адекватною реактивністю. Максимальний потік аферентної інформації, який можуть дозволити собі проаналізувати його нервові центри, не піддається оцифровці,

чому я неодноразово був свідком. Вихідна від нього еферентна імпульсація вражає частотою та амплітудою, а, якщо по-людськи, то дуже тішить високою продуктивністю, щирістю, людяністю та обов'язковими високонауковими перспективами подальшої роботи!

Дозволю собі відзначити рідкісний набір професійних здобутків Олександра Миколайовича! Професор Стоянов – переможець Всеукраїнського конкурсу «Винахід – 2005». Професор О.М. Стоянов нагороджений Срібною Медаллю та дипломом II ступеня ВДНГ України, Дипломом «Європейської якості» Європейської науково-промислової Палати, 2001 р. та 2002 р. – Дипломами Міжнародної Виставки-Форуму «Світ високих технологій Ні Теш». Наш видатний ювіляр – триразовий лауреат конкурсу ім. академіка М.Б. Маньковського, яке проводить Товариство неврологів, психіатрів та наркологів України (2003, 2004, 2006 р.р.). Указом Президента України у 2022 році йому було надано почесне звання «Заслужений винахідник України».

Олександр Миколайович – учень видатного вченого-невролога, нашого Вчителя – професора Юрія Львовича Курако, з яким йому пощастило оформити заявки та отримати авторські свідоцтва на 45 винаходів. Він розробив та безпосередньо впровадив у медичну практику понад 155 рацпропозицій, які внесено до Реєстру Нововведень МОЗ України (у тому числі 15 нововведень), каталог освітніх інновацій у ВНЗ МОН України, каталог інновацій Південного регіону НАН України та висвітлено у 14 інформаційних листах МОЗ. Професор О.М. Стоянов – автор понад 500 наукових праць, з яких 22 навчальні посібники та 6 монографій.

Професор Олександр Миколайович Стоянов – друг у другому поколінні та частий гість на кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології нашого Університету. Багато наукових і пізнавальних заходів, які ми проводили раніше в очному режимі проходили з його безпосереднім участю, де він щедро ділився своїм багаторічним клінічним досвідом із зацікавленими студентами.

У такий знаменний день бажаю своєму другові, нашому колезі і, безумовно, вже Вчителю не одного покоління лікарів-неврологів здоров'я, благополуччя, можливості лікувати людей та творити у мирній обстановці, нових професійних та творчих успіхів!

Бажаю дорогому Ювіляру нових успіхів на науковій ниві, творчих здобутків, натхнення та світлого мирного майбутнього!

З повагою,

Завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету, Заслужений діяч науки та техніки, професор

Руслан Вастьянов

Silja Bühler¹, Philip Busch, Philip Wittkamp, Katharina Alpers, Achim Dörre, Anita Plenge-Bönig, Janine Fornaçon, Christian Schäfers, Anne Reichstein, Birgit Grassl, Elisabeth Hewelt, Martin Dirksen-Fischer, Scarlett Kleine-Kampmann. **A SARS-COV-2 OMICRON OUTBREAK AMONG CREW MEMBERS ON A CRUISE SHIP IN GERMANY IN EARLY 2022. ABSTRACT Background:** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) outbreaks on cruise ships have rarely been investigated. In early 2022, we were informed about a SARS-CoV-2 outbreak on a cruise ship calling Port of Hamburg after 10 infections among crew members were detected. We conducted an outbreak investigation in collaboration between ship owners, the ship physician and Hamburg's Institute for Hygiene and Environment, to identify risk factors and to achieve containment. **The aim** was to identify risk factors for SARS-CoV-2 infection and SARS-CoV-2 variants in a cohort of 165 crew members. **Materials and methods:** For this purpose, we collected data on age, sex, nationality, boarding-time, cabin use (single/shared), work place, and vaccination status of the study participants. Cases were defined as individuals who tested SARS-CoV-2 positive at least once in daily screenings during the outbreak period (10 days) by polymerase chain reaction or antigen test. We investigated risk factors for infection by descriptive, univariable and multivariable analysis. We performed whole genome sequencing to identify SARS-CoV-2 variants. **Results:** We verified 103 SARS-CoV-2 positive cases (attack rate [AR] 62.4%); 39/41 sequenced samples were BA.2.3 Omicron subtype, one BA.1 and one BA.1.1. Among boosted crew members, AR was 38% vs. 65% among those vaccinated once or twice. Among those who stayed < 30 days on board, AR was 31% vs. 72% among those staying on board longer. Among Europeans, the AR was 53% vs. 71% in non-European. Adjusting for age and sex, cases were more likely to have received no booster vaccine (odds ratio [OR]: 2.66, 95% confidence interval [CI]: 0.99–7.13), to have spent more time on board (≥ 30 days, OR: 6.36, 95% CI: 2.81–14.40 vs. < 30 days) and to have a non-European nationality (OR: 2.14, 95% CI: 1.08–4.27). The outbreak stopped shortly after offboard isolation of cases. **Conclusions:** This investigation confirms the importance of a booster vaccine against COVID-19. Longer stays onboard could facilitate social mixing. Further studies could investigate the impact of social, cultural/behavioural patterns and public health access on the infection risk. Physical distancing together with screening and isolation can contain SARS-CoV-2 outbreaks on cruise ships. (*Int Marit Health* 2023; 74, 4: 235–242)

Key words: crew, cruise ship, Omicron, outbreak, SARS-CoV-2

Margarita S. Huerte, Christian Lubaton, Michael Tongson, Monique Mendoza, Raniv Rojo, Eric David B. Ornos. **TRENDS IN THE MEDICAL REPATRIATION OF FILIPINO SEAFARERS: A TEN-YEAR STUDY OF A PHILIPPINE MARITIME SHIPPING COMPANY (OSM MARITIME). ABSTRACT Background:** Seafarers, confronted with unique health challenges, occasionally necessitate medical repatriation. This study examines the trends in medical repatriation cases among Filipino seafarers employed by OSM Maritime shipping company over a 10-year period from 2013 to 2022. **Materials and methods:** Medical records of OSM Maritime seafarers were reviewed, obtaining causes for and dates of medical repatriation. International Classification of Diseases (ICD-11) was utilised to classify repatriation cases. Proportion of repatriation cases were calculated and their annual trends were analysed. **Results:** Our findings reveal that the majority of repatriation cases are attributed to injury/trauma (19.91%), musculoskeletal (18.40%), gastrointestinal (16.56%), cardiovascular (8.77%), infectious (6.82%), and genitourinary conditions (5.30%). Significantly, the study identifies a declining trend in the proportion of cardiovascular, gastrointestinal, and genitourinary conditions in annual repatriation cases, particularly in ischaemic heart conditions, cholelithiasis, cholecystitis, and urinary calculus. **Conclusions:** These results emphasize the critical need for multisectoral collaboration to enhance seafarers' health and well-being. Prioritizing comprehensive care programmes, ensuring safe working conditions, and exploring holistic healthcare initiatives are essential steps to enhance seafarers' occupational health. (*Int Marit Health* 2023; 74, 4: 243–252)

Key words: medical repatriation rates, Filipino seafarers, maritime industry, holistic care programme, occupational health

Krzysztof Korzeniewski, Natalia Kulawiak, Marta Grubman-Nowak.

CHARACTERISTICS OF POLISH TRAVELLERS: SIX-MONTH EXPERIENCE FROM THE UNIVERSITY CENTRE OF MARITIME AND TROPICAL MEDICINE IN GDYNIA. ABSTRACT

Background: The number of international travels has grown substantially over the last decade, both globally and in Poland. Thousands of Poles travel to tropical or subtropical countries in Asia, Africa or South America each year. The aim of this paper was to discuss the characteristics of Polish travellers seeking pre-travel consultation at the largest diagnostic and treatment travel medicine clinic in Poland. **Materials and methods:** This retrospective study was based on the analysis of medical records of 1291 patients seeking pre-travel advice at the University Centre of Maritime and Tropical Medicine in Gdynia, Poland, between 1 July and 31 December 2022. The study comprised the analysis of the following patient variables: age, sex, travel details (purpose and length of travel, continents and countries to be visited, activities planned). The study also aimed to evaluate the range of prevention measures which were recommended/administered (preventive vaccinations, chemoprophylaxis). In addition, it assessed the health status of the patients presenting at the travel medicine clinic. **Results:** Patients who sought pre-travel advice were mostly people aged 18–35 years old (50.1%), travelling for tourism (72.2%), for a maximum period of 4 weeks (85.0%), travelling in December (24.3%) or in November (22.2%). Most of the Polish travellers consulted at the clinic travelled to Asia (56.2%), mainly to Thailand (27.3%), Vietnam (10.8%) or India (8.7%). Most travellers were planning a beach holiday (56.4%). As regards extreme activities, scuba diving was the most popular among the patients involved in the study (22.5%). The most frequently administered immunoprophylaxis were vaccines against typhoid fever (76.3%) and hepatitis A (56.2%). Other commonly recommended/prescribed prevention measures included: probiotics (75.9%), repellents (73.6%), antimalarial drugs (60.9%), and anti-diarrheal antibiotics (51.9%). The analysis of patient interviews demonstrated that 42.4% of Polish travellers consulted at the clinic complained of no medical problems while 36.0% were taking chronic medications, mainly for allergies (17.1%) or thyroid disorders (12.2%). **Conclusions:** A growing number of people from Poland travel to destinations where the risk of infectious disease exposure or transmission is high. Providing a patient with appropriate advice during a pre-travel consultation will help protect the traveller against travel-associated risks at their intended destinations. (*Int Marit Health* 2023; 74, 4: 253–258)

Key words: Polish travellers, international travel, risk assessment, prophylaxis

Nam Bao Nguyen, Ha Hai Nguyen Thi, Hong Le Thi, Son Truong Nguyen, Tam Van Nguyen. Vietnam National Institute of Maritime Medicine (VINIMAM), Haiphong, Vietnam

RESULTS OF ACUTE CEREBRAL INFARCTION TREATMENT WITH HYPERBARIC OXYGEN THERAPY, 2020–2022. ABSTRACT

Background: Cerebral stroke is the third leading cause of death after cardiovascular disease, cancer and the leading cause of disability for patients. Hyperbaric oxygen is a non-drug treatment that has the potential to improve brain function for patients with ischaemic stroke. The objective of this study was to evaluate the results of treatment of acute cerebral infarction with hyperbaric oxygen therapy (HBOT). **Materials and methods:** This was a case-control study. One hundred ninety-five patients diagnosed with cerebral infarction, with signs of onset within 24 hours, were treated at the Centre for Underwater Medicine and Hyperbaric Oxygen of Vietnam National Institute of Maritime Medicine during the period from January 2020 to December 2022. Study group included 100 patients with acute cerebral infarction treated with a combination of HBOT and medication and reference group included 95 patients treated by medication only (antiplatelets drugs, statins, control of associated risks factors) **Results:** After 7 days of treatment with hyperbaric oxygen (HBO), symptoms such as headache, dizziness, nausea, sensory disturbances, and Glasgow score of the study group improved better than that of the reference group ($p < 0.01$). Movement recovery in the study group was better than the reference group: the percentage of patients with mild and moderate paralysis in the study group increased higher than that of the reference group (86.0% and 68.4%), the degree of complete

paralysis of the study group decreased more than that of the reference group (14.0% and 31.6%). The degree of independence in daily activities in the study group was better than the reference group. In the study group, the percentage of patients with complete independence in daily life increased from 27.0% to 84.0%. In the reference group, the rate of patients who were independent in their daily activities increased from 37.9% to 51.6%. The average number of treatment days of the study group was 10.32 ± 2.41 days and in the reference group 14.51 ± 3.24 days. Conclusions: Hyperbaric oxygen therapy is a non-drug treatment with many good effects in the treatment of cerebral infarction, especially acute cerebral infarction. HBOT reduces and improves functional symptoms, improves mobility, and reduces treatment time for patients. (*Int Marit Health* 2023; 74, 4: 265–271)

Key words: acute cerebral infarction, hyperbaric oxygen therapy (HBOT), VINIMAM regimen

Krzysztof Korzeniewski , Mariia Shkilna, Wanesa Richert, Stepan Zaporozhan, Mariana Huk, Oksana Shevchuk, Mykhailo Korda. **INTESTINAL PARASITE INFECTIONS AMONG INTERNAL WAR REFUGEES AND INHABITANTS OF THE TERNOPIL REGION, WESTERN UKRAINE ABSTRACT** (*Int Marit Health* 2023; 74, 4: 272–277)

Key words: intestinal parasites, internal war refugees, antimicrobial drugs, Ukraine

Letters to Editor

“COVID-19 on board a cruise ship: medical management” — correspondence Amnuay Kleebayoon, Viroj Wiwanitkit, Joseph Ayo Babalola

Responses to the correspondence on “COVID-19 on board a cruise ship: medical management” Laurent Beust, David Lucas, Richard Pougnet , Brice Loddé

MAGAZINE

Table of contents

Editorial

Klaus Seidenstücker..... 281

News Seafarers’ Charity — new film issued

Nebojša Nikolić 281

Particulars New

Secretary General at IMO

Klaus Seidenstücker..... 282

New Medical Director at the German Maritime Medical Service

Klaus Seidenstücker..... 282

President of the German Seafarer Mission re-elected

Klaus Seidenstücker..... 282

Reports

Towards harmonisation of data collection: a methodology for TMAS collaboration — project report

Luca Tomasi.....283

Авторський показник до журналу «Вісник морської медицини» за 2023 рік

- Авраменко А. О.- 1 (92); 2 (67); 4 (56; 74)
 Алексеева О.С. – 1(100)
 Андреева Т.О. – 2(20)
 Анчев А. С. – 1 (46); 4(11)
 Аркатов А.В. – 3(148)
 Асеева Ю. О. – 4(146)
 Бабієнко В. В.- 1 (142; 190); 2 (27; 99); 3 (165; 257); 4 (42; 132)
 Бабич М.С. – 2(13)
 Бадюк Н. С. – 2(170); 4(126)
 Бажора Ю. – 4 (85)
 Балецький В. С.- 4 (80)
 Баликов В.В. – 3(11)
 Бачинська О.В. – 3(264)
 Белобров Є.П. – 1 (25); 2(34)
 Бендяк О. В. 3(70)
 Бербек В.Л. – 2(135)
 Беседа Я. В -4 (3)
 Біляков А. М. – 3(31)
 Бічевська Р. Г. – 2(61); 4(61)
 Бикова Н. А. – 4(61)
 Бойко М.А. – 2(105)
 Болотникова Т. Г. – 4 (56; 74)
 Большой Д.В. – 2 (34); 3(170)
 Бомбушкар І.С. – 3(78)
 Бондар В. М. - 4 (67)
 Брикульська М.В. -1 (58)
 Вадзюк С.Н. – 3(113)
 Валькевич Д. В. – 2(99); 3(165)
 Ватан М.М. -1(142)
 Вастьянов Р.С. – 1 (25; 162); 2(13; 20)
 Волощук Д.А. – 2(135)
 Вороненко В.В. – 3(11)
 Врублевська С.В. – 1(86)
 Габорец О.А. – 1(46)
 Гайдучок І.Г. – 3(175)
 Галій-Луцька В. В. - 4 (94)
 Ганган Ю. С. – 4(146)
 Гаркавенко К.В. – 1(100)
 Герасименко О.А. 3(264)
 Герасименко Т. В.- 3(264)
 Гичка С. Г. – 2 (61); 3(31)
 Глухих О.П. – 1(16); 2(3)
 Гоженко А. І. – 3(78; 170); 4 (15; 126)
 Гоженко О. А. – 1 (177; 184); 2(124; 170; 175; 189); 4 (126)
 Гойдик В.С. – 2(34)
 Головатюк - Юзефпольська І. Л. – 3(24)
 Головина О.В. -3(94)
 Головка С. В. – 4(141; 165)
 Голубятников М. І. – 1 (25); 3(264)
 Гончаренко О. В. – 3(134)
 Горошков О.В. – 1 (190); 2(13)
 Григор'єв Є. О. -1 (70)
 Грицай В. С. – 4(141)
 Грицик В.П. – 1(86)
 Громадченко А.О. – 2(135)
 Грузевський О.А. – 2(182)
 Гудзь В. - 4(85)
 Гудима А.А. – 3(228)
 Гуменюк А. В. 4 (15)
 Гуменюк Р. В. - 4 (15)
 Гур'єв С. О. – 1 (81); 3(51)
 Гусейнова Л. – 4(85)
 Гуцулюк В.Г. -1 (177)
 Дерменжи О.В. – 1(92)
 Дехтярь Ю.Н. – 2(170)
 Дживак Т.В. – 3(113)
 Дінь Тхі Суан Ні - 4 (27)
 Демидчик Р. Я.- 3(107); 4 (50)
 Добровольська О.О. – 1(76)
 Дефорж Г.В. – 1(46)
 Дехтярь Ю.М. – 1 (3); 2(182)
 Димо В. М. – 4(56)
 Добровольська О. О. – 2(46)
 Драга Т.М. -1 (86)
 Дубінець Т. І -4(56)
 Дехтярь Ю. М.- 3 (11); 4(126)
 Євсеева О.А. – 3 (99)
 Єрмоленко Т.О. – 2(46)
 Єфременкова Л.Н. – 1 (86)
 Заградська О.Л. – 3(134)
 Заін А. І. – 2(170)
 Замріборщ М.С. – 2(34)
 Заяць Л. М. – 2(135)
 Іванова Я. І. – 3(134; 156)
 Івченко Н.А. -3(134)
 Ігнат'єв О. М. – 1 (25; 76); 2(46); 4 (35)
 Ільїна - Стогнієнко В. Ю.- 2(27); 4(42)
 Калашніков В. Й. – 2(20)
 Качурова І.М. – 1 (86)
 Кашенко О.А. – 2(135); 3(156)
 Квасницька О. В. – 2 (27; 189); 4(42)
 Кірічек О. В. – 3(134)
 Кириченко А, Г. – 2(195)
 Клименко Я. М. – 4(165)
 Ковалевська Л.А. -1 (86)
 Ковтун Г. І. - 4 (21)
 Козуб Т. О. - 4(152)
 Колов Г. Б. – 2(77)

Комлевої О.М. – 1(190)
 Кроленко Р.М. – 1(92)
 Комісаренко І. М. – 1(136)
 Костромін П. С. -1 (76)
 Котюжинська С. Г. – 4 (35)
 Кравченко Л.С. – 2(110); 3(156)
 Купрій В. О. – 2(110)
 Куртова М.М. – 2(182)
 Курило В.О. – 1(113)
 Лазуренко В. В. – 2(84)
 Лапшин Д. Є. - 4 (3)
 Лісовий В.М. – 3(148)
 Лебедюк М.М. -1 (25)
 Легеза К. – 2(195)
 Лоскутова І. В. – 4(61)
 Ляшенко С.Л. – 2(135)
 Магденко Г. К. – 4 (56; 74)
 Майданюк В. П. - 1 (3); 3(11); 4 (3)
 Макарова Г.В. – 1(92)
 Макоїд В.С. -1(131)
 Максименко В.В. -3(134)
 Максютів О. О. – 1(16); 2(3)
 Малімоненко М.О. – 2(110)
 Маньковський Г.Б. – 2(105)
 Марічерда В. Г. – 4(61)
 Мацегора Н. А. – 4 (35)
 Мащенко С.С. – 2(20)
 Михайличенко Б. В. – 2(61) ; 3(31)
 Мікрюкова Н.Г. – 1(46)
 Міщенко В. В.- 3(24)
 Міщенко В.П.- 3(24)
 Мерліч С.В. – 1(3)
 Мозгова В. – 4(85)
 Мокієнко А. В. – 1 (190); 2(27; 99); 3 (165; 257); 4(42;:32)
 Мороз О. – 2(195)
 Москаленко Т. Я. – 4(61)
 Насібуллін Б. А. – 2(170); 4(126)
 Нікітін О. Д. – 1 (125; 136); 4(141)
 Нікітюк П.В. – 1(76)
 Нікогосян Л. Р. – 1(3)
 Носенко О. М. – 2(89); 3 (107); 4 (27, 50)
 Огоренко В.В. – 1(197)
 Олексій П.В. – 1 (157); 2 (146); 3(175)
 Опаріна Т.П. – 2(46)
 Оперчук Н.І. – 1(46)
 Павленко К.В. – 2(170)
 Павленко с.В. – 2(170)
 Павліш І. В. – 2(117)
 Панасенко Н. – 4(169)
 Панасовський М.Л. – 3(148)
 Панюта – 1 (25; 76); 2(46)
 Панченко О. Є. – 4 (3)
 Печиборщ В. П.- 1(3); 3 (11); 4 (3)
 Печиборщ О. В. – 1 (3); 3(11); 4(3)
 Петренко Р.В. – 2(117)
 Пискливець Т.І. – 3(180)
 Пихтєєва О.Г. – 2 (34); 3(170)
 Плетенецька А. О. – 1 (38); 2(56)
 Плехов В.А. – 1(113)
 Погорєцька Я. О. – 4(90)
 Подольська Л.В. – 2(50)
 Покітко О. В.- 4 (15)
 Присяжна С.І. -1 (46)
 Прутіян Т. Л. – 1 (76); 2(46)
 Рангаєва Г.О. -2 (34)
 Регада М. С. – 1(157); 2(146); 3 (175); 4(94)
 Резніков Г. Д. – 1 (125); 4(141)
 Рожко П.Д. -3(11)
 Рожнова А. М. -2 (13; 27); 4(42)
 Русалкіна Л.Г. -1 (70)
 Руських О.О. -1 (16); 2 (3); 3(70)
 Савицький І. В. - 1 (171; 177); 2(164); 3(216); 4 (116)
 Самчук П. О. – 4(165)
 Сафонов Р.А. – 2(84); 3(245)
 Семененко О.М. – 2(105)
 Семчишин Ю. Р. – 3(148)
 Сервецький С.К. – 3(264)
 Сеславська Є.Л. – 1(197)
 Сірман В. М. – 3 (170); 4(126)
 Сивий С.М. – 1(86)
 Скобенко Є. О. – 1 (81); 2 (110); 3(51)
 Слободян Ж. Г. – 1 (171); 2(164)
 Слободянюк Є. М. – 4 (141)
 Смоляков С.М. -1 (92)
 Совірда О.С. – 3(264)
 Сольвар З. Л.- 4(90)
 Сон – 2(20)
 Степанов Г.Ф. – 1(150)
 Сторчак Г. В. -3(94); 4(152)
 Стоянов О. М. – 2(20; 135)
 Страховецька Ю.В. – 3(94)
 Страховецький В. С. -3(94); 4(152)
 Талалаєв К. О. – 1(3; 25); 2(135)
 Танасієнко П. В. -1 81); 2 (77); 3(51)
 Тещук В. Й. – 1 (16); 2 (3); 3(70)
 Тещук Н. В. -1 (16); 2 (3); 3 (70)
 Тірон О. І. – 1 (162); 2(150); 3 (196); 4(107)
 Тодуров І. М. – 3(11)
 Трач Н.І. – 3(228)
 Уварова О. Б. – 2(170)
 Унгурян Л.М. – 3(156)
 Усиченко К. – 1 (107); 4(85)
 Федоренко Т.В. – 3(264)
 Ханча Ф.О. – 2 (89); 3(120)
 Ханюкова І. – 2(195)
 Чеботарьова С. О. – 3(156)
 Черненко О.В. – 2(175)
 Чернишова К. С. – 4 (67)

Чулак Л. Д. – 3(190)
Чулак О.Л. – 1(184)
Чулак Ю. Л. – 1 (184); 3(190)
Шанигін А В. -2 927); 4 (42)
Шафран Л. М. -3 (170)
Шеверя С. М. – 4(80)
Шевчук Г.Ю. – 2(182)
Шевчук О. М. -1 (58)
Шеметов о.В. – 2(117)
Шнайдер С. А. –2 (124); 3 (216); 4(116)
Шпота О. Є – 4 (35)
Шулик М. Б. 4 (11)
Шульгай А.Г. -3(180)
Шустерман Т.Й. – 1(197)
Щедров А. О. – 3(94); 4(152)
Юр'єва Л.М. – 2(50)
Якименко О. О. – 4 (67)
Якимець В. В. – 1 (3); 4 (3)
Якимець В. М. – 1 (3); 4 (3)
Avramenko A. A. – 3(65)
Babienko V. V. - 3(37)
Dermenzhi E. V. - 3(65)
Golubiatnikov N.I. – 3(236)
Ignatiev A.M. – 3(236)
Khubetova I.V. – 3(142)
Korolenko R. N. - 3(65)
Knasnytska O. B. -3 (37)
Lisovoy V.M. – 3(85)
Makarova G.V. - 3(65)
Panyuta O.I. – 3(236)
Pletenetska A.B. – 3(129)
Semchyshyn R.Y. – 3(85)
Smolyakov S. N. – 3(65)
Talalayev K.O. - 3(236)
Usychenko K.M. - 3(60)
Vastyanov R.S. – 3(236)
Vatan M.M. - 3 (37)
Zvyagina L.A. -3(142)

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ
«ВІСНИК МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ»**

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам:

1. Стаття надсилається до редакції в одному примірнику, що підписаний усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу. Відомості про авторів додаються на окремому аркуші.

2. Основні рубрики (розділи) журналу: „Організація медико-профілактичної служби”, „Гігієна, санітарія та професійні хвороби”, „Клінічна практика та профілактична медицина”, „Медичні та екологічні проблеми приморських регіонів”, „Нові медичні технології”, „Експериментально-теоретичні питання біології та медицини”, «Історія медицини», „Лекції”, „Огляди літератури”, „Інформація, хроніка, ювілеї.” Мова журналу - українська, російська, англійська.

3. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (-ів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) ORCID (спів-) авторів;
- е) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- ж) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- з) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- й) формулювання цілей статті або постановка завдання (обов'язково!);
- к) виклад основного матеріалу дослідження з повним аналізом отриманих наукових результатів;
- л) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- м) література;
- н) три резюме-російською, українською та англійською мовами обсягом до 800 друкованих знаків за такою схемою: ініціали та прізвище автора (-ів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 сторінок, оглядів-10-12 сторінок. Загальний обсяг не містить перелік літератури, резюме, ключові слова, відомості про авторів. У відомостях про авторів обов'язково навести е-пошту.

6. Текст друкується на стандартному машинописному аркуші, ширина полів лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого-1 см. Статті треба друкувати на комп'ютері, шрифт Times New Roman, кегль -14, півтора інтервалу. До матеріалів слід додати диск/дискету.

7. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках-більш ранні публікації. Як правило, оригінальні роботи містять не більше 10 джерел, огляди – не більше 25. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з порядком згадки. На кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

8. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

ЗМІСТ

CONTENT

**НОВИНИ МІЖНАРОДНОЇ АСОЦІАЦІЇ
МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ (ІМНА)**

IMHA's NEWS

**ПРО ПІДСУМКИ РОБОТИ XVI
МІЖНАРОДНОГО СИМПОЗИУМУ З
МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ3**

**16 INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON
MARITIME HEALTH- A MARITIME
HEALTH ODYSSEY IN ATHENS3**

**МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ
СТАНІВ**

EMERGENCY MEDICINE

Майданюк В. П., Тодуров І. М.
Печиборщ В. П., Якимець В. М.
Волянський П. Б., Вороненко В. В.
Власенко О. М., Якимець В. В.
Печиборщ О. В., Бабій В. П.
Поспелов О. М.
**НАСЛІДКИ ТЕРОРУ В УКРАЇНІ ТА
МЕДИЧНИЙ ЗАХИСТ
.....7**

Maydanyuk V. P., Todurov I. M.
Pechiborshch V. P., Yakymets V. M.
Volyanskyi P. B., Voronenko V. V.
Vlasenko O. M., Yakymets V. V.
Pechiborshch O. V., Babiy V. P.
Pospelov O. M.
**CONSEQUENCES OF TERROR IN
UKRAINE AND MEDICAL
PROTECTION.....7**

Савицький І. В., Гавриченко Д. Г.
Гончарова Л. В., Дімова А. А.
Комлевой О. М., Федоренко Т. В.
**ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ
ПЕРОКСИДНИХ МЕХАНІЗМІВ ПРИ
ХРОНІЧНОМУ СТРЕСІ ЗА УМОВ
ГІПОФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ
ЗАЛОЗИ19**

Savytskyi I. V., Gavrichenko D. G.
Goncharova L. V., Dimova A. A.
Komlevoi O. M., Fedorenko T. V.
**PEROXIDE MECHANISMS
PATHOGENETIC ROLE IN CHRONIC
STRESS IN CONDITIONS OF THYROID
GLAND HYPOFUNCTION
..... 19**

COVID-19

COVID-19

Манасова Г. С., Стасій Я. А.
Ситнікова В. А..
**ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ
ГІСТОПАТОЛОГІЧНИХ
ОСОБЛИВОСТЕЙ «ПОСТКОВІДНИХ»
ПЛАЦЕНТ ТА ПЛАЦЕНТ ЗДОРОВИХ
ЖІНОК З ФІЗІОЛОГІЧНИМ
ПЕРЕБІГОМ ВАГІТНОСТІ 27**

Manasova G. S., Stasya Ya. A.
Sitnikova V. A..
**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE
HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF
“POST-COVID” PLACENTAS AND
PLACENTAS OF HEALTHY WOMEN
WITH A PHYSIOLOGICAL COURSE OF
PREGNANCY27**

Абдуллаєва І. В., Валецький Ю. М.
Калинчук С. В.
**ОСОБЛИВОСТІ СЕСТРИНСЬКОГО
АМБУЛАТОРНОГО
СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМИ НА
ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВО-СУДИННУ
ПАТОЛОГІЮ З УРАХУВАННЯМ
НАСЛІДКІВ ПАНДЕМІЇ КОВІД-19 ТА
СТАНУ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ В
УМОВАХ ВІЙНИ..... 37**

Abdullaeva I. V., Valetskyi Yu. M.
Kalinchuk S. V.
**FEATURES OF NURSING OUTPATIENT
OBSERVATION OF PATIENTS WITH
CHRONIC CARDIOVASCULAR
PATHOLOGY TAKING INTO
ACCOUNT THE CONSEQUENCES OF
THE PANDEMIC COVID-19 AND THE
STATE OF CHRONIC STRESS IN THE
CONDITIONS OF WAR..... 37**

Бойко П. К., Степан Б. Т. Дмитроца О. Р., Апончук Л. С. ПОКАЗНИКИ БІОМАРКЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ	44
--	----

Boiko P. K., Stepan B. T. Dmytrotso O. R. Aponchuk L. S. INDICATORS OF BIOMARKERS IN PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME	44
---	----

**ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-
ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СЛУЖБИ**

**ORGANIZATION OF MEDICAL AND
PROPHYLACTIC SERVICE**

Плетенецька А. О., Литвак С. О. ВСТАНОВЛЕННЯ ДАВНОСТІ ЗРОЩЕННЯ ПЕРЕЛОМІВ ПЛОСКИХ КІСТОК ЧЕРЕПА	
--	--

Pletenetska A. O., Lytvak S. O. ESTABLISHING THE AGE OF FUSION OF FRACTURES OF FLAT BONES OF THE SKULL. ANALYSIS OF FORENSIC MEDICAL EXAMINATIONS OF TRAUMATIC BRAIN INJURY	
---	--

.....55

.....55

Біляков А. М., Плетенецька А. О. Варуха К. М., Артеменко О. І. Ковалевська Є. В., Хміль І. Ю. ВПЛИВ СУБКЛІНІЧНИХ РІВНІВ АЛКОГОЛЬНОГО СП'ЯНИННЯ НА ШВИДКІСТЬ РЕАКЦІЇ ЛЮДИНИ	
--	--

Biliakov A. M., Pletenetska A. O. Varukha K. M., Artemenko O. I. Kovalevska E. V., Khmil I. Y. THE INFLUENCE OF SUBCLINICAL DEGREES OF ALCOHOL INTOXICATION ON THE SPEED OF A PERSON'S REACTION	62
---	----

Анчев А. С. КЛІНІЧНИЙ АУДИТ	66
---	----

Anchev A. S. CLINICAL AUDIT	66
---	----

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

Носенко О. М., Ханча Ф. О. ДИНАМІКА РІВНЯ ЦИТОКІНІВ І С- РЕАКТИВНОГО БІЛКА В СИРОВАТЦІ КРОВІ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ, ІНДУКОВАНОЇ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ЖІНОК ПОХИЛОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ	73
---	----

Nosenko O. M., Khancha F. O. DYNAMICS OF SERUM CYTOKINE AND C-REACTIVE PROTEIN LEVELS DURING PREGNANCY INDUCED IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS IN WOMEN OF ADVANCED REPRODUCTIVE AGE	73
---	----

Танасієнко П. В., Засипка К. В. ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ	83
--	----

Tanasienko P. V. ¹ , Zasyпка K. V. ² . CHARACTERISTICS OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH POLYTRAUMA	83
--	----

Авраменко А. О., Смоляков С. М. Дерменжі О. В., Короленко Р. М. Макарова Г. В. ВИПАДОК СИМПТОМУ «ЯЩИКА, ЩО ЗАХЛОПУЄТЬСЯ» ПРИ РАКУ ШЛУНКА НА ФОНІ ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ .89	
---	--

Avramenko A. A., Smolyakov S. N. Dermenzhi E. V., Korolenko R. N. Makarova G. V. A CASE OF “SLAMMING BOX” SYMPTOM IN STOMACH CANCER DURING THE USE OF PROTON PUMP INHIBITORS	89
--	----

<p>Стецишин Р. В., Головка С. В. АНАЛІЗ НЕВДАЧ ТА УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ЛІКУВАННІ КАМЕНІВ СЕЧОВОДІВ ЗА ДОПОМОГОЮ КОНТАКТНОЇ УРЕТЕРОЛІТОТРИПСІЇ97</p>	<p>Stetsyshyn R. V., Holovko S. V. ANALYSIS OF FAILURES AND COMPLICATIONS IN THE TREATMENT OF URETERAL STONES WITH THE HELP OF CONTACT URETEROLITHOTRYPHY97</p>
<p>Огоренко В. В., Шорніков А. В. Баклашкін В. М. ОСОБЛИВОСТІ ОСОБИСТОСТІ У ДОРΟΣЛИХ З АДИКТИВНОЮ ПОВЕДІНКОЮ106</p>	<p>Ogorenko V. V., Shornikov A. V. Baklashkin V. M. PERSONALITY CHARACTERISTICS IN ADULTS WITH ADDICTIVE BEHAVIOR106</p>
<p>Авраменко А. О., Димо В. М. Магденко Г. К. ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗУ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА ДЕМОДЕКОЗ113</p>	<p>Avramenko A. A., Dymo V. N. Magdenko A. K. FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF CHRONIC HELICOBACTERIOSIS IN PATIENTS SUFFERING WITH DEMODECOSIS113</p>
<p>Кокашинський В. О. СТАТЕВІ АСПЕКТИ ПОРУШЕНЬ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТРИВОЖНО- ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ. 117</p>	<p>Kokashynskiy V. O. GENDER ASPECTS OF EATING DISORDERS IN PATIENTS WITH ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS 117</p>
<p>Задорожна О. Б., Рожковська Н. М. Задорожний В. А., Ситнікова В. О. Тарновська Г. В., Мартиновська О. В. ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ ІЗ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНІВ125</p>	<p>Zadorozhna O., Rozhkovska N. Zadorozhny V., Sytnikova V. Tarnovska G, Martynovska O. FEATURES OF THE FETOPLACENTAL COMPLEX IN PREGNANT WOMEN WITH PULMONARY TUBERCULOSIS 125</p>
<p>Павличко Юрій АРТРОСКОПІЧНЕ ЛІКУВАННЯ РОЗРИВІВ РОТАТОРНОЇ МАНЖЕТИ ПЛЕЧА131</p>	<p>Pavlychko Yurii ARTHROSCOPIC TREATMENT ROTATOR CUFF TEARS 131</p>

НОВІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

<p>Волобуєв О. Є. ВИКОРИСТАННЯ ТРОПОНІНОВОГО ТЕСТУ ДЛЯ СУДОВО-МЕДИЧНОГО ОБГРУНТУВАННЯ МЕХАНІЧНІЙ АСФІКСІЇ 136</p>	<p>Volobuiev O. INFLUENCE OF PUTRID CHANGES IN A CORPSE ON THE USE OF TROPONIN TEST FOR FORENSIC MEDICAL SUBSTANTIATION OF ASPHYCTIC CONDITION IN MECHANICAL ASPHYXIA136</p>
---	---

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-
ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ
ТА МЕДИЦИНИ**

Слободян Ж. Г., Савицький І. В.
**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ
ОБГРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ
ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ШЕМІЇ
КОМОРИДНОЇ З ТРИВОЖНО-
ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ПРИ
ПРОФІЛАКТИЧНОМУ ВВЕДЕННІ
РЕСВЕРАТРОЛУ ТА МЕЛАТОНІНУ**
.....141

Апшельханс О. Л., Матюшенко П. М.
**ЗМІНИ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ У
ЩУРІВ В ТЕСТІ «ВІДКРИТЕ ПОЛЕ»
ПРИ ХРОНІЧНОМУ
НЕПЕРЕДБАЧУВАНОМУ СТРЕСІ
ПРИ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ
МОНОАМІНЕРГІЧНИХ
НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ**
.....148

Люлько С. В., Савицький І. В.
**ВИВЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО
СТАНУ ЕНДОТЕЛІУ ТА ЙОГО
ЗАЛУЧЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗ
ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**155

Нетюхайло Л. Г., Остапенко І. О.
**ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ НА ВМІСТ
ОКСИПРОЛІНУ ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ
ХІМІЧНОМУ РИНИТІ,
ВИКЛИКАНОМУ ЛУЖНИМ ОПІКОМ**
.....160

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Ханча Ф. О., Носенко О. М.
**БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЕРШОГО
ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНІНГУ У
ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУК-
ТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ,
ІНДУКОВАНОЮ У ПРОГРАМАХ
ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ
ТЕХНОЛОГІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
ТА ВЛАСНІ ДАНІ).....166**

**EXPERIMENTAL AND TEORETICAL
ASPECTS OF BIOLOGY AND
MEDICINE**

Slobodyan Zh. H, Savytskyi I. V.
**PATHOGENETIC SUBSTANTIATION
OF PREVENTION OF COMORBID
CEREBRAL ISCHEMIA WITH
ANXIETY-DEPRESSIVE POSITIONS
WITH PROPHYLACTIC
ADMINISTRATION OF RESVERATROL
AND MELATONIN**
.....141

Appelhans O. L., Mathyshenko P. M.
**CHANGES OF RATS MOTOR
ACTIVITY IN THE “OPEN FIELD”
TEST IN CONDITIONS OF CHRONIC
UNPREDICTABLE STRESS WITH
MONOAMINERGIC
NEUROTRASMITTER SYSTEMS
ACTIVITY MODULATION**
.....148

Lul'ko S. V., Savytskyi I. V.
**STUDY OF THE FUNCTIONAL STATE
OF THE ENDOTHELIUM AND ITS
INVOLVEMENT IN THE
PATHOGENESIS OF BENIGN
PROSTATIC HYPERPLASIA**155

etyukhailo L. G., Ostapenko I. O.
**THE QUERCETIN IMPACT ON
OXYPROLINE CONTENT IN
EXPERIMENTAL CHEMICAL RHINITIS
INDUVED BY ALKALINE BURNS**
..... 160

REVIEWS

Khancha F. O., Nosenko O. M.
**BIOCHEMICAL INDICATORS OF THE
FIRST PRENATAL SCREENING IN
WOMEN OF ADVANCED
REPRODUCTIVE AGE WITH
PREGNANCY INDUCED IN ASSISTED
REPRODUCTIVE TECHNOLOGY
PROGRAMS (LITERATURE REVIEW
AND OWN DATA).....166**

Мокієнко А. В., Лотоцька О. В.
**ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА БІОЦИДНОЇ ДІЇ
СОНЯЧНОЇ ДЕЗИНФЕКЦІЇ**
.....176

Полясний В. О., Сулаєва О. М.
Машуков А. О., Ковалевська Л. А.
Браїловська В. В., Браїловський Б. Ю.
**ПРОГНОЗУВАННЯ НАСЛІДКІВ
МЕЛАНОМИ ШКІРИ**.....184

Валькевич Д. В., Бабієнко В. В.
Мокієнко А. В.
**ХАРАКТЕРИСТИКА ПИТНОГО
ВОДОПОСТАЧАННЯ СІЛЬСЬКИХ
НАСЕЛЕНИХ ПУНКТІВ** 191

Mokienko A. V., Lototska O. V.
**HYGIENIC ASSESSMENT OF
BIOCIDAL EFFECT SOLAR
DISINFECTION**176

Polyasny V. O., Sulaeva O. M., A. O.
Mashukov, Kovalevska L. A., Brailovska V.
V., Brailovsky B. Yu.
**CONSEQUENCES OF SKIN
MELANOMA: PROGNOSIS**184

Valkevich D. V., Babienko V. V.
Mokienko A. V.
**CHARACTERISTICS OF DRINKING
WATER SUPPLY IN RURAL
POPULATIONS** 191

ЮВІЛЕЇ

.....200

JUBILEES

.....200

**СКОРОЧНЕНИЙ ЗМІСТ СТАТЕЙ, ЩО
НАДРУКОВАНІ В ЖУРНАЛІ
«INTERNATIONAL MARITIME
HEALTH» - 2023.- Vol. 74. – N 4**

.....204

**ABSTRACTS FROM
«INTERNATIONAL
MARITIME HEALTH» JORNAL**

.....204

ІНФОРМАЦІЯ

.....207

INFORMATION

.....207

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-
ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ
ТА МЕДИЦИНИ**

Слободян Ж. Г., Савицький І. В.
**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ
ОБГРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ
ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ШЕМІЇ
КОМОРИДНОЇ З ТРИВОЖНО-
ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ПРИ
ПРОФІЛАКТИЧНОМУ ВВЕДЕННІ
РЕСВЕРАТРОЛУ ТА МЕЛАТОНІНУ**
.....141

Апшельханс О. Л., Матюшенко П. М.
**ЗМІНИ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ У
ЩУРІВ В ТЕСТІ «ВІДКРИТЕ ПОЛЕ»
ПРИ ХРОНІЧНОМУ
НЕПЕРЕДБАЧУВАНОМУ СТРЕСІ
ПРИ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ
МОНОАМІНЕРГІЧНИХ
НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ**
.....148

Люлько С. В., Савицький І. В.
**ВИВЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО
СТАНУ ЕНДОТЕЛІУ ТА ЙОГО
ЗАЛУЧЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗ
ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**155

Нетюхайло Л. Г., Остапенко І. О.
**ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ НА ВМІСТ
ОКСИПРОЛІНУ ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ
ХІМІЧНОМУ РИНИТІ,
ВИКЛИКАНОМУ ЛУЖНИМ ОПІКОМ**
.....160

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Ханча Ф. О., Носенко О. М.
**БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЕРШОГО
ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНІНГУ У
ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУК-
ТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ,
ІНДУКОВАНОЮ У ПРОГРАМАХ
ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ
ТЕХНОЛОГІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
ТА ВЛАСНІ ДАНІ)**.....166

**EXPERIMENTAL AND TEORETICAL
ASPECTS OF BIOLOGY AND
MEDICINE**

Slobodyan Zh. H, Savytskyi I. V.
**PATHOGENETIC SUBSTANTIATION
OF PREVENTION OF COMORBID
CEREBRAL ISCHEMIA WITH
ANXIETY-DEPRESSIVE POSITIONS
WITH PROPHYLACTIC
ADMINISTRATION OF RESVERATROL
AND MELATONIN**
.....141

Appelhans O. L., Mathysenko P. M.
**CHANGES OF RATS MOTOR
ACTIVITY IN THE “OPEN FIELD”
TEST IN CONDITIONS OF CHRONIC
UNPREDICTABLE STRESS WITH
MONOAMINERGIC
NEUROTRANSMITTER SYSTEMS
ACTIVITY MODULATION**
.....148

Lul'ko S. V., Savytskyi I. V.
**STUDY OF THE FUNCTIONAL STATE
OF THE ENDOTHELIUM AND ITS
INVOLVEMENT IN THE
PATHOGENESIS OF BENIGN
PROSTATIC HYPERPLASIA**155

etyukhailo L. G., Ostapenko I. O.
**THE QUERCETIN IMPACT ON
OXYPROLINE CONTENT IN
EXPERIMENTAL CHEMICAL RHINITIS
INDUCED BY ALKALINE BURNS**
..... 160

REVIEWS

Khancha F. O., Nosenko O. M.
**BIOCHEMICAL INDICATORS OF THE
FIRST PRENATAL SCREENING IN
WOMEN OF ADVANCED
REPRODUCTIVE AGE WITH
PREGNANCY INDUCED IN ASSISTED
REPRODUCTIVE TECHNOLOGY
PROGRAMS (LITERATURE REVIEW
AND OWN DATA)**.....166