

ISSN: 2663-5909 (друк)  
2664-4231 (онлайн)



EASTERN  
UKRAINIAN  
MEDICAL  
JOURNAL

[eumj.med.sumdu.edu.ua](http://eumj.med.sumdu.edu.ua)

**8 - 2 (2020)**



ISSN 2663-5909



82



9 772663 590006

© Sumy State University

*Міністерство освіти і науки України*  
*The Ministry of Education and Science of Ukraine*

**EASTERN UKRAINIAN  
MEDICAL JOURNAL**

**СХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ  
МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**

**Том 8 № 2' 2020**  
**Volume 8 № 2' 2020**

*Заснований у 1994 році*  
*Founded in 1994*

*Суми, Сумський державний університет*  
*Sumy, Sumy State University*

З 17.11.2018 р. відбулась офіційна зміна назви видання з «Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень» на «Eastern Ukrainian Medical Journal»

Журнал публікує статті, які розглядають актуальні питання клінічних та експериментальних медичних досліджень, випадки з медичної практики та огляд літератури, підготовлені професорсько-викладацьким складом, аспірантами, здобувачами університету та інших ВНЗ, а також вченими та спеціалістами інших наукових установ України та за її межами.

Для викладачів ВНЗ, наукових працівників, аспірантів.

Рекомендовано до друку вченою радою  
Сумського державного університету  
протокол № 10 від 19.03.2020 р.

Адреса редакційної колегії:

вул. Р.-Корсакова, 2, м. Суми,  
Україна 40007

The address of the editorial board:

2 R.-Korsakova St., Sumy 40007  
Ukraine

Tel. (0542) 662-318  
e-mail: [eumj@med.sumdu.edu.ua](mailto:eumj@med.sumdu.edu.ua)  
<http://eumj.med.sumdu.edu.ua>

Свідоцтво про реєстрацію  
КВ № 19908-9708 ПР від 04.03.2013 р.

Президією ВАК України (наказ № 455  
від 15 квітня 2014 р.) журнал зареєстровано  
як наукове видання з медичних наук

Сміян О. І. – **головний редактор**, д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: [o.smiyan@med.sumdu.edu.ua](mailto:o.smiyan@med.sumdu.edu.ua)

Бергілевич О. М. – **заступник редактора**, д-р вет. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: [o.bergylevych@med.sumdu.edu.ua](mailto:o.bergylevych@med.sumdu.edu.ua)

Васильєва О. Г. – **секретар редакційної колегії**, канд. мед. наук, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: [ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua](mailto:ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua)

Атаман О. В., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Винниченко І. О., канд. мед. наук, Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Гарбузова В. Ю., д-р біол. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Кириленко С. Д., канд. біол. наук, Державний університет Кампінас, Кафедра структурної та функціональної біології, Кампінас, Бразилія;

Лобода А. М., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Майданник В. Г., д-р мед. наук, академік НАМН України, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна;

Москаленко Р. А., канд. мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Погорєлов М. В., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Smiyan O. I. - Editor-in-Chief, Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: [o.smiyan@med.sumdu.edu.ua](mailto:o.smiyan@med.sumdu.edu.ua)

Berhilevych O. M. - Deputy Editor, Doctor of Veterinary Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: [o.bergylevych@med.sumdu.edu.ua](mailto:o.bergylevych@med.sumdu.edu.ua)

Vasylieva O. G. - Editorial Secretary, PhD, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: [ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua](mailto:ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua)

Ataman O. V., Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Vynnychenko I. O., PhD, Sumy Regional Clinical Oncology Center, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Harbuzova V. Yu., Doctor of Biological Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Kirilenko S. D., PhD, State University of Campinas, Department of Structural and Functional Biology, Campinas, Brazil;

Loboda A. M., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Maidannyk V. G., Doctor of Medical Sciences, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine;

Moskalenko R. A., PhD, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Pogorielov M. V., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Рейлі Гвендолін, кандидат наук, науковий співробітник відділу тканинної інженерії, Шеффілдський Університет, Шеффілд, Великобританія;

Романюк А. М., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Сінгер Б. Б., канд. мед. наук, Інститут анатомії Університету Дуйсбург-Ессена, Німеччина;

Сміянов В. А., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Средкова М. П., д-р мед. наук, професор, Медичний університет м. Плевен, Плевен, Болгарія;

Суходуб Л. Ф., д-р фізико-математичних наук, професор, чл.-кор. НАН України, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Усоніс В., д-р мед. наук, професор, Вільнюський університет, Вільнюс, Литва;

Фал А. М., д-р мед. наук, професор, Національний інститут Громадського Здоров'я, Варшава, Польща;

Циркунов В. М., д-р мед. наук, професор, Гродненський державний медичний університет, Гродно, Білорусь;

Чемич М. Д., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна.

Reilly Gwendolen, PhD., Academic Staff Member at the Department of Tissue Engineering, Sheffield University, Sheffield, UK;

Romaniuk A. M., Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Singer B. B., PhD, Institute of Anatomy, University of Duisburg-Essen, Germany;

Smiyanov V. A., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Sredkova M. P., Doctor of Medical Sciences, Professor, Medical University of Pleven, Pleven, Bulgaria;

Sukhodub L. F., Dr. Sci. in Physics and Mathematics, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Usonis V., Dr. Med. Habil., Professor, Vilnius University, Vilnius, Lithuania;

Fal A. M., Doctor of Medical Sciences, Professor, National Institute of Public Health, Warsaw, Poland

Tsyркunov V. M., Doctor of Medical Sciences, Professor, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus;

Chemych M. D., Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine.

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Г. А. Тимченко

ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ  
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АСТМА-ХОЗЛ  
ПЕРЕХРЕСТ В ПОЄДНАННІ З ГХ

О. І. Коленко, І. О. Чемерис, І. В. Чернецький

ЕФЕКТИВНІСТЬ РАНЬОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У  
ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІШЕМІЧНИМ  
ІНСУЛЬТОМ В УМОВАХ НЕВРОЛОГІЧНОГО  
ВІДДІЛЕННЯ

О. С. Хухліна, О. Є. Гринюк, А. А. Антонів

ІНТЕНСИВНІСТЬ ОКСИДАТИВНОГО  
СТРЕСУ ТА СТАН ОКРЕМИХ ЧИННИКІВ  
АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ  
В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ АНТРАЛЕМ  
ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ  
СТЕТОГЕПАТИТ, ОЖИРІННЯ ТА ХРОНІЧНЕ  
ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

О. О. Потапов, О. П. Кмыта, О. О. Циндренко

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ  
НЕРВОВИХ ПРОВІДНИКІВ ПРИ ТРАВМИ  
ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Д. О. Брусовцов, М. С. Линдін, В. В. Сікора,  
Н. І. Гирявенко, А. М. Романюк

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАХВОРЮВАНOSTI НА  
ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ЯЄЧКА В УКРАЇНІ ТА  
СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Д. А. Кротюк, Н. П. Лугових, С. В. Білоконь,  
С. Л. Міресь, О. Л. Січняк

АСОЦІАЦІЯ ГРУП КРОВІ СИСТЕМИ АВ0 З  
ІНФІКОВАНІСТЮ ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ С

Н. А. Галушко, Т. О. Трецька, А. В. Галушко

ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМУ ПЕРЕДАЧІ  
ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С В УКРАЇНІ

## CLINICAL MEDICINE

H. Tymchenko

PREDICTION OF TREATMENT  
EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH  
ASTHMA-COPD OVERLAP COMBINED WITH  
HYPERTENSION

O. I. Kolenko, I. O. Chemerys, I. V. Chernetskyi

EFFECTIVENESS OF EARLY  
REHABILITATION IN PATIENTS WITH  
ACUTE ISCHEMIC STROKE IN NEUROLOGY  
UNIT

O. S. Khukhlina, O. Ye. Hryniuk, A. A. Antoniv

OXIDATIVE STRESS INTENSITY AND  
STATE OF SEPARATE ANTIOXIDANT  
PROTECTION FACTORS IN ANTRAL  
TREATMENT IN PATIENTS WITH  
NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS,  
OBESITY, AND CHRONIC OBSTRUCTIVE  
LUNG DISEASE

O. O. Potapov, O. P. Kmyta, O. O. Tsyndrenko

MODERN ASPECTS OF THE USE OF NERVE  
CONDUCTORS IN PERIPHERAL NERVOUS  
SYSTEM INJURY

D. Brusovtsov, M. Lyndin, V. Sikora,  
N. Hyriavenko, A. Romaniuk

RESEARCH ON THE INCIDENCE OF  
MALIGNANT TESTICULAR TUMORS IN  
UKRAINE AND SUMY REGION

D. A. Krotiyuk, N. P. Luhovykh, S. V. Bilokon,  
S. L. Miros, A. L. Sechnyak

ASSOCIATION OF BLOOD GROUPS OF THE  
AB0 SYSTEM WITH HEPATITIS C VIRUS  
INFECTION

N. A. Halushko, T. O. Tretska, A. V. Halushko

FEATURES OF THE TRANSMISSION  
MECHANISM OF VIRAL HEPATITIS C  
IN UKRAINE

<b>В. М. Ждан, О. І. Катеренчук, І. В. Іваницький, О. А. Кир'ян, Г. С. Хайменова</b>	<b>176</b>	<b>V. M. Zhdan, O. I. Katerenchuk, I. V. Ivanytskyi, O. A. Kyrian, G. S. Haymenova</b>
СЕРЦЕВО-СУДИННІ УСКЛАДНЕННЯ СИНДРОМУ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ: У ФОКУСІ ПОРУШЕННЯ РЕПОЛЯРИЗАЦІЇ МІОКАРДА		CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME: FOCUS ON MYOCARDIAL REPOLARIZATION ABNORMALITIES
<b>Т. С. Вацеба, Л. К. Соколова, В. В. Пушкар'єв, О. І. Ковзун, В. М. Пушкар'єв, М. Д. Тронько,</b>	<b>182</b>	<b>T. S. Vatsiba, L. K. Sokolova, V. V. Pushkarev, O. I. Kovzun, V. M. Pushkarev, M. D. Tronko</b>
ДОСЛІДЖЕННЯ АКТИВАЦІЇ МТОРС1 ТА ЙОГО СУБСТРАТУ P70S6K, ЗАЛУЧЕНИХ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ ТА ОНКОГЕНЕТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ		THE STUDY OF THE ACTIVATION OF MTORC1 AND ITS SUBSTRATE P70S6K INVOLVED IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ONCOGENETIC PROCESSES
<b>А. С. Радько, О. К. Мелеховець, Т. О. Харченко, Ю. В. Мелеховець</b>	<b>191</b>	<b>A. Radko, O. Melekhovets, T. Kharchenko, Y. Melekhovets</b>
ОЦІНКА РИЗИКУ УРАЖЕННЯ ШКІРИ КЛІЩАМИ РОДУ ДЕМОДЕКС СЕРЕД СТУДЕНТІВ З ВУГРОВОЮ ХВОРОБОЮ		ASSESSMENT OF THE RISK OF SKIN LESIONS ASSOCIATED WITH DEMODEX MITES IN STUDENTS WITH ACNE VULGARIS

## ТЕОРЕТИЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

## THEORETICAL & EXPERIMENTAL MEDICINE

<b>І. П. Кудря, Т. І. Шевченко, О. А. Шапошник, Н. Г. Третяк</b>	<b>195</b>	<b>I. P. Kudria, T. I. Shevchenko, O. A. Shaposhnyk, N. G. Tretiak</b>
ОПТИМІЗАЦІЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ У СВІТЛІ ІННОВАЦІЙНИХ ОСВІТНІХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ ВИВЧЕННІ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ		OPTIMIZATION OF INDEPENDENT WORK OF STUDENTS IN THE LIGHT OF INNOVATIVE EDUCATIONAL TECHNOLOGIES WHEN STUDYING INTERNAL MEDICINE
<b>В. В. Горох</b>	<b>204</b>	<b>V. V. Horokh</b>
ХАРАКТЕРИСТИКА ОПТИМІЗОВАНОЇ МОДЕЛІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ З ХВОРОБАМИ КРОВІ ТА КРОВОТВОРНИХ ОРГАНІВ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ РІВНІ		CHARACTERISTICS OF THE OPTIMIZED MODEL OF MEDICAL CARE FOR THE POPULATION WITH DISEASES OF BLOOD AND BLOOD-FORMING ORGANS AT THE REGIONAL LEVEL

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

## LITERATURE REVIEW

<b>Т. І. Петрів, Ю. В. Цимбалюк, О. О. Потапов, О. О. Гончарук, М. В. Квасніцький, М. М. Татарчук</b>	<b>210</b>	<b>T. I. Petriv, Y. V. Tsymbalyuk, O. O. Potapov, O. O., Honcharuk M. V. Kvasnits'kyi, M. M. Tatarchuk</b>
КЛІТИННІ ТЕХНОЛОГІЇ У ВІДНОВЛЕННІ ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕРВІВ		STEM CELL TECHNOLOGY IN PERIPHERAL NERVE RESTORATION
<b>М. Д. Чемич, І. В. Лутай</b>	<b>230</b>	<b>M. Chemych, I. Lutai</b>
ХВОРОБА ЛАЙМА. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ		LYME DISEASE. MODERN ISSUE CONDITION

Abstract

**Hanna Tymchenko,**

*Department of Phthisiology, Pulmonology and Family Medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, 58, Amosova str., Kharkiv, Ukraine, 61176*

**PREDICTION OF TREATMENT EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH ASTHMA-COPD OVERLAP COMBINED WITH HYPERTENSION**

**Introduction.** Recently, there has been an increase in the prevalence of comorbid conditions, including a combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, called asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap, and their combination with hypertension. The presence of combined pathology causes an increase in the severity of symptoms and functional disorders, in numbers of exacerbations, deterioration of quality of life and tolerance to exercise, and also causes difficulties in selecting a comprehensive treatment for this group of patients. That is why the aim of our study was to optimize and predict the effectiveness of treatment of patients with bronchial asthma in combination with chronic obstructive pulmonary disease on the background of hypertension based on assessing the dynamics of clinical and laboratory and functional status in different treatment regimens.

**Materials and methods.** 100 patients with bronchial asthma in combination with chronic obstructive pulmonary disease on the background of hypertension were selected. Patients underwent: general clinical examination, determination of respiratory function, clinical blood tests and enzyme-linked immunosorbent assays, questionnaires to determine symptoms and quality of life, as well as a functional study with a six-minute walk test in the dynamics of complex basic treatment with physical rehabilitation program.

**Research results.** Adding an active rehabilitation program to standard medical treatment significantly improves the bronchial response to the action of bronchodilators according to the spirometry, reduces clinical manifestations, shortness of breath and improves quality of life and exercise tolerance. The presence of such criteria as the forced expiratory volume in 1 second < 69%, the forced expiratory flow 50% < 21.6% and the forced expiratory flow 75% < 31.65%, C-reactive protein > 7.6 g / l, interleukin 8 > 18.13 pg / ml may provide tolerance to the program of physical rehabilitation and the inexpediency of its use.

**Conclusions.** Under the influence of rehabilitation measures applied by us, patients experienced some positive changes in cardiovascular and respiratory function, exercise tolerance, and quality of life, although some patients do not respond to the addition of a comprehensive rehabilitation program associated with such baseline parameters as

forced expiratory volume in 1 second, forced expiratory flow 50% and the forced expiratory flow 75%, C-reactive protein, interleukin 8.

**Key words:** bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap, physical rehabilitation, functional state, quality of life, predictors of treatment effectiveness.

**Corresponding author:** [hanna.zaprovalna@gmail.com](mailto:hanna.zaprovalna@gmail.com)

## Резюме

**Тимченко Г. А.,**

*Кафедра фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини, Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, 61176, вул. М. Амосова, 58*

## ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АСТМА-ХОЗЛ ПЕРЕХРЕСТ В ПОЄДНАННІ З ГХ

**Вступ.** Останнім часом спостерігається збільшення поширеності коморбідних станів, у тому числі, поєднання бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень, що отримало назву астма-хронічне обструктивне захворювання легень перехрест, а також їх поєднання з гіпертонічною хворобою. Наявність поєднаної патології спричиняє збільшення виразності симптомів та функціональних порушень, кількості загострень, погіршення якості життя та толерантності до фізичного навантаження, а також викликає труднощі у підборі комплексного лікування для цієї групи хворих. Саме тому метою нашого дослідження стала оптимізація та прогнозування ефективності лікування хворих на бронхіальну астму в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі гіпертонічної хвороби на підставі оцінки динаміки клініко-лабораторного та функціонального статусів в умовах різних схем терапії.

**Матеріали та методи дослідження.** Були відібрані 100 хворих на бронхіальну астму в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі гіпертонічної хвороби. Хворим проводили: загально-клінічне обстеження, визначення функції зовнішнього дихання, клінічні дослідження крові та імуноферментні методи дослідження, анкетування для визначення симптомів та якості життя, а також функціональне дослідження з тестом шести хвилинної ходьби в динаміці комплексного базисного лікування з додаванням програми фізичної реабілітації.

**Результати дослідження.** Додавання активної реабілітаційної програми до стандартного медикаментозного лікування, достовірно покращує реакцію бронхів на дію бронходилататорів при проведенні спірометричного тесту, зменшує клінічні прояви, задишку та покращує якість життя та толерантність до фізичного навантаження. Наявність таких критеріїв як об'єм форсованого видиху за 1 секунду < 69 %, максимальна об'ємна швидкість на рівні 50 % < 21,6 % та максимальна об'ємна швидкість на рівні 75 % < 31,65 %, С-реактивний білок > 7,6 г/л, інтерлейкін 8 > 18,13 пг/мл може передбачати толерантність до проведення розробленої програми фізичної реабілітації і недоцільність її використання.

**Висновки.** Під впливом реабілітаційних заходів застосованих нами, у хворих відбуваються певні позитивні зрушення показників функції серцево-судинної та дихальної системи, толерантності до фізичного навантаження, а також якості життя, хоча, частина хворих не відповідає на додавання комплексної реабілітаційної програми, що асоційовано з такими вихідними параметрами, як об'єм форсованого видиху за 1 секунду, максимальна об'ємна швидкість на рівні 50 % та

максимальна об'ємна швидкість на рівні 75 %, С-реактивний білок, інтерлейкін 8.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба, астма-хронічне обструктивне захворювання легень перехрест, фізична реабілітація, функціональний стан, якість життя, предиктори ефективності лікування.

**Автор, відповідальний за листування:** *hanna.zaprovalna@gmail.com*

## Вступ

На тлі збільшення середньої тривалості життя населення планети, зростає і рівень хронічних захворювань [1, 2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, до найбільш поширених захворювань органів дихання належать хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та бронхіальна астма (БА) [3]. Однак, у пацієнтів старших вікових груп на тлі комплексного впливу факторів ризику (паління, алергени, спадковість), відокремити БА від ХОЗЛ стає дедалі важко через перехрест ознак обох захворювань. Тому було запропоновано термін Астма-ХОЗЛ перехресний синдром, згодом змінений на Астма-ХОЗЛ перехрест (АХП) у рекомендаціях Global Initiative for Asthma (GINA) 2017 року, що характеризується як постійне обмеження легеневої функції з деякими властивостями БА водночас із деякими властивостями ХОЗЛ [4].

Пацієнти з АХП мають значно більш виражені дихальні симптоми, частіші загострення, більшу кількість супутніх захворювань, відвідувань лікаря, підвищену потребу у медикаментозній корекції, а також гіршу якість життя, пов'язану зі станом здоров'я, порівняно із пацієнтами з лише БА та лише ХОЗЛ [3, 4].

Найбільш часто хронічні бронхообструктивні захворювання поєднуються з серцево-судинними захворюваннями, такими, як гіпертонічна хвороба (ГХ). У літературних джерелах не має чітких даних щодо поширеності АХП в поєднанні з ГХ, за даними різних авторів, частота такого поєднання коливається від 4 до 27 % [5].

Збільшення кількості коморбідних станів спричиняє зростання виразності симптомів та функціональних порушень, притаманних для АХП, а також знижує фізичну толерантність, достовірно погіршує прогноз захворювання [6, 7].

Наявність поєднаної патології у хворих зазвичай викликає труднощі у підборі комплексного лікування, яке має передбачати корекцію усіх компонентів патологічного процесу [9, 10, 11].

Слід зазначити, що майже не існує досліджень, що висвітлювали б лікування АХП в поєднанні з ГХ. При цьому варіанти коморбідності досі не розроблені чіткі програми фізичної реабілітації [12, 13, 14], відсутні критерії оцінки ефективності комплексного лікування хворих, тому дуже важливими є вивчення і широке впровадження в клінічну практику алгоритмів лікування та реабілітації цієї групи хворих.

Саме тому метою дослідження стала оптимізація та прогнозування ефективності лікування хворих на АХП на тлі ГХ на підставі оцінки динаміки клініко-лабораторного та функціонального статусів в умовах різних схем терапії.

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконувалася на базі пульмонологічного відділення НКП «Міська клінічна лікарня №13 ХМР та кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти. Були ретельно відібрані 100 пацієнтів жіночої та чоловічої статі віком 45-65 років, що у письмовій формі надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Клінічна характеристика хворих на АХП із супутньою ГХ надана у таблиці 1.

Згідно з дизайном дослідження хворі були розділені на 2 групи зіставні за статтю, віком, індексом маси тіла (ІМТ), індексом куріння, групи, що достовірно не відрізнялися за вихідними показниками функції зовнішнього дихання (ФЗД) та рівнем артеріального тиску (АТ). На першому етапі дослідження у групі хворих 1 проводилось базисне лікування в комплексі з програмою фізичної реабілітації, пацієнти групи 2 отримували лише базисне лікування. 2 етап дослідження передбачав, що з групи 2, що отримувала лише базисне лікування без реабілітаційної програми, були відібрані 30 хворих до групи 2А, що відрізнялись меншою динамікою основних показників у відповідь на лікування. Пацієнти групи 2А, отримали таке ж саме за складом та терміном базисне лікування в комплексі з програмою фізичної реабілітації, як і пацієнти групи 1.

Таблиця 1 – Клініко-функціональна характеристика хворих

Показники	АХП з ГХ, n = 100		
	Група 1	Група 2	P
	n = 50	n = 50	
Вік, роки	53,62 ± 4,64	55,14 ± 4,25	0,091
Стать, (жінки/чоловіки)	26(52 %)/24 (48 %)	25(50 %)/25 (50 %)	0,842
Статус паління, курці/курці у минулому	34 (68 %)/16 (32 %)	36 (72 %)/14 (28 %)	0,663
Індекси паління, пачко/роки	30,42 ± 13,99	29,62 ± 11,02	0,751
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,92 ± 4,15	24,42 ± 2,72	0,329
САТ, мм рт. ст.	136,16 ± 9,08	134,86 ± 10,22	0,503
ДАТ, мм рт. ст.	82,50 ± 10,26	86,00 ± 10,05	0,088
ЧСС, уд./хв.	73,32 ± 10,24	75,34 ± 10,57	0,334

Усі пацієнти з АХП довгостроково отримували базисну потрібну терапію (інгаляційний кортикостероїд та  $\beta_2$ -агоніст пролонгованої дії у фіксованій комбінації, антихолінергічний препарат пролонгованої дії), для контролю АТ усі пацієнти з ГХ довгостроково приймали стабільну індивідуально підібрану терапевтичну дозу та подвійну комбінацію антигіпертензивних препаратів. Обстеження проводилось у період ремісії, який характеризувався стабільними клінічними симптомами, показниками ФЗД та рівнів АТ. Додатково до базисної терапії пацієнти групи 1 отримували спеціально розроблений комплекс 16-тижневої фізичної реабілітації, який включав звукову гімнастику, кінезіотерапію, масаж та фізіотерапію у поєднанні із освітньою програмою.

Хворим усіх досліджених груп проводили комплексне клінічне обстеження: загальноклінічне (збір анамнезу, визначення антропометричних характеристик і об'єктивного статусу пацієнта), електрокардіографію в 12 стандартних відведеннях, рентгенографію органів грудної клітини, ФЗД за допомогою комп'ютерної системи «SPIROCOM» з визначенням таких параметрів, як об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ, максимальна об'ємна швидкість на рівні 25–50–75 % ФЖЄЛ (МОШ 25, МОШ 50, МОШ 75), доплерокардіографію, клінічні дослідження крові та імуноферментні методи дослідження (визначення вмісту у сироватці крові С-реактивного білку (СРБ), інтерлей-

кіну 6 (ІЛ-6), інтерлейкіну 8 (ІЛ-8), фактору некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) за допомогою набору реагентів «Вектор-Бест-Україна» НПП «Біотехнологія»), анкетування для визначення симптомів та якості життя (опитувальник виразності симптомів ХОЗЛ (CATCOPD), модифікована шкала задишки Ради з медичних досліджень (mMRC), опитувальник шпиталю Св. Георгію (SGRQ)), а також функціональне дослідження тесту з шести хвилинною ходьбою (Т6х).

#### Результати дослідження.

Повторна оцінка показників спірометрії та показників якості життя, що була проведена через 16 тижнів лікування, не встановила ані позитивних, ані негативних змін функціонального стану легень у пацієнтів 2 групи, що перебували на стандартному лікуванні (табл. 2). Також не відбулось будь-яких змін гемодинамічних показників та якості життя.

В той же час на тлі комплексного лікування у пацієнтів, що мали активну реабілітаційну програму (група 1), відзначалась позитивна динаміка окремих показників (табл. 3). Значної динаміки серед спірометричних показників зазнав показник приросту ОФВ1 після інгаляції бронхолітика ( $p = 0,018$ ), що свідчило про покращення реакції бронхів на дію бронходилаторів. Також незначно, але вірогідно, підвищилися ОФВ1 (6,2 %), ФЖЄЛ (5,52 %), МОШ 50 (15,04 %) ( $p < 0,05$ ). Позитивних змін зазнали і показники артеріального тиску: систолічного АТ (САТ) (-4,16 %,  $p = 0,004$ ) та діастолічного АТ (ДАТ) (-5,58 %,  $p = 0,006$ ).

Таблиця 2 – Оцінка показників спірометрії, якості життя та функціонального стану хворих на тлі стандартного лікування у пацієнтів

Показники	Група 2 n = 50		p
	Включення	Завершення	
САТ, мм рт. ст.	134,86 ± 10,22	133,90 ± 7,91	0,60
ДАТ, мм рт. ст.	86,00 ± 10,05	84,90 ± 8,89	0,563
ЧСС, уд./хв.	75,34 ± 10,57	74,90 ± 8,01	0,815
ОФВ1, % належн	63,96 ± 7,36	64,22 ± 7,70	0,863
ОФВ1 / ФЖЄЛ, %	63,72 ± 10,13	62,86 ± 10,67	0,680
МОШ 25, % належн	25,52 ± 9,78	25,81 ± 4,77	0,850
МОШ 50, % належн	24,36 ± 4,51	24,93 ± 4,89	0,547
МОШ 75, % належн	28,75 ± 5,57	29,02 ± 4,60	0,799
ФЖЄЛ, % належн	77,04 ± 6,99	75,84 ± 6,82	0,387
Приріст ОФВ1 після інгаляції бронхолітика, %	17,56 ± 3,93	17,64 ± 4,09	0,920
САТCOPD, бали	19,06 ± 8,04	18,89 ± 7,25	0,912
mMRC, бали	2,18 ± 0,58	2,06 ± 0,72	0,361
SGRC, бали	40,68 ± 5,68	39,74 ± 6,17	0,429
Т6х, метри	427,87 ± 114,75	435,84 ± 95,16	0,640
Сатурація, %	95,88 ± 2,49	96,12 ± 1,44	0,114

Згідно з вищезазначеним, можна стверджувати, що у хворих з АХП, які перебувають на стандартному медикаментозному лікуванні, додавання активної реабілітаційної програми (фізична реабілітація у поєднанні із освітньою програмою) достовірно покращує реакцію бронхів

на дію бронходилататорів при проведенні спірометричного тесту, зменшує клінічні прояви, задишку та покращує якість життя та толерантність до фізичного навантаження згідно з опитувальниками САТCOPD, mMRC, SGRQ та результатами Т6х.

Таблиця 3 – Оцінка показників спірометрії, якості життя та функціонального стану хворих на тлі стандартного лікування та реабілітаційних програм

Показники	Група 1 n = 50		p
	Включення	Завершення	
САТ, мм рт. ст.	136,16 ± 9,08	130,50 ± 6,17	0,0004
ДАТ, мм рт. ст.	82,50 ± 10,26	77,90 ± 5,63	0,006
ЧСС, уд./хв.	73,32 ± 10,24	74,82 ± 7,98	0,417
ОФВ1, % належн.	64,20 ± 7,11	68,18 ± 6,22	0,004
ОФВ1/ФЖЄЛ, %	64,26 ± 11,45	66,22 ± 13,46	0,129
МОШ 25, % належн.	25,16 ± 9,33	26,73 ± 7,55	0,343
МОШ 50, % належн.	23,97 ± 4,78	27,57 ± 5,43	0,0002
МОШ 75, % належн.	28,92 ± 11,03	30,26 ± 4,94	0,416
ФЖЄЛ, % належн.	77,20 ± 14,78	81,46 ± 7,68	0,023
Приріст ОФВ1 після інгаляції бронхолітика, %	18,04 ± 4,56	20,12 ± 3,96	0,018
САТCOPD, бали	18,86 ± 7,26	15,36 ± 6,38	0,012
mMRC, бали	2,23 ± 0,62	1,84 ± 0,86	0,018
SGRC, бали	43,86 ± 17,24	34,56 ± 16,87	0,00001
Т6х, метри	435,61 ± 78,63	476,45 ± 66,56	0,032
Сатурація, %	95,32 ± 2,27	96,76 ± 1,59	0,014

У зв'язку з обмеженим (16-тижневим) терміном спостереження, оцінка ефективності лікування проводилась не за кінцевими точками (смертність, кількість загострень на рік), а за похідними параметрами, а саме за динамікою основних показників, що відображають об'єктивний стан функції зовнішнього дихання ( $\Delta\text{ОФВ1}$ ) і якості життя ( $\Delta\text{SGRQ}$ ), та водночас зазнали найбільших вірогідних змін при оцінці лікування.

Аналіз взаємозв'язку між однією якісною ознакою та предикторами проводився з використанням моделі логістичної регресії з покроковим включенням предикторів. Проведений метод покрокової логістичної регресії дозволив виділити 4 найбільш значущих показника: МОШ 50, МОШ 75, ІЛ-8 та СРБ, що можуть використовуватися як прогностичні фактори для прогнозування чи буде змінюватися ОФВ1 у пацієнтів при додаванні реабілітаційної програми.

За результатами проведеного регресійного аналізу найбільш статистично значущий зв'язок якості життя, що оцінювалось за допомогою шкали SGRC, встановлено із сироватковим рівнем СРБ та ОФВ1.

Для підтвердження та ілюстрації створеної моделі було використано апарат ROC-кривих, що дозволило зобразити взаємодію чутливості і специфічності з метою визначення оптимального значення, що розділяє хворих на групу з позитивною відповіддю на комбіновану терапію та групу, що толерантна до реабілітації.

Найбільш чутливим серед відібраних предикторів став рівень СРБ. При хорошій прогностичній можливості (Area under ROC curve – площа під ROC-кривою ( $AUC$ ) = 0,774) чутливість предиктора становила 100 % при помірній специфічності 64,7 %. Граничний критерій становив 7,6 г/л ( $p = 0,0013$ ).

Площа під ROC-кривою  $AUC$  при аналізі рівня ОФВ1 до лікування складала 0,873, що відповідає дуже хорошій прогностичній можливості моделі; специфічність становила 70,6 %, чутливість – 93,9 %, граничний критерій для визначення ефективності реабілітаційної програми в досліджуваній групі склав > 69 ( $p < 0,0001$ ).

МОШ 50 мала  $AUC = 0,706$ , що відповідає хорошій прогностичній можливості моделі, високий показник чутливості (92,3 %) але помірну специфічність (40,5 %). Граничний критерій для визначення ефективності реабіліта-

ційної програми в досліджуваній групі > 21,6 ( $p = 0,0128$ ).

Схожі дані були отримані при аналізі МОШ 75. Площа під ROC-кривою  $AUC$  становила 0,733, що відповідає хорошій прогностичній можливості моделі, але в даному випадку відзначалась напроти помірної чутливості (61,5 %) при високій специфічності (86,5 %) моделі. Граничний критерій для визначення ефективності реабілітаційної програми в досліджуваній групі > 31,65 ( $p = 0,0070$ ).

Ще один показник запальної активності – рівень ІЛ-8, довів свою значущість у розробленій моделі. Площа під ROC-кривою  $AUC$  становила 0,713, що відповідає хорошій прогностичній можливості моделі, відзначалась помірною чутливістю (61,5 %) при хорошій специфічності (78,4 %) моделі. Граничний критерій становив 18,13 пг/мл ( $p = 0,0089$ ).

Проведена перевірка гіпотези, щодо прогностичного значення визначених предикторів ефективності лікування, у дослідженні за участю 30 пацієнтів з АХП на тлі ГХ (група 2А), довела достовірність цих критеріїв у якості предикторів.

### Обговорення

Згідно з результатами нашого дослідження, можна стверджувати, що у хворих з АХП на тлі ГХ, які перебувають на стандартному медикаментозному лікуванні, додавання активної реабілітаційної програми (фізична реабілітація у поєднанні із освітньою програмою) достовірно покращує реакцію бронхів на дію бронходилататорів при проведенні спірометричного тесту, зменшує клінічні прояви, задишку та покращує якість життя та толерантність до фізичного навантаження згідно з опитувальниками (CATCOPD, mMRC, SGRQ та результатами Т6х).

Аналіз ефективності лікування хворих на АХП на тлі ГХ встановив, що незважаючи на позитивний вплив комбінованої терапії в цілому у групі, частина хворих не відповідає на додавання комплексної реабілітаційної програми.

Спираючись на результати проведеного регресійного аналізу можна вважати, що наявність позитивної динаміки показника ОФВ1 в динаміці комплексного лікування пов'язана із показниками вихідної МОШ 50, МОШ 75 та активністю системного запалення (ІЛ-8, СРБ), а позитивна динаміка якості життя, що оцінювалось за допомогою опитувальника SGRC,

пов'язана із сироватковим рівнем СРБ та ОФВ1.

Таким чином, згідно проведеному дослідженню наявність таких критеріїв як ОФВ1 <

### Висновки

Під впливом застосованих нами реабілітаційних заходів у хворих відбувалися певні позитивні зрушення показників функції серцево-судинної та дихальної системи, толерантності до фізичного навантаження, а також якості життя.

Однак, хоча спостерігається позитивний вплив комбінованої терапії в цілому у групі, частина хворих не відповідає на додавання комплексної реабілітаційної програми.

Недостатня ефективність комплексної терапії у хворих з АХП на тлі ГХ асоційована з такими вихідними параметрами, як ОФВ1, мош 50, МОШ 75, СРБ, ІЛ-8, тому рекомендовано

69 %, мош 50 < 21,6 %, МОШ 75 < 31,65 %, СРБ > 7,6 г/л, ІЛ-8 > 18,13 пг/мл може передбачати толерантність до проведення фізичної реабілітації і недоцільність її використання.

визначення цих параметрів, як прогностичних критеріїв ефективності лікування.

Тому, з метою поточного контролю клінічного та функціонального статусу хворих на АХП на тлі ГХ та контролю в динаміці лікування рекомендоване обов'язкове динамічне визначення показників функції зовнішнього дихання та їх оцінка.

Рекомендовано поглиблене всебічне обстеження, динамічне спостереження та розробка індивідуальної програми лікування та реабілітації хворих на БА в поєднанні з ХОЗЛ на тлі ГХ з несприятливими прогностичними критеріями ефективності комплексного лікування.

### Перспективи подальших досліджень

Поглиблене вивчення механізмів, що відповідають за недостатню ефективність комплексного лікування хворих на АХП на тлі ГХ, та пошук шляхів їх корекції.

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Відомості про авторів

**Тимченко Ганна Андріївна**, аспірант кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти (hanna.zaprovalna@gmail.com, +380509656885).

### References (список літератури)

1. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. (2018, November 12). Retrieved from [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections2015\\_2030/en/](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections2015_2030/en/).
2. The Global Impact of Respiratory Disease – Second Edition. (2018, October 23). Retrieved from <https://www.mdedge.com/chestphysician/article/140055/society-news/global-impact-respiratory-disease-second-edition>.
3. The Global Impact of Respiratory Disease – Second Edition. (2018, October 23). Retrieved from <https://www.mdedge.com/chestphysician/article/140055/society-news/global-impact-respiratory-disease-second-edition>.
4. From diagnosis and initial treatment of asthma, copd and asthma-copd overlap. 2017. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA-GOLD-](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA-GOLD-2017-overlap-pocket-guide-wms-2017-ACO.pdf)
5. Pleasants RA, Ohar JA, Croft JB, Liu Y, Kraft M, Mannino DM, ... Herrick HL. (2013). Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma—Patient Characteristics and Health Impairment. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 131023065803008. doi: 10.3109/15412555.2013.840571
6. Yeh J-J, Wei Y-F, Lin C-L, & Hsu W-H. (2017). Association of asthma—chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome with coronary artery disease, cardiac dysrhythmia and heart failure: a population-based retrospective cohort study. *BMJ Open*, 7(10). doi: 10.1136/bmjopen-2017-017657.
7. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J & Nordestgaard BG. (2016). Blood Eosinophils and Exacerbations in

- Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(9), 965–974. doi: 10.1164/rccm.201509-1869oc
8. Barnes PJ. (2015). Therapeutic approaches to asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 136(3), 531–545. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.052>
  9. Tocci G, Cicero AF, Salvetti M, Passerini J, Musumeci MB, Ferrucci A ... Volpe M. (2015). Attitudes and preferences for the clinical management of patients with hypertension and hypertension with chronic obstructive pulmonary disease in Italy: main results of a survey questionnaire. *Internal and Emergency Medicine*, 10(8), 943–954. doi: 10.1007/s11739-015-1256-y
  10. Banach M, Aronow W & Chandy. (2013). Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Integrated Blood Pressure Control*, 101. doi: 10.2147/ibpc.s33982
  11. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, Fabbri LM, & Clini EM. (2008). Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax*, 63(6), 487–492. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.086371>
  12. Carreiro A, Santos J & Rodrigues F. (2013). Impact of comorbidities in pulmonary rehabilitation outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Revista portuguesa de pneumologia*, 19(3), 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.12.004>
  13. Nici L & ZuWallack R. (2015). Pulmonary Rehabilitation for Patients with Chronic Airways Obstruction. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 3(4), 512–518. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.05.023>
  14. Hornikx M, Van Remoortel H, Demeyer H, Marcal Camillo CA, Decramer M, Janssens W & Troosters T. (2013). The influence of comorbidities on outcomes of pulmonary rehabilitation programs in patients with COPD: a systematic review. *BioMed research international*, 2013:146-148. <https://doi.org/10.1155/2013/146148>

(received 29.04.2020, published online 29.06.2020)

(одержано 29.04.2020, опубліковано 29.06.2020)

Abstract

O. I. Kolenko,

<sup>1</sup>I. O. Chemerys,

I. V. Chernetskyi,

*Sumy State University, 2, Rymko-  
ho-Korsakova str., Sumy, Ukraine,  
40007;*

<sup>1</sup>*Communal Institution of Sumy  
City Council "City Clinical Hospi-  
tal No.4", 3, Pratsi str., Sumy,  
Ukraine, 40000*

**EFFECTIVENESS OF EARLY REHABILITATION  
IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE  
IN NEUROLOGY UNIT**

**Introduction.** The theoretical grounding and solution of the scientific problem, which consist in the study of factors that contribute to the improvement of patients with ischemic brain stroke rehabilitation, are presented in this paper; it is a study of modern methods of rehabilitation and their effectiveness. The objective of the study was to find out reasons why the conducted research shows the significant importance of the use of kinesitherapy, transcutaneous electrical nerve stimulation, and psychotherapy in the system of early rehabilitation of patients.

Based on the study, we established that lateralization of brain lesions is an important factor that affects the rehabilitation potential of patients.

The signs of motor impairment and cognitive deterioration in patients with ischemic stroke requires the development of individual and intensive rehabilitation measures in order to restore brain function, and adequate treatment of all possible manifestations that impair the effectiveness of rehabilitation and the quality of patients' life after ischemic stroke. In addition, our task was to study the incidence of post-stroke depressive disorders and their relationship with psychosocial factors.

**Material and methods.** The empirical part was performed by collecting information about 60 patients who were treated and had initial rehabilitation in the early recovery period in the stroke unit. Patients were divided into 2 groups according to the timing of recovery to assess the likelihood of post-stroke depression and recovery against time. The analysis of data obtained after processing of materials was carried out using Microsoft Excel'16 program. Statistical processing of the results was carried out by the method of variational statistics using the Student's test. The data were collected from patients with cerebral circulation disorders of Communal Institution in neurology unit of Sumy City Council "City Clinical Hospital No.4".

**Study results:** It was established that gender is not a determining factor in the recovery of patients after ischemic stroke and does not significantly impact the rehabilitation prognosis. The most effective factors in recovering lost functions and skills after an ischemic stroke were complexity, phasing, and early start of rehabilitation measures.

Post-stroke depression is a common consequence of ischemic stroke

and 54 (90 %) patients ( $p < 0.05$ ) have it. The characteristic feature of depression in post-stroke patients was the persistence of symptoms, mild and moderate degree of severity, criticism of their condition, etc. Depressive disorders were complex, polymorphic, and included signs of both organic depression and personal response to the development of a brain damage. The relationship of depression with the severity of neurological deficits, localization of the focus, as well as with psychosocial factors such as lonely living, loss of work, high social and professional status were shown. Further study of cognitive impairment and the role of specialists in solving the problem of their correction are required. Thus, a complete clinical-neurological and rehabilitation characteristic of patients with different baseline data and conditions is given, based on the results of our own research.

**Keywords:** stroke, ischemic stroke, rehabilitation, depression, transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS.

**Corresponding author:** o.kolenko@med.sumdu.edu.ua

#### Резюме

О. І. Коленко,

<sup>1)</sup>І. О. Чемерис,

І. В. Чернецький,

Сумський державний університет,  
вул. Римського-Корсакова,  
2, Суми, Україна, 40007;

<sup>1)</sup>КНП «Клінічна лікарня №4»,  
Сумської міської ради,  
вул. Праці, 3, Суми, 40000

#### ЕФЕКТИВНІСТЬ РАННЬОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ В УМОВАХ НЕВРОЛОГІЧНОГО ВІДДІЛЕННЯ

**Вступ.** Наявність ознак рухових та когнітивних порушень у пацієнтів з ішемічним інсультом (ІІ) вимагає розробки програми індивідуальних та інтенсивних реабілітаційних заходів з метою відновлення функцій мозку, та адекватного лікування всіх можливих проявів, які погіршують відновлення. Встановлено, що стать не є визначальним фактором відновлення хворих після ішемічного інсульту і суттєво не впливає на прогноз реабілітації. Комплексність, етапність, ранній початок реабілітаційних заходів – найбільш ефективний фактор відновлення втрачених функцій та навичок після ІІ.

**Мета роботи.** Надати теоретичне обґрунтування та розв'язання наукової задачі, яка полягає у вивченні факторів, що сприяють покращенню реабілітації хворих з ІІ; вивчити сучасні методи відновлення функцій та їх ефективність. Проведене дослідження показує суттєву значимість застосування кінезітерапії, черезшкірної електростимуляції (ЧЕНС) та психотерапії у системі ранньої реабілітації хворих.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 60 хворих, які лікувалися та проходили початковий реабілітаційний курс у ранньому відновному періоді в умовах неврологічного відділення для хворих з порушеннями мозкового кровообігу КУ СМР «Міська клінічна лікарня №4». Пацієнти були розділені на 2 групи залежно від термінів відновлення з метою оцінки ймовірності розвитку післяінсультного депресивного стану та динаміки відновного лікування. Аналіз даних, отриманих після обстеження, проводився за допомогою програм "Microsoft Excel'16". Статистичну обробку результатів здійснювали методом варіативної статистики за критерієм Стьюдента.

**Результати.** На основі дослідження встановлено, що латералізація ураження при ішемічному інсульті являється важливим фактором, який впливає на реабілітаційний потенціал хворих. Депресія є частим наслідком ішемічного інсульту і через 6 місяців відмічається у 54 (90 %) хворих ( $p < 0,05$ ). Її характерними рисами у постінсульт-

них хворих були стійкість симптомів, легкий та помірний їх ступінь, перевага соматовегетативної симптоматики, збереження критики до свого стану та інші. Депресивні розлади мали складний, поліморфний характер і включали ознаки як органічної депресії, так і особистісну реакцію на розвиток мозкової катастрофи.

**Ключові слова:** інсульт, реабілітація, депресія, черешкірна електронейростимуляція, ЧЕНС.

**Автор, відповідальний за листування:** o.kolenko@med.sumdu.edu.ua

## Introduction

For over 15 years, staff and young scientists from the Department of Neurosurgery and Neurology have been studying the epidemiology of stroke in the region. In addition, the complex of studies must include monitoring the correctness of care for patients with cerebrovascular disease, the effectiveness of preventive measures, as well as the problem of reducing disablement and restoration of functions, which is not only a medical but also an economic problem.

Brain stroke usually leaves behind a specific neurological deficit. At this particular time, the question of correct, or rather, effective, organization of rehabilitation activities arises before the neurologists [1, 2, 5, 6]. We were confronted with a question to study and analyze the degree of functional failure after stroke, to evaluate the current system of rehabilitation methods that are currently available in the inpatient unit, to determine ways to improve this area of medical care. About 80 % of survivors of ischemic stroke (IS) become disabled, some of them require permanent care. The result is economic losses. By the end of the acute stroke period, hemiparesis was observed in 81.2 % of patients who survived, including hemiplegia – 11.2 %, severe and rough hemiparesis – 11.1 %, mild and moderate hemiparesis – 58.9 %. The indicators do not differ from data of other studies [3, 4, 7, 9].

In recent years, there has been evidence of impact of cognitive impairment on the effectiveness of rehabilitation in post-stroke patients. Depression is another factor that has a negative effect on the recovery process and increases the risk of mortality. Recently, this problem has become an issue in many countries around the world. However, the interval of time and the category of patients affected by cognitive disorders are not yet determined.

Increased number of strokes, insufficient study of the recovery capabilities, lack of a clear recovery program, absence of staff of rehabilitation therapist encourage a well-founded study of this

problem, because rehabilitation is most effective in the first weeks [8, 10].

## Materials and methods of research

The current study was conducted in neurology unit for patients with cerebral circulation disorders of Communal Institution of Sumy City Council “City Clinical Hospital No. 4”. The diagnosis of cerebral ischemic stroke was based on American Stroke Association recommendations and defined as clinical evidence of cerebral, focal ischemic injury based on symptoms persisting > 24 hours and other etiologies excluded with mandatory neuroimaging verification. Patient status was assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) during hospitalization to determine the severity of the stroke, and the Barthel scale to determine the patient’s daily activity in the year since. The study of cognitive function was abandoned because of the inability to evaluate it adequately in patients with speech disorders. All patients underwent conventional basic therapy in accordance with current recommendations for the treatment of stroke against the background of monitoring critical indicators to vital functions, like respiratory rate and heart rate, body temperature, arterial pressure, electrocardiography. All patients were examined by a therapist, an ophthalmologist, and, if necessary, also a neurosurgeon, a cardiologist, a vascular surgeon. The obtained results were subjected to statistical processing with the calculation of arithmetic mean (M) and standard error of the mean (m). The significance of differences in the compared parameters was calculated using the Student’s rate. Differences were considered significant at  $p < 0.05$ . The calculation was made using Microsoft Excel’ 16.

Sixty patients who underwent an initial rehabilitation course in the early recovery period in the department were examined to resolve these tasks. Thirty-two of them were men and 28 were women. Patients were divided into 2 groups of 30 people each in our study. In the first group (A) active rehabilitation activities were carried out with some additional techniques at the request of

patients and relatives, including kinesitherapy (expanded complex of active gymnastics, breathing exercises and self-care training), transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), exercise therapy, massage. Patients who refused additional procedures or had contraindications were included in the second (B) group. They were conducted exercise therapy and massages. Working-age persons – 19, disabled – 41. The patients were divided into 2 groups of 30 people each. Among all men studied, 17 patients were 51 to 60 years old and 15 were older than 61 years. Women at the time of stroke predominated at the age of 60–70 years (16 people), 9 people at the age of 81 years and 3 women under 40 years.

Patients were also divided into groups for lateralization of lesions, lesions of the right hemisphere – 29 people (group R), left ones – 31 people (group L). An individual program was developed for each patient, according to his somatic condition, the severity of the IS, the degree of paresis, etc. All patients were examined by a staff speech therapist. Interviews with the purpose of psychological unloading of the patient and his relatives and educational work were conducted at the initiative of the researches.

Almost all patients were admitted to the neurology unit for patients with cerebrovascular diseases by ambulance crews, 68.9 % of them within 3-6 hours (within the «therapeutic window») from the moment of development of clinical manifestations of IS.

#### Research results

According to the NIHSS scale, the neurological deficit was moderate in both groups in most cases. For group A, the mean score was  $24 \pm 5.5$  for group B it was  $22 \pm 5.3$ . A mild degree of impairment was observed in 2 (3.3 %) patients (only group B). Severe neurological deficits were observed in 4 (6.6 %) cases in group B and in 3 (5 %) in group A. The most severe disorders were observed in 2 (3.3 %) patients, only in group A.

The proportion of the possible factors that caused the brain crash was: 26 % of patients with arterial hypertension, 12 % had arterial fibrillation, 15 % had diabetes mellitus, 3 % had mitral heart defects. Among other reasons, 18 % of patients (mostly men) had damage habits (alcohol, smoking), 16 % had psycho-emotional stress, 6 % had multifactorial causes, 4 % had no known cause.

The focus of the study was on evaluating the effectiveness of motor function recovery using a comprehensive approach. The Barthel index was determined among all patients, in group A it

corresponded to  $87 \pm 4.3$  and in group B  $75 \pm 5.6$ . In group A it was  $16 \pm 0.2$  % higher than the control group. The obtained data indicate an unmistakable prediction ( $p < 0.05$ ) that a comprehensive approach to rehabilitation with the use of TENS, psychotherapy, massage, exercise therapy positively effect on the recovery of motor function. The physiological order of recovery in all groups did not change. Initially, an arbitrary movement usually lost after acute brain ischemia, then hemiplegia becomes hemiparesis with a predominant distal limb disorder.

The process in the studied patients began with the leg, then the upper extremity of the hand joined, with the proximal extremities. A few days after the brain lesion, the muscle tone of the paralyzed limbs changed: there was an increase in flexor tone in the arm, and in the led the extensor leg.

Regarding the lateralization of the lesion, the values obtained after Barthel evaluation were: group R –  $75 \pm 5.6$ , and group L –  $86 \pm 4.4$ . This may be due to the fact that the right hemisphere is responsible for features such as spatial orientation, music perception and sensitivity, and the center that is responsible for speech is located in the right hemisphere of the brain only in left-handed. Indicators of patients with the left hemispheric localization of the ischemia are higher on  $15 \pm 0.6$  %. The unmistakable prediction is also 95.5 % ( $p < 0.05$ ) due to left hemisphere localization.

Assessment of patients on the Barthel scale, by gender, revealed the following result: men had  $80 \pm 5.1$  points, women –  $79 \pm 5.2$ . No significant difference between the indicators was obtained, so it can be argued that the patient's gender may not be a factor affecting the rehabilitation potential of patients with ischemic stroke.

Post-stroke depression refers to organic depression indicated by F 06.32 in International Classification of Diseases-10. To assess the severity, we chose the well-known Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), which has been used repeatedly in stroke patients and there is strong evidence of its sensitivity.

Signs of clinically defined depression syndrome, defined on the HADS scale, were found in 76.6 % of patients, in 1-3 months after stroke, and in 90 % of patients in 3-6 months according to follow-up observations. In 1-3 months after stroke, the overall HADS score was  $7 \pm 1.45$  points, that is corresponding to mild depression and in 3-6 months it was  $9 \pm 1.45$  points, that is corresponding to moderate depression ( $p < 0.05$ ). As a rule, the symptoms of depression were persistent. The severity of depression in the vast majority of patients was mild and moderate.

The analysis of the development of the depression, depending on the localization and severity of stroke was held. We did not find a clear dependence on the development of depression on the localization of stroke. It could only be noted that more pronounced depression was observed in patients with right-sided localization of the IS. In accordance with the results in group A, the proportion of patients with a mild form of depression was 76.6 %. In group B, the rate was 86.7 %, but it was mild and moderate depression.

Unfortunately, to date, rehabilitation activities in municipal hospitals have been constructed in such a way that the greatest attention is paid to motor rehabilitation. This can be explained by the considerable social importance of immobility, which requires the involvement of outside assistance, causes the disability and financial costs of society.

### Conclusions

1. In the course of the work, the current state of providing rehabilitation assistance to patients in the conditions of further industry reform was studied and analyzed. The conducted research shows the significant importance of the use of kinesitherapy, TENS and psychotherapy in the system of early rehabilitation of patients. The fact that lateralization of lesions in IS is an important factor influencing the rehabilitation potential is confirmed. The presence of signs of movement and cognitive impairment in patients with brain ischemia requires the development of a program of individual and intensive rehabilitation measures to restore brain function and adequate treatment of all possible manifestations that impair the effectiveness of rehabilitation measures and impair the quality of life of patients after stroke. The most effective factors in recovering of lost functions and skills after an IS are complexity, phasing, early start of the rehabilitation.

It is established that gender is not a determining factor in the recovery of patients after IS and does not significantly affect the prognosis of rehabilitation.

2. Thus, the conducted comprehensive

Nevertheless, equally important is psychological and speech rehabilitation, because speech is a no less important tool for the work of a particular category of patients, and psychological correction in the presence of defects contributes to reducing the percentage of post-stroke depressive states. Swallowing disorders are also within the competence of the speech therapist. Productive rehabilitation has not yet been established with this category of patients. The primary method of correction of post-stroke speech disorders is to renew speech, reading, and writing sessions with a speech therapist- aphasiologist or neuropsychologist conducted on the background of receiving nootropics. However, not always the staff of the department has specialists at the appropriate level. However, this is a reason for further in-depth research.

epidemiological, clinical and neurological, the statistical study made it possible to assess the epidemiological situation in Sumy region and in the Sumy city, study the most common risk factors, determine the rehabilitation potential of patients and indicate that early approach, consistency and individuality contribute to effective recovery after stroke. The obtained results allow developing and proposing measures to improve the rehabilitation program aimed at increasing the daily activity of the patient's life with stroke.

3. To increase the effectiveness of the rehabilitation period of patients with stroke and to improve the system of providing care assistance, the following measures should be followed: 1) to encourage patients to active rehabilitation activities and all necessary techniques to improve lost functions; 2) create conditions for the introduction of advances physical rehabilitation techniques, including the TENS and special exercises for the acquisition of self-care skills; 3) adhere to the principles of duration and complexity of rehabilitation; 4) actively involve patients' relatives, provide outreach and psychological support measures.

### Prospects for future research

1. Define and expand the role of related specialists in the treatment of cognitive dysfunctions.
2. Particular attention should be given to the problem of speech rehabilitation and resumption of swallowing.
3. Expand the role of a speech therapist in the rehabilitation of verbal function.

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

**Відомості про авторів**

**Коленко Оксана Іванівна**, СумДУ, доцент кафедри нейрохірургії та неврології, e-mail: o.kolenko@med.sumdu.edu.ua, тел. +380954821636;

**Чемерис Інна Олександрівна**, лікар-невропатолог, магістр, КНП «Клінічна лікарня №4», Сумської міської ради, вул. Праці,3, Суми, 40000, e-mail: neiro@med.sumdu.edu.ua, тел. +380668536863;

**Чернецький Ігор Володимирович**, Сумський державний університет, студент, вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, Україна, 40007, e-mail: neiro@med.sumdu.edu.ua, тел. +380542646444.

**References**

1. Bruni MF, Melegari C, De Cola MC, Bramanti A, Bramanti P, Calabrò RS. What does best evidence tell us about robotic gait rehabilitation in stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2018; Feb;48:11-17. doi: 10.1016/j.jocn.2017.10.048
2. Bindawas SM, Vennu V, Mawajdeh H, Alhaidary H. Functional outcomes by age after inpatient stroke rehabilitation in Saudi Arabia. *Clin Interv Aging.* 2017; Oct 24;12:1791-1797. doi: 10.2147/CIA.S145402
3. Maier M, Ballester BR, Verschure PFMJ. Principles of Neurorehabilitation After Stroke Based on Motor Learning and Brain Plasticity Mechanisms. *Front Syst Neurosci.* 2019; Dec 17;13:74. doi: 10.3389/fnsys.2019.00074
4. Mamin FA, Islam MS, Rumana FS, Faruqui F. Profile of stroke patients treated at a rehabilitation centre in Bangladesh. *BMC Res Notes.* 2017; Oct 27;10(1):520. doi: 10.1186/s13104-017-2844-x
5. Tararoschenko NV, Babkina NV, Aliynik DA, Kovalenko VM, Yangol VI. [Early rehabilitation of patients with stroke in neurological department]. *Ukrainian Neurological Journal.* 2015; 2: 77-81.
6. Vynchuk SM, Fartushna OYe. [Early rehabilitation after acute ischemic cerebrovascular events]. *International Neurological Journal.* 2016; 8(86): 34-39. doi: 10.22141/2224-0713.8.86.2016.90909
7. Wang XC, Liu T, Wang JH, Zhang JJ. Post-stroke hand spasm treated with penetrating acupuncture combined with kinesiotherapy: a randomized controlled trial. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2020; Jan 12;40(1):21-5. doi: 10.13703/j.0255-2930.20190106-k0003
8. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2016; Jun;47(6):e98-e169. doi: 10.1161/STR.0000000000000098
9. Zhang ZQ, Li KP, He J, Jiang LM, Wang W, Hu XS, Feng W. Acupuncture of fascia points to relieve hand spasm after stroke: a study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials.* 2020; Jan 10;21(1):69. doi: 10.1186/s13063-019-3999-7
10. Zirk M, Storm V. Subjective Stroke Impact and Depressive Symptoms: Indications for a Moderating Role of Health-Related Locus of Control. *Front Psychiatry.* 2019; Dec 19;10:918. doi: 10.3389/fpsy.2019.00918

(received 09.03.2020, published online 29.06.2020)

(одержано 09.03.2020, опубліковано 29.06.2020)

## Abstract

O. S. Khukhlina,

O. Ye. Hryniuk,

A. A. Antoniv,

*Higher Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", 10 Teatralna Square, Chernivtsi, 58002 Ukraine*

### OXIDATIVE STRESS INTENSITY AND STATE OF SEPARATE ANTIOXIDANT PROTECTION FACTORS IN ANTRAL TREATMENT IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS, OBESITY, AND CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

**The aim of the research** was to assess the effectiveness of Antral regarding to the impact on the intensity of lipid peroxidation, antioxidant system factors in NASH patients against the background of obesity and comorbidity with COPD.

**Material and methods of research:** 76 NASH patients with class I obesity of and COPD 2-3 D were examined: 23 patients (group 1 – control group) received basic NASH therapy (Esensiale forte N (Sanofi Avenis/Nutterman and Cie GmbH) 300 mg, 2 caps., 3 times per day) for 30 days and COPD therapy (Symbicort Turbuhaler (budesonide 160 mg/d + formoterol fumarate 4,5 mg/s) (AstraZeneca AB, Sweden) inhaled 2 times per day for 30 days, Berodual (ipratropium/fenoterol (250/500 mg/ml) (Institute de Angele Italy/Boehringer Ingelheim International GmbH) nebulizer inhalation 2 times per day, azithromycin (Azithro Sandoz, Ukraine Sandoz) 500 mg, 1 time per day for 10 days). The second group (basic group, B1) consisted of 25 NASH patients with class I obesity and COPD 2-3 D, in addition to the same basic COPD therapy, they received Antral (Farmak, Ukraine) 200 mg, 3 times per day for 60 days as a hepatoprotector. The third group (basic group, B2) included 28 NASH patients with class I obesity and COPD 2-3 D, except the same basic COPD treatment, they received Antral (Farmak, Ukraine) 200 mg, 3 times per day as a hepatoprotector, and Phytostatin (Polyconazole) (OmniFarma LLC, Ukraine) 20 mg after dinner for 30 days.

**Research results.** In NASH patients against the background of obesity and COPD, a significant intensity of oxidative stress has been established with an increase of intermediate and final products of lipid peroxidation content in blood (in 1.7–2.2 times,  $p < 0.05$ ) against the background of a significant deficit in the restored glutathione in blood (in 1.6 times,  $p < 0.05$ ), which was accompanied by a compensatory voltage of catalase activity (increases in 1.7 times,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The combined prescription of Antral for 30 days led to a significant correction of oxidative-antioxidant homeostasis in NASH patients against the background of obesity and COPD with a probable decrease of malonic aldehyde, isolated double bonds, conjugated diens

( $p < 0.05$ ), a probable increase the reduced glutathione content in red blood cells ( $p < 0.05$ ).

**Key words:** non-alcoholic steatohepatitis, obesity, chronic obstructive pulmonary disease, oxidative stress, antral.

**Corresponding author:** [antonivalona@ukr.net](mailto:antonivalona@ukr.net)

## Резюме

О. С. Хухліна,  
О. Є. Гринюк,  
А. А. Антонів,  
ВДНЗ України «Буковинський  
державний медичний універси-  
тет», Театральна пл., 2, м. Чер-  
нівці, Україна, 58002

## ІНТЕНСИВНІСТЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА СТАН ОКРЕМИХ ЧИННИКІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ АНТРАЛЕМ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, ОЖИРІННЯ ТА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

**Мета роботи** – визначення ефективності застосування антралю щодо впливу на інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, стан чинників антиоксидантної системи у хворих на НАСГ на тлі ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ.

**Матеріал та методи дослідження:** обстежено 76 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2-3 D, з яких 23 хворих (1 група – контрольна) отримували базисну терапію НАСГ (Ессенціале форте Н (Санофі-Авенсіс/Наттерман енд Сайї ГмбХ) 300 мг по 2 капс. 3 рази на день) 30 днів та терапію ХОЗЛ (Симбікорт Турбухалер (будесонід 160 мкг/д + формотеролу фумарат 4,5 мкг/д) (АстраЗенека АБ, Швеція) інгаляційно 2 рази в день 30 днів; Беродуал (іпратропіум/фенотерол (250/500 мкг/мл) (Інститут де Ангелі, Італія/Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ) небулайзерні інгаляції 2 рази в день, Азитроміцин (Азитро Сандоз, Сандоз Україна) 500 мг 1 раз в день 10 днів. Друга група (основна, O1) 25 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2-3 D, крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ, в якості гепатопротектора отримували Антраль (Фармак, Україна) 200 мг 3 рази в день 30 днів. Третя група (основна, O2) 28 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2-3 D, крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ, в якості гепатопротектора отримували Антраль (Фармак, Україна) 200 мг 3 рази в день та, додатково, Фітостатин (Поліконазол) (ООО ОмніФарма, Україна) 20 мг після вечері упродовж 30 днів.

**Результати дослідження.** У хворих на НАСГ за коморбідності з ожирінням та ХОЗЛ встановлено значну інтенсивність оксидативного стресу зі зростанням вмісту в крові проміжних та кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів (у 1,7–2,2 рази,  $p < 0,05$ ) на тлі істотного дефіциту в крові відновленого глутатіону (у 1,6 рази,  $p < 0,05$ ), що супроводжувалося компенсаторним напруженням активності каталази (зростання у 1,7 рази,  $p < 0,05$ ).

**Висновок.** Комбіноване призначення Антралю упродовж 30 днів призвело до істотної корекції оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на НАСГ із ожирінням та ХОЗЛ із вірогідним зниженням вмісту в крові малонового альдегіду, ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів ( $p < 0,05$ ), вірогідним зростання вмісту в еритроцитах відновленого глутатіону ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень, оксидативний стрес, антраль.

**Автор, відповідальний за листування:** [antonivalona@ukr.net](mailto:antonivalona@ukr.net)

**Вступ**

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), за умов підвищення рівня захворюваності на ожиріння, цукровий діабет (ЦД) та метаболічний синдром (МС), почала розглядатися як самостійна нозологічна одиниця [1]. Поняття НАЖХП включає дві морфологічні форми захворювання з різним прогнозом: стеатоз печінки (СП) та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [2]. Щоб СП трансформувався у НАСГ, за сучасним уявленням про патогенетичні механізми даного процесу, потрібні певні екзогенні передумови окрім ожиріння печінки (тобто «першого поштовху») [3, 4]. Внаслідок цих впливів активується система перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) з виникненням оксидативного стресу та підвищується продукція прозапальних цитокінів (ЦК), зокрема ФНП- $\alpha$ , ІЛ2, ІЛ6 тощо («другий поштовх») [5, 6]. Тобто НАСГ може сформуватися у пацієнтів з початковим СП лише при наявності додаткового джерела окиснювального стресу, внаслідок чого посилюється ліпопероксидація біомембран печінкових клітин, знижується ступінь адекватного захисту гепатоцитів, що спричиняє появу некрозів та розвиток запалення у паренхімі печінки та свідчить про НАСГ [7, 8]. Оксидативний стрес, унаслідок накопичення в крові й тканинах продуктів ПОЛ, пригнічення функціональної активності системи антиоксидантного захисту (АОЗ) та імунодефіцитні стани, що супроводжують хронічні запалення дихальної системи як неспецифічного, наприклад хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [9], так і туберкульозного генезу [10], можливо, відіграють роль «другого поштовху» під час трансформації СП у НАСГ та зумовлюють його невпинне прогресування.

Таким чином, можна припустити, що поєднання ХОЗЛ та НАСГ може сприяти взаємообтяжуючому впливу: провокувати подовження стадії загострення, перешкоджати формуванню повноцінної ремісії, приводити до розвитку ускладнень і т. ін. Обмежений вибір лікарських засобів, які впливають на різні ланки патогенезу НАСГ та ХОЗЛ, і відсутність єдиного підходу до лікування визначають необхідність подальших досліджень з метою оцінки ефективності і оптимізації існуючих схем терапії.

З нової групи гепатопротекторів особливе місце займають препарати, створені на основі координаційних сполук. Даний перспективний

напрямок моделювання ферментних систем став підставою створення оригінального препарату Антраль («Фармак», Інститут фармакології і токсикології НАМН України (Київ) і Національний фармацевтичний університет (Харків)), який володіє гепатопротекторною, антиоксидантною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною, протизапальною, анальгетичною, імуномодулюючою дією, тобто є універсальним гепатопротектором [11, 12]. Протизапальна дія препарату ґрунтується як на його здатності пригнічувати циклооксигеназу, зменшуючи синтез простагландинів та інших медіаторів запалення, так і на пригніченні процесів вільно-радикального окиснення і посилення процесів нейтралізації вільних радикалів; при цьому знижується проникність клітинних мембран, зменшується вираженість цитолітичного синдрому, що запобігає деструкції гепатоцитів та знижує інтенсивність запального процесу в бронхах [13, 14].

Щодо корекції ліпідного спектру, то на українському фармацевтичному ринку з'явився новий засіб, який сприяє зниженню загального холестерину та рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), поліпшує ліпідний спектр крові, — полікозанол («ФітоС-татин», «ОмніФарма», Україна) [15].

**Мета дослідження:** визначення ефективності застосування антралю щодо впливу на інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, стан чинників антиоксидантної системи у хворих на НАСГ на тлі ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ.

**Матеріал та методи.** В дослідженні взяли участь 76 хворих на НАСГ із ожирінням І ст. та ХОЗЛ 2-3 D, які були розподілені на 3 групи залежно від отриманого лікування. 1 групу – контрольну склали 23 хворих які отримували терапію НАСГ (Ессенціале форте Н (Санофі-Авенсіс/Наттерман енд Сайї ГмбХ) в дозі 300 мг по 2 капс. 3 рази на день) протягом 30 днів та базисну терапію ХОЗЛ (Симбікорт Турбухалер (будесонід 160 мкг/д + формотеролу фумарат 4,5 мкг/д) (АстраЗенека АБ, Швеція) в інгаляціях двічі на день тривалістю 30 днів; Беродуал (іпратропіум/фенотерол (250/500 мкг/мл) (Інститут де Ангелі, Італія/Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ) інгаляційно за допомогою небулайзера 2 рази в день, Азитроміцин (Азитро Сандоз, Сандоз Україна) в дозі 500 мг 1 раз в день протягом 10 днів. 25 хворих

на НАСГ із ожирінням І ст. та ХОЗЛ 2-3 D, що входили до другої групи (основна, О1), окрім запропонованої терапії ХОЗЛ, отримували Антраль (Фармак, Україна) 200 мг 3 рази в день 30 днів. 28 хворих на НАСГ із ожирінням І ст. та ХОЗЛ 2-3 D були включені до третьої групи (основна, О2), отримували базисне лікування ХОЗЛ, та терапію НАСГ: Антраль (Фармак, Україна) 200 мг 3 рази в день та Фітогостатин (Поліконазол) (ООО ОмніФарма, Україна) 20 мг після вечері упродовж 30 днів. Середній вік пацієнтів становив  $(55,7 \pm 3,22)$  років. 30 практично здорових осіб (ПЗО) склали групу порівняння. Діагноз НАСГ був встановлений беручи до уваги уніфікований клінічний протокол, наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. До критеріїв виключення відносили захворювання печінки вірусного генезу, спадкові патології, автоімунні чи медикаментозні гепатити, що могли проявлятися цитолітичним, холестатичним та мезенхімально-запальним синдромами, також використовували дані ультрасонографічного дослідження (УСГ) із зсувнхвильовою еластографією, стеатотесту.

Щодо ХОЗЛ, тактика ведення пацієнтів була згідно рекомендацій клінічних настанов (Наказ МОЗ України №555 від 27.06.2013 із урахуванням рекомендацій GOLD, 2019). Діагноз ожиріння встановлювали відповідно до класифікації міжнародної робочої групи з ожиріння ВООЗ (1997 р.). Пацієнтам проводили вимірювання зросту та маси тіла, обчислювали індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле (1):  $ІМТ = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 \text{ (м)}$ .

Діагноз ожиріння встановлювали при значенні ІМТ більше  $30 \text{ кг/м}^2$ .

При надходженні хворих у стаціонар визначали функціональний стан печінки за активністю печінкових ферментів, маркерів пігментного та азотистого обміну, протеїнограми, ліпидограми, іонограми, обчислення коефіцієнту де Рітиса. Пацієнтам проводили вимірювання антропометричних показників: індекс маси тіла (ІМТ), обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС) та індекс талія/стегна (ІТС =  $ОТ/ОС$ ).

Продукти переокисного окиснення ліпідів – ізольовані подвійні зв'язки, дієнові кон'югати вивчали за І. А. Волчегорським і співавт., малоновий альдегід визначали у плазмі крові та Ер – за методами Ю.А. Владимірова, А. І. Арчакова. Глутатіон відновлений в крові визнача-

ли методом титрування за О. В. Травіною у модифікації І. Ф. Мецишена, І. В. Петрової. Каталазну активність визначали використовуючи методику М. А. Королюк та співавт.

Залежно від виду проведеного дослідження та отриманих числових даних була проведена статистична обробка отриманих результатів. Отриманий розподіл перевіряли на нормальність використовуючи тести Лілієфорса, Шапіро–Уїлка, метод прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. При нормальному розподілі користувались середнім (М)  $\pm$  стандартним відхиленнями (S). За ненормального розподілу даних використовували медіану (Me) як міру положення, верхнього (Q75) і нижнього квантилів (Q25) як міри розсіювання. Дискретний статистичний розподіл вибірки мав вигляд абсолютних та відносних частот (відношення проценту спостережень до загальної кількості досліджуваних).

Використовували параметричні тести, t-критерій Стьюдента та F-критерій Фішера за умови нормального розподілу для порівняння отриманих даних. Медіанним тестом, ранговим U-критерієм Манна–Уїтні користувались при ненормальному розподілі, T-критерій Вілкоксона використовували для множинного порівняння (у випадку дослідження залежних груп). Щоб оцінити рівень залежності показників користувались кореляційним аналізом за Пірсоном у випадку параметричного розподілу, при непараметричному розподілі використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Статистичну та графічну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

**Результати дослідження.** Аналіз отриманих результатів вказує на те, що до лікування у хворих на НАСГ та ХОЗЛ показники окислотно-антиоксидантної системи були істотно розбалансовані (табл. 1). Так, вміст МА в еритроцитах (Ер) до лікування перевищував показник у ПЗО у 1,7 рази ( $p < 0,05$ ), вміст у крові ІІЗ – у 2,2 рази ( $p < 0,05$ ), вміст ДК – у 1,9 рази ( $p < 0,05$ ), що свідчить про високу інтенсивність окислативного стресу та високу ймовірність пошкодження мембран гепатоцитів та інших клітин, у тому числі, епітелію бронхів та альвеолоцитів.

**Таблиця 1 – Дані інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та стан чинників антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та ХОЗЛ у динаміці лікування (М ± m)**

	Показники	Хворі на НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ		
		Група К (n = 23)	Група О1 (n = 25)	Група О2 (n = 28)
ПЗО	МА ер., мкмоль/л	6,40 ± 0,05		
	ІПЗ, Е220/мл	2,95 ± 0,03		
	ДК, Е232/мл	1,53 ± 0,02		
	ГВ, ммоль/л	0,95 ± 0,03		
	Каталаза, ммольГВ/хв*гНв	15,05 ± 0,21		
До лікування	МА ер., мкмоль/л	10,94 ± 0,21 *	10,91 ± 0,19 *	10,88 ± 0,18 *
	ІПЗ, Е220/мл	6,50 ± 0,15 *	6,48 ± 0,16 *	6,49 ± 0,14 *
	ДК, Е232/мл	2,98 ± 0,04 *	2,99 ± 0,07 *	3,03 ± 0,05 *
	ГВ, ммоль/л	0,59 ± 0,01 *	0,58 ± 0,01 *	0,59 ± 0,01 *
	Каталаза, ммольГВ/хв*гНв	25,67 ± 0,24 *	25,71 ± 0,23 *	24,98 ± 0,27 *
Через 30 днів	МА ер., мкмоль/л	9,23 ± 0,25 */**	7,54 ± 0,21 */**/#	7,42 ± 0,23 */**/#
	ІПЗ, Е220/мл	5,38 ± 0,11 */**	4,73 ± 0,06 */**/#	4,52 ± 0,07 */**/#
	ДК, Е232/мл	2,85 ± 0,03 *	2,34 ± 0,04 */**/#	2,27 ± 0,03 */**/#
	ГВ, ммоль/л	0,68 ± 0,01 *	0,83 ± 0,01 */**/#	0,88 ± 0,01 */**/#
	Каталаза, ммольГВ/хв*гНв	21,71 ± 0,25 *	19,45 ± 0,23 */**/#	18,35 ± 0,22 */**/#

Примітки:

Група К (контрольна) – хворі на НАСГ, які отримували есенціалє Н;

група О1 (основна) – хворі на НАСГ, які отримували антраль.

група О2 – хворі на НАСГ, які отримували антраль і фітостатин.

\* – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ );

\*\* – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ );

# – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи К ( $p < 0,05$ );

\*\*\* – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи О1 ( $p < 0,05$ ).

Дослідження вмісту в еритроцитах основного антиоксиданта та детоксиканта організму – глутатіону відновленого (ГВ) вказує на його істотний дефіцит у хворих на НАСГ, ожиріння із ХОЗЛ до лікування у 1,6 рази ( $p < 0,05$ ). Водночас, активність каталази еритроцитів була підвищена у 1,7 рази у порівнянні з показником у ПЗО, що вказує на активацію ендогенних компенсаторних механізмів впливу щодо корекції оксидантно-антиоксидантного балансу із її істотним напруженням. Зазначені патогенетичні механізми прогресування НАСГ та ХОЗЛ потребують корекції, що ми і поставили собі за мету.

Суттєве зниження інтенсивності ПОЛ спостерігалось у хворих на НАСГ після проведеного курсу терапії, що містила Антраль (табл. 1). Встановлено більш значне вірогідне зменшення показників вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих О2 та О1 груп на 30-й день лікування ( $p < 0,05$ ) у порів-

нянні із цими показниками у К групі, що свідчить про протиоксидантний вплив Антралю та потенціювання його за допомогою фітостатину. Після отримуваної терапії вміст МА в Ер хворих О1 групи зменшився у 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із показником до лікування та К групою (в 1,2 рази) ( $p > 0,05$ ), максимально даний показник знизився у О2 групі (табл. 1) – в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ). Аналогічним чином змінювалися показники вмісту ІПЗ, ДК у крові хворих на НАСГ та ХОЗЛ (табл. 1). У хворих на НАСГ спостерігався максимальний вплив антралю щодо гальмування накопичення у крові проміжних продуктів ПОЛ, дослідження показників вмісту ІПЗ на 30 день лікування – у хворих групи О1 та О2 – знизилась 1,4 рази, проти 1,2 рази в групі контролю ( $p < 0,05$ ). Вміст ДК в О1 та О2 групах на 30 день знизився вірогідно у 1,3 рази ( $p < 0,05$ ), порівняно з К групою, де він знижу-

вався незначно ( $p > 0,05$ ) із наявністю вірогідної статистичної різниці з К групою ( $p < 0,05$ ).

Беручи до уваги отримані дані, які свідчать про вплив комплексної терапії у поєднанні з Антралем на систему АОЗ були виявлені наступні результати (табл. 1). У хворих на НАСГ із ХОЗЛ О1 та О2 груп після 30 днів терапії виявлено в плазмі крові інтенсивніше вірогідне зростання вмісту ГВ (відповідно у 1,4 та 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно із К групою (показник підвищився у 1,2 рази) ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Слід також зазначити, що вміст ГВ у Ер нормалізувався лише у хворих О2 групи ( $p > 0,05$ ).

При аналізі активності каталази на 30 день лікування встановлено вірогідні зміни як у К, так і у О1 та О2 групах порівняння, де було встановлено зниження показника відповідно у

1,2, 1,3 та 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), однак нормативних показників зазначені параметри не досягли, що вказує на доцільність продовження курсу лікування. Отже, наведені вище дані свідчать, що Антраль володіє істотним антиоксидантним ефектом, а фітостатин потенціює антиоксидантні ефекти Антралю, який, у свою чергу, перевищує за ефективністю препарат Ессенціале Н, оскільки у хворих, що отримували дану запропоновану терапію показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у основній групі вірогідно перевищували показники після лікування у групі контролю. Даний терапевтичний підхід сприяє нормалізації інтенсивності процесів ПОЛ, відновленню оптимальної активності каталази та вмісту ГВ у крові хворих на НАСГ із супровідними ожирінням та ХОЗЛ.

### Висновки

1. У хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з ожирінням та ХОЗЛ встановлено значну інтенсивність оксидативного стресу зі зростанням вмісту в крові проміжних та кінцевих продуктів перексидного окиснення ліпідів (у 1,7–2,2 рази,  $p < 0,05$ ) на тлі істотного дефіциту в крові природних антиоксидантів та агентів детоксикації – відновленого глутатіону (у 1,6 рази,  $p < 0,05$ ), що супроводжувалося компенсаторним напруженням активності каталази (зростання у 1,7 рази,  $p < 0,05$ ).

2. Призначення вітчизняного гепатопротектора Антралю упродовж 30 днів призвело до

істотної корекції оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на НАСГ із ожирінням та ХОЗЛ із вірогідним зниженням вмісту в крові малонового альдегіду, ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів ( $p < 0,05$ ), вірогідним зростанням вмісту в еритроцитах відновленого глутатіону ( $p < 0,05$ ).

3. Зареєстровано підвищення ефективності терапії НАСГ та ХОЗЛ Антралем внаслідок комбінованого призначення Фітостатину (поліконазолу) на стан чинників антиоксидантного захисту за наступними параметрами: підвищення вмісту в еритроцитах глутатіону ( $p < 0,05$ ) та активності каталази ( $p < 0,05$ ).

### Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є подальше вивчення впливу Антралю та Фітостатину на динаміку клінічних,

біохімічних синдромів НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ за умови 60-, 90- та 120-денного призначення, а також дослідження віддалених наслідків проведеного курсу лікування.

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Відомості про авторів

**Хухліна Оксана Святославівна**, док. мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002;

**Гринюк Ольга Євгенівна**, аспірант кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002;

**Антонів Альона Андріївна**, док. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002 (e-mail: antonivalona@ukr.net, моб. тел. +380992321861).

## References (список літератури)

1. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OIe, Hryniuk OIe. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky ta komorbidni stany: osoblyvosti patohenezu, kliniky, diahnozyky, likuvannia: kol. monoh. [Non-alcoholic fatty liver disease and comorbid conditions: especially pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment]. *Chernivtsi*. 2018;58-61. ISBN 978-966-697-546-4. (in Ukrainian).
2. Anokhina AA. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky yak multysystemne metabolitne zakhvoriuvannia: osoblyvosti profilaktyky ta likuvannia [Non-alcoholic fatty liver disease as a multisystem metabolic disease: features of prevention and treatment]. *Hepatolohiia*. 2018;7(3):35-40. (in Ukrainian).
3. Fadiienko HD, Kushnir IE, Chernova VM, et al. Nutryhenetychna kharakterystyka khvorykh z nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky na tli metabolichnoho syndromu [Nutrigenetic characteristic of patients with non-alcoholic fatty liver disease against the background of metabolic syndrome]. *Suchasna gastroenterolohiia*. 2018;6 (104):7-13. (in Ukrainian).
4. Italian Association for the Study of the Liver. AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): updates and future directions. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 471–483. doi.org/10.3390/ijms20081948
5. Anstee QM, Targher G, Day CP Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. 10: 330–344. doi: 10.1038/nrgastro.2013.41.
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am. J. Gastroenterol.* 2012. 107 (6): 811–826. doi: 10.1002/hep.25762.
7. Chacko KR, Reinus J. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):387-401. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.004.
8. Baltieri L, Chaim EA, Chaim FDM, et al. Correlation between nonalcoholic fatty liver disease features and levels of adipokines and inflammatory cytokines among morbidly obese individuals. *Arq Gastroenterol.* 2018;55(3):247-251. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-62.
9. Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, et al.: Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2017; 49(6): pii: 1601923. doi: 10.1183/13993003.01923-2016.
10. Jung DH, Shim JY, Lee HR, et al. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and pulmonary function. *Intern Med J* 2012; 42: 541–546. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02644.x.
11. Babak OJa, Fadeenko GD, Kolesnikova EV. Opyt primenenija preparata antral' v sostave kompleksnoj terapii nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni [The experience of using the drug Antral as part of the complex treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. *Zdorov'ja Ukraini. Temat. nomer: Gastroenterologija. Gepatologija. Koloproktologija*. 2010; 1:26–27. (in Russian).
12. Zvjaginceva TD. Primenenie preparata Antral' v lechenii nealkogol'nogo steatogepatita: nastojashhee i budushhee [The use of the drug Antral in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: present and future]. *Medichna gazeta «Zdorov'ja Ukraini XXI storichchja»*. 2015;1(2):68–69. (in Russian).
13. Kuzminov BP, Matysik SI, Zazuliak TS, Mykytchak TI. Otsinka hostroi toksychnosti hepatoprotektora antraliu na alternatyvnykh test-systemakh [Evaluation of acute toxicity of hepatoprotector antral on alternative test systems]. *Environment & health*. 2016; 2: 43-46. (in Ukrainian).
14. Sukhpreet Singh, Natalia A Osna, Kusum K Kharbanda. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World journal of gastroenterology*. 2018; 23(36): 6549-6570. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6549
15. Serhienko OO, Serhienko VO, Hotsko ME. ta in. Porivnialnyi analiz efektyvnosti polikozanolu ta symvastatynu v korektsii

porushen lipidnoho obminu, parametriv insulinovoi rezystentnosti u khvorykh na tsukrovyi diabet 2-ho typu z dyslipidemiieiu [Comparative analysis of the effectiveness of polycosanol and simvastatin in the correction of lipid metabolism disorders, insulin resistance parameters in patients with type 2 diabetes mellitus with dyslipidemia.].

*Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia.* 2013; 2 (43):21—29. (in Ukrainian).

*(received 16.03.2020, published online 29.06.2020)*

*(одержано 16.03.2020, опубліковано 29.06.2020)*

Abstract

O. O. Potapov,

O. P. Kmyta,

O. O. Tsyndrenko,

*Medical Institute of Sumy State  
University, Sumy, Ukraine*

**MODERN ASPECTS OF THE USE OF NERVE CONDUCTORS  
IN PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM INJURY (LITERATURE  
REVIEW)**

Peripheral nerve injuries account for 4 % of all injuries, and the consequences of trauma are a major medical and social problem, since they are characterized by a significant and long-term decline in limb function, and a high level of disability in patients. According to our data, up to 40% of patients sought specialized care for more than 6 months after the injury, and 19.9% were treated conservatively for an unreasonably long period of time. It led to an increase in the portion of unsatisfactory treatment results, since the prognosis of the further functional and useful degree of nerve recovery worsens with increasing time after injury.

The main objective was to select the optimal option of biocompatible material for implementation in practice in case of traumatic peripheral nerve damage.

**Materials and methods.** The analysis of medical literature for 2015–2020 was conducted. First of all, it should be noted that modern non-biological resorbable tubes are made of polyglycolic and polylactic acids. Non-resorbable tubes, including silicone, have shown undesirable effects, including axon compression during regeneration and the reaction of a fibrous foreign body. Hollow cylindrical tubes can be manufactured in several ways, such as electrospinning, crosslinking, physical film rolling, injection molding, melt extrusion, and braiding.

Adequate surgical treatment of peripheral nerve injuries requires that the surgeon, in addition to an accurate knowledge of the anatomical details of the affected area, would also be familiar with microsurgical methods and had necessary equipment to operate. The main procedure in peripheral nerve surgery is the restoration of nerve continuity, which can be obtained by direct coaptation between the two ends of a severed nerve or by the introduction of nerve grafts to replace a defect in nerve tissue.

Polyester is the most common synthetic material used in neural tissue engineering, along with polylactic acid, polycaprolactone, and polyglycolic acid. In combination with mesenchymal stem cells of the bone marrow, polylactic acid showed better results and accelerated the recovery of peripheral nerves. Polylactic acid directed the migration of Schwann's cells and induced the formation of a normal nervous structure. It was proved that the polycaprolactone material had an effect similar to that of autografts in nerve repair, and its characteristics were better than in a polylactic acid tube. Polyglycolic acid also possesses sufficient mechanical properties and can be

used to repair a nerve defect. Artificial synthetic materials have good biocompatibility and biodegradability with minimal toxicity. For the production of high-purity polymer monomers, which are necessary for the manufacture of the frame, much time and financial costs are required. Moreover, the elasticity and hardness of such materials are imperfect.

Three main natural biomaterials are used in tissue repair: collagen, silk, and gelatin. Collagen tube is the most widely used biological material in clinical practice. Silk materials with the protein fibroin, which promote the release of certain substrates, such as nerve growth factor particles, and provide more nutrients and a more favorable microenvironment for nerve repair, are worth noticing. Silk fibroin has good compatibility with the neurons of the dorsal root ganglia and supports cell growth. Gelatin materials are preferred due to the reduction of micromanipulation during nerve recovery. Natural biomaterials are easy to obtain in sufficient quantities; they have good biocompatibility and biodegradability and are easily absorbed by the body. However, each natural biomaterial has its drawbacks. Some of them are brittle or break down in a humid environment. Some natural materials are insoluble in water and traditional organic solvents, which limits their use. One of the most widely used biopolymers of natural origin is chitosan. Chitosan, derived by chitin deacetylation, plays a supporting, protective, and guiding role in the early stage of recovery of peripheral nerves and can provide a relatively stable, localized microenvironment during regeneration. Chitosan is absorbed and gradually decomposed in the late phase of recovery and regeneration of the nervous system.

Issues regarding graphene-based nanomaterials use are considered. Graphene is a two-dimensional carbon nanomaterial with good optical, electrical and mechanical properties. It should be noted that when graphene nanoparticles are incorporated into a chitosan or gelatin frame and used to repair peripheral nerve damage in rats, this has contributed to the regeneration of the damaged nerve more quickly. Graphene also reduced the inflammatory response and accelerated the migration of endogenous neuroblasts.

Hence, the use of these materials is not well understood due to the significant duration of recovery of the denervated proximal end of the nerve, so further research is needed to identify the advantages or disadvantages of their use.

**Keywords:** biopolymer, tissue engineering, peripheral nervous system injury.

**Corresponding author:** [Tsyndrenko@ukr.net](mailto:Tsyndrenko@ukr.net)

#### Резюме

Потапов О. О.,  
Кмыта О. П.,  
Циндренко О. О.,  
Медичний інститут Сумського  
державного університету,  
м. Суми, Україна

#### СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ НЕРВОВИХ ПРОВІДНИКІВ ПРИ ТРАВМІ ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Актуальність.** Ушкодження периферичних нервів займають частку 4 % від усіх травм, а наслідки травми мають велику медико-соціальну проблему, оскільки характеризуються значним та тривалим зниженням функції кінцівки, з високим рівнем інвалідизації хворих. За нашими даними до 40 % хворих зверталось за спеціалізованою допомогою в медичні заклади України у терміни понад 6 місяців після травми, 19,9 % - лікувалися консервативно необгрун-

товано тривалий час. Це призводило до збільшення частки незадовільних результатів лікування, оскільки відомо, що із збільшенням термінів після травми погіршується прогноз щодо подальшого функціонально-корисного ступеня відновлення нерва.

**Мета та завдання:** вибір оптимального варіанту біосумісного матеріалу для впровадження в практику при травматичному пошкодженні периферичного нерва шляхом порівняння результатів досліджень.

**Матеріали та методи.** Було проведено аналіз медичної літератури за останні п'ять років, із приділенням уваги дослідженням, що стосувались застосування порожніх циліндричних трубок для забезпечення регенерації пошкоджених периферичних нервів.

Встановлено, що сучасні небіологічні трубки, що розсмоктуються, виготовляються насамперед із полігліколевої та полімолочної кислот, які розкладаються. Трубки, що не розсмоктуються, включаючи силікон, продемонстрували небажані ефекти, такі як стиснення аксонів нервів під час регенерації та реакцію волокнистого стороннього тіла. Основними способами виготовлення порожніх циліндричних трубок є електроспінінг, зшивання, фізична плівкова прокатка, лиття під тиском, екструзія розплавленням і плетіння.

**Ключові слова:** біополімер, тканинна інженерія, травма периферичної нервової системи.

Автор, відповідальний за листування: [Tsyndrenko@ukr.net](mailto:Tsyndrenko@ukr.net)

## Introduction

Adequate surgical treatment of peripheral nerve injuries requires that the surgeon, in addition to an accurate knowledge of the anatomical details of the affected are, would also be familiar with microsurgical methods and had necessary equipment to operate [1]. The main procedure in peripheral nerve surgery is the restoration of nerve continuity, which can be obtained by direct coaptation between the two ends of a severed nerve or by the introduction of nerve grafts [2]. Traumatic peripheral nerve injury that results in significant tissue loss in the injury zone requires the use of a bridge or a frame to regenerate axons from the proximal stump to reach the distal end of the stump. The best results are achieved when the nerve is restored without tension, since the regenerating axons must cross only one part of the joint, which is not possible with large defects. Although, when using a nerve graft, regenerating axons must intersect two recovery sites that may have a clear inflammatory process, resulting in higher axon loss. However, in most cases, with massive damage, the approximation of the nerve stump leads to tension of the suture line. Tension at the recovery site leads to ischemia, connective tissue growth, and scarring that impairs or hinders the progression of

regenerating axons. In these cases, the restoration of nerve continuity is performed by transplantation of autologous nerve grafts, or appropriate biocompatible materials [1].

Neural autografts remain the clinical standard for the treatment of critical and significant defects of large-diameter peripheral nerves. The autograft provides a frame and trophic support in the form of a basal plate, endoneural tubes, and stem cells for regenerating axons that direct nerves to the distal stump. Donor nerves that are used as autografts are usually significant sensitive nerves, such as the calf nerve or the medial cutaneous nerve of the forearm. Thus, the disadvantages of autotransplantation are loss of sensitivity, possible neuroma formation and pain in the donor area, insufficient availability of donor tissue, secondary incisions and suboptimal sizes of the donor nerve to restore the site of damage [7].

Many scientists, in addition to creating an alternative to autograft, wanted to receive a model for studying peripheral nerve regeneration, where the tube could act as a device for monitoring nerve regeneration through a defect. At first, they used a pseudosynovial nerve sheath to overcome a nerve defect in the rat's gluteal nerve, which was soon followed by silicone channels. These materials were later used in the development of a convenient

method for encapsulation of tropical and trophic factors, associated with nerve regeneration, and estimation of its regeneration time. The above mentioned experiments provided the knowledge that the axon nerve that grows into the empty channel was supported by the migration of glial cells into the channel and the subsequent formation of a protein frame. They also demonstrated that nerves are able to produce their own scaffolds (cell matrices) to support axon regeneration at a short distance [11]. And at the beginning of these studies, it was found that the silicone channels cause significant chronic nerve compression and irritation at the site of implantation, which in turn required its removal. It was found that the low compatibility of silicone and the long-term presence of the material make a negative contribution to the chronization of the process and stimulated the research of alternative materials that can act as temporary biodegradable channels [10, 11].

In general, polymer, synthetic and natural materials usually support the regeneration of axons in small defects (up to 3 centimeters), but do not have the qualities of an autograft. It is believed that the absence of cellular support and extracellular matrix during recovery is a factor contributing to limited regeneration. Thus, the use of a neural conductor as a frame for tissue engineering requires the inclusion of an extracellular matrix to stimulate the migration of axons into the channel [3].

Neural allografts, i.e. donor neural tissue, would be an ideal alternative to an autograft. However, their use requires immunosuppression to avoid rejection and impaired regeneration. The use of pharmacological immunosuppression is associated with significant clinical morbidity and limits the use of allografts in restoring peripheral nerve integrity [3, 4].

Polyester is a common synthetic material used in neural tissue engineering, such as polylactic and polyglycolic acids, and polycaprolactone. In combination with mesenchymal stem cells of the bone marrow, polylactic acid showed better results and accelerated the recovery of peripheral nerves [3]. Polylactic acid directed the migration of Schwann's cells and induced the formation of a normal nervous structure. Polycaprolactone material has an effect similar to that of autografts in nerve repair, and its characteristics were better than in a polylactic acid tube [9]. Polyglycolic acid possesses sufficient mechanical properties in nerve defect repair [4].

Artificial synthetic materials have good biocompatibility and biodegradability. It is important that their decomposition does not harm the body. For the production of high-purity polymer monomers, necessary for the manufacture of the frame, a lot of time and financial costs are required. Moreover, the elasticity and hardness of such materials leave room for improvement.

Three main natural biomaterials are used in tissue repair: collagen, silk and gelatin [6]. Collagen tube is the most widely used biological material in clinical practice. Collagen is an important structural protein that is a structural component of most body tissues, for example, in the form of endoneurial fibrils or as a non-fibrillar component of the basal lamina. It supports tissue healing and cell proliferation. Collagen hydrogels are formed from fibrillar collagen layers that are folded into three-dimensional nerve channels. In numerous animal studies, collagen conductors have shown good functional results in nerve regeneration [9]. It has been shown that collagen nerve channels can reduce the severity of symptoms associated with neuropathic pain and accelerate the regeneration of damaged nerves [10].

Silk fibroin materials can promote the release of certain factors, such as nerve growth factor particles, and provide more nutrients and a more favorable microenvironment for nerve repair. Silk fibroin has good compatibility with the neurons of the dorsal root ganglia and supports cell growth [5]. The silk protein, N-fibroin, is first produced in the form of soluble protein in the glands of silk worms, and then formed into fibrous structures during the spinning process. N-fibroin has been thoroughly studied, which proved its excellent biocompatibility and low immunogenicity. To restore the nerve, it must be embedded in a tubular structure to provide a guide channel for axon growth and protect nerve fibers and their neurotrophic factors from fibrous tissue infiltration [7]. Several recent studies have demonstrated the good potential of N-fibroin and other silk proteins in peripheral nerve reconstruction. It is proved that the recently developed silk-and gold-based nanocomposite channel with Schwann's cells has shown good results in terms of structural and functional regeneration of damaged gluteal nerves in vivo [10]. This discovery confirms earlier studies that prove enhanced interaction of cellular material, such as cell adhesion, proliferation, and differentiation, by chemically modified silk

nanofibers with gold nanoparticles [10]. It is thought that gold nanoparticles immobilize certain nanofiber molecules without significant cytotoxicity. In addition, increased cell adhesion and propagation on the modified surface can be achieved. Animals were even able to perform complex motor functions with a positive sciatic nerve index. Subsequently, several studies were published in which excellent results were demonstrated using fibroin silk conductors, with the addition of nerve growth factors. Despite the auspicious results of using N-fibroin conductors, neither the US Food and Drug Administration nor any other organization has approved any silk conductors [8, 9].

Gelatin is a denatured collagen that is widely used in tissue engineering after being combined with various chemical substances. Genipin in this case acts as a cross-linking agent with low cytotoxicity. Gamez et al. used gelatin-based photofabricated nerve tubes and implanted them between the proximal and distal end of the dissected sciatic nerve (10 mm) in adult male rats for up to 1 year. As a result, there was a restoration of functional, morphological and electrophysiological response. In another study, genipin-crosslinked gelatin channels were evaluated as a guiding channel for peripheral nerve regeneration, and successful functional recovery of a 10 mm gap was tested on a gluteal rat model. Liu et al. made a proanthocyanidin cross-linked gelatin channel with a rough outer surface. The pipeline was used to regenerate a 10 mm defect in a rat sciatic nerve model, and regenerated nerve fibers that cross the gap site and exit from it were shown after 8 weeks. Nie et al. tested gelatin and chitosan nerve tubes with transforming growth factor  $\beta 1$  in a 10 mm sciatic nerve defect in rats. After implantation, the inner surface of the nerve conduits remained intact for a long time of regeneration; thus, it can prevent connective tissue ingrowth [12, 13].

The above mentioned natural biomaterials are sufficient and they are easy to obtain. Natural biomaterials also have good biocompatibility and biodegradability and are easily absorbed by the body. However, each natural biomaterial has its drawbacks. Some of them are easily broken or destroyed in a humid environment. Some natural materials are insoluble in water and traditional organic solvents, which limits the range of their application [7].

Chitosan derived by chitin deacetylation plays a supporting, protective and guiding role in the early stage of recovery of peripheral nerves and can provide a relatively stable, localized microenvironment during regeneration. Chitosan is absorbed and gradually decomposed in the late phase of recovery and regeneration of the nervous tissue [8].

Chitin, a component of the cytoskeleton in the external skeleton of insects and in the exoskeleton of crustaceans, is the main source of chitosan, and after starch, it is the second most common polysaccharide on Earth. Chitosan is a linear polysaccharide consisting of glucosamine and N-acetylglucosamine linked by  $\beta$ -1,4-glycosidic bonds. Chitosan is a deacetylated form of chitin that is dissolved in a slightly acidic medium. Chitosan-based building frames are appropriate for use in tissue engineering due to their ability to form interconnected porous structures (sponges). Zheng Cui used a chitosan channel in combination with mesenchymal bone marrow stem cells to stimulate peripheral nerve regeneration. It was found that stromal bone marrow cells can differentiate into neural stem cells in vivo in rats, and can overcome an 8 mm defect after their differentiation [11]. Prof. K. Haastert-Talini used chitosan tubes to regenerate 10 mm nerve defects in adult rats. Chitosan tubes were made from low, medium, or high grade of deacetylation chitosan, and, therefore, represented different levels and rates of degradation. However, chitosan tubes had certain limitations, such as high decomposition rates and low mechanical stability. In another study, conducted with chitosan nanofibers for peripheral nerve repair, it was concluded that the non-toxic nature of chitosan fibers is justified for applications in peripheral nerve regeneration [13].

Micro-pattern surface and inclusions of extracellular matrix proteins are new methods that allow providing the most necessary topography of the nanostructure for adequate growth of peripheral nerves and simulation of topographic dimensions similar to the extracellular nerve matrix [12].

One of the most promising methods of nerve conductor manufacturing is electrospinning. This method provides a larger area-to-volume ratio in the channel compared to frames with a smooth surface. A higher area-to-volume ratio leads to significantly greater adhesion of molecules, which leads to increased cell fixation. In addition, by controlling the architecture of the pore size in the

wall of the neural frame, a microporous inner layer and a macroporous outer layer can be developed, resulting in two-way permeability. Another advance in this field is the combination of extracellular matrix proteins (such as fibronectin, laminin, and collagen) with degradable biological polymers. This gives the usually hydrophobic frame a hydrophilic surface that is best for controlled cell signal transmission. Due to the risk of infection and rejection, peptides that mimic the active binding domains of various extracellular matrix molecules have been developed. For example, arginine-glycine-aspartic acid promotes the secretion of neurotrophic factors and cell attachment [12,13].

Graphene is a two-dimensional carbon nanomaterial with good optical, electrical and mechanical properties. Graphene is one of the most versatile nanomaterials due to its exceptional physical and chemical properties. In addition, graphene can interact with other biomolecules such as DNA, enzymes, proteins, or peptides, which is important in regenerative medicine and tissue engineering. In recent years, after the discovery of many interesting properties and biocompatibility, graphene and its chemical derivatives have become a new class of nanomaterials and are widely used in the biomedical industry [14]. In addition, good mechanical strength, rigidity, and electrical conductivity make graphene-based materials a good candidate for neural tissue engineering [14].

The use of unique surface and electrical properties of graphene to simulate signals in vivo and enhance the differentiation of stem cells into neurons is an extremely attractive strategy in treatment of neural damage and diseases of the peripheral nervous system. Reports have shown that graphene-based materials promote differentiation of stem cells into neurons, as well as improve the rate of their proliferation [15].

The attractiveness of graphene use for the manufacture of nanofibers instead of traditional advanced materials such as carbon nanotubes and poly-3,4-ethylenedioxythiophene is due to graphene's excellent electrical properties and mechanical strength. The fibers are covered with a strong graphene film with a thickness of 1-3 nm, and showed no stratification in ionic media, that is, they could be used to form nanofiber frames with significantly higher dimensions and strength. Mechanical tests showed that the fibers remained completely intact after 5.000 twisting cycles when twisting 2.5 circles, and had acceptable rigidity and

maximum conductivity. By using this frame to cultivate nerve cells by means of electrical stimulation, the proliferation and differentiation of primary motor neurons was accelerated. This has shown that graphene nanofiber frames can provide excellent stability, electroactivity, and strength for neural engineering purposes [12, 13, 14].

It should be noted that when graphene nanoparticles are incorporated into a chitosan or gelatin frame and used to repair peripheral nerve damage in rats, this has contributed to the regeneration of the damaged nerve more quickly. Graphene reduced the inflammatory response and accelerated the migration of endogenous neuroblasts [10]. Hence, the use of these materials is not well understood, so further research is needed to identify the advantages or disadvantages of their use.

Thus, the potential conductor should be immunologically inert, have the mechanical properties of a normal nerve. Polymer channels are more advanced because their range of decomposition, mechanical stability, and piezoelectric property can be modulated to improve nerve regeneration. Natural materials such as collagen, fibronectin, and fibroin, are biodegradable, possess biocompatible advantages over polymers, but the ability to regulate their mechanical and degenerative properties is limited [12].

The main objective and task was to select the optimal option of biocompatible material for implementation in practice in case of traumatic peripheral nerve damage.

**Materials and methods.** The analysis of medical literature for 2015-2020 was conducted. First of all, it should be noted that modern non-biological resorbable tubes are made of polyglycolic acid, polylactic acid. Non-resorbable tubes, including silicone, have shown undesirable effects, including axon compression during regeneration and the reaction of a fibrous foreign body. Hollow cylindrical tubes can be manufactured in several ways, such as electrospinning, crosslinking, physical film rolling, injection molding, melt extrusion, and braiding.

**Discussion of the results.** The results of our study are consistent with the data, contained in literature, which we analyzed when planning the work. The main procedure in peripheral nerve surgery is the restoration of nerve continuity, which can be obtained by direct coaptation between the two ends of a severed nerve or by the introduction

of nerve grafts. The best results are achieved when the nerve is restored without tension. Alternatively, when using a nerve graft, regenerating axons must intersect two recovery sites that may have a clear inflammatory process, resulting in higher axon loss. However, in many cases, the approximation of the nerve stump leads to a tightening of the suture line. Tension at the recovery site leads to ischemia, connective tissue growth, and scarring that impairs or hinders the progression of regenerating axons. In these cases, the restoration of nerve continuity is performed by transplantation of autologous nerve

### Conclusions

It should be noted that the cost of traumatic injury of peripheral nerves treatment is significant, since they are more common in young, previously healthy and economically active people. Rapid and adequate treatment of these injuries may lead to the restoration of at least partially lost function. Timely

### Prospects for future research

It should be noted that functional recovery as a result, even of an ideal surgical intervention using an autograft or nerve conductor, is not complete and often leads to limited regeneration. In the field

grafts, or appropriate biocompatible materials. Ideally, this nerve defect substitute should consist of a skeleton component that mimics the extracellular matrix of the peripheral nerve, and a cellular component for stimulation and support of the regeneration of peripheral nerve axons. Although substantial biomedical research is ultimately needed to fully understand the effectiveness of these methods, there is a great promise for tissue engineering in the future, as it may influence the acceleration of peripheral nerve regeneration.

nerve reconstruction, performed using appropriate microsurgical techniques with the use of non-optimal modern biocompatible material, such as chitosan, graphene, silk fibroin or their combination, significantly improves the functional recovery of this disabling condition.

of tissue engineering, one should consider not only meeting the "gold standard" of autograft, but also understanding what stimulates and hinders nerve regeneration. An important aspect is the use of cell cultures and growth factors in combination with the nerve conductor.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Відомості про авторів

**Потапов Олександр Олександрович**, завідувач кафедри нейрохірургії та неврології медичного інституту Сумського державного університету, доктор медичних наук, професор; вул. Троїцька, 48, м. Суми, 40003 (potapov.neiro@gmail.com).

**Кмита Олексій Петрович**, асистент кафедри нейрохірургії та неврології медичного інституту Сумського державного університету, кандидат медичних наук; вул. Троїцька, 48, м. Суми, 40003 (alex\_kmyta@ukr.net).

**Циндренко Олександр Олександрович**, аспірант кафедри нейрохірургії та неврології медичного інституту Сумського державного університету, вул. Санаторна, 31, м. Суми, 40000 (e-mail: Tsyndrenko@ukr.net, тел.: +380508629913).

### References (список літератури)

1. Institute of traumatology and orthopedics NAMS of Ukraine. Retrieved from: <https://ito.gov.ua/statti/kliniko-instrumentalna-diagnostika-ushkodzhen-periferichnih-nerviv-u-hvorih-z-travmoyu-kintsivok.html>
2. Houshyar S, Bhattacharyya A, Shanks R. Peripheral Nerve Conduit: Materials and Structures. *ACS Chem Neurosci*. 2019 Aug 21;10(8):3349-3365. doi: 10.1021/acchemneuro.9b00203
3. Jiang Z, Song Y, Qiao J, Yang Y, Zhang W, Liu W, Han B. Rat sciatic nerve regeneration across a 10-mm defect bridged by a chitin/CM-chitosan artificial nerve graft. *Int J Biol Macro-mol*. 2019 May 15;129:997-1005. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.02.080

4. Crosio A, Fornasari BE, Gambarotta G, Geuna S, Raimondo S, Battiston B, Tos P, Ronchi G. Chitosan tubes enriched with fresh skeletal muscle fibers for delayed repair of peripheral nerve defects. *Neural Regen Res.* 2019 Jun;14(6):1079-1084. doi: 10.4103/1673-5374.250628
5. Beris A, Gkiatas I, Gelalis I, Papadopoulos D, Kostas-Agnantis I. Current concepts in peripheral nerve surgery. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2019 Feb;29(2):263-269. doi: 10.1007/s00590-018-2344-2
6. Homaeigohar S, Tsai TY, Young TH, Yang HJ, Ji YR. An electroactive alginate hydrogel nanocomposite reinforced by functionalized graphite nanofilaments for neural tissue engineering. *Carbohydr Polym.* 2019 Nov 15;224:115112. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115112
7. Wei C, Yang X, Wang X. A green route for the fabrication of thermo-sensitive chitosan nerve conduits and their property evaluation. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2019 Nov 15;33(11):1439-1445. doi: 10.7507/1002-1892.201904009
8. Farzamfar S, Salehi M, Tavangar SM, Verdi J, Mansouri K, Ai A, Malekshahi ZV, Ai JA novel polycaprolactone/ carbon nanofiber composite as a conductive neural guidance channel: an in vitro and in vivo study. *Prog Biomater.* 2019 Dec;8(4):239-248. doi: 10.1007/s40204-019-00121-3
9. Safa B, Jain S, Desai MJ, Greenberg JA, Niaccaris TR. Peripheral nerve repair throughout the body with processed nerve allografts: Results from a large multicenter study. 2020 Feb 26. doi: 10.1002/micr.30574
10. Pei-Xun Zhang, Na Han, PhD, Yu-Hui Kou, Qing-Tang Zhu, Xiao-Lin Liu. Tissue engineering for the repair of peripheral nerve injury. *Neural Regen Res.* 2019 Jan; 14(1): 51–58. PMID: PMC6263012, PMID: 30531070. doi: 10.4103/1673-5374.243701
11. Johnson PJ, Wood MD, Moore AM, Mackinnon SE. Tissue engineered constructs for peripheral nerve surgery. *Eur Surg.* 2013 Jun; 45(3). PMID: PMC3875220. NIHMSID: NIHMS489025. PMID: 24385980. doi: 10.1007/s10353-013-0205-0
12. Gaudin R, Knipfer C, Henningsen A, Smeets R, Heiland M, Hadlock T. Approaches to Peripheral Nerve Repair: Generations of Biomaterial Conduits Yielding to Replacing Autologous Nerve Grafts in Craniomaxillofacial Surgery. *BioMed Research International* 2016. ID 3856262. doi:10.1155/2016/3856262
13. Arslantunali D, Dursun T, Yucel D, Hasirci N, Hasirci V. Peripheral nerve conduits: technology update. *Med Devices (Auckl)* v.7; 2015. PMID: 25489251. doi: 10.2147/MDER.S59124
14. Su Ryon Shin, Yi-Chen Li, Hae Lin Jang, Parastoo Khoshakhlagh, Mohsen Akbari, Amir Nasajpour, Yu Shrike Zhang, Ali Tamayol, Ali Khademhosseini. Graphene-based materials for tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016 Oct 1; 105 (Pt B): 255–274. PMID: PMC5039063. NIHMSID: NIHMS779793. PMID: 27037064. doi: 10.1016/j.addr.2016.03.007
15. Ho Pan Bei, Yuhe Yang, Qiang Zhang, Yu Tian, Xiaoming Luo, Mo Yang, Xin Zhao. Graphene-Based Nanocomposites for Neural Tissue Engineering. *Molecules.* 2019 Feb; 24(4): 658. PMID: PMC6413135. PMID: 30781759. doi: 10.3390/molecules24040658

(received 04.05.2020, published online 29.06.2020)

(одержано 04.05.2020, опубліковано 29.06.2020)

Abstract

**Brusovtsov D.,  
Lyndin M.,  
Sikora V.,  
Hyriavenko N.,  
Romaniuk A.,**

*Sumy State University, Department  
of Pathology, 31, Privokzalna st.,  
Sumy, Ukraine*

**RESEARCH ON THE INCIDENCE OF MALIGNANT  
TESTICULAR TUMORS IN UKRAINE AND SUMY REGION**

Oncological incidence of testicular cancer is the current medical and social problem in Ukraine and in the world. Despite the relatively low incidence rate for this pathology, it is of fundamental importance for clinicians, since it is the most common type of malignant tumors in young men of working age (15–45 years). In particular, the incidence of testicular cancer in Sumy region slightly differs from the national average. That is why the objective of our study was to analyze the level of testicular neoplasia among the population of Sumy region and Ukraine in 2011–2019, as well as to compare them. Based on the obtained data, Sumy region is included in the group of regions of Ukraine with an over-threshold incidence of testicular cancer. Statistical data analysis showed a tendency to a decrease of the overall incidence of testicular cancer among the adult population in Ukraine during the study period (on average, 2.55 per 100,000 population). At the same time, in Sumy region, there was a gradual increase in the frequency of cases of this oncopathology in men with the highest indicators reached in 2017 (4.33 per 100,000 population). Consequently, in Ukraine, this pathology affected men mainly at the age of 35–39. However, it is should be noted that the age range of morbidity in Sumy region was somewhat broader and mainly affected the population aged 30–39, and, in some years –men at the age of 20–29. It was established that testicular cancer affects the pediatric population, although it is extremely rare. Considering that seminoma is the most common type of testicular tumors, we focused on an in-depth study of its morphological features. Statistical data analysis revealed a link between the incidence of testicular cancer and the age of the male population. An important element of the research is the study of etiopathological factors that affect the growth of the degree of involvement, caused by this pathology.

**Keywords:** testicular cancer, incidence, oncopathology, statistics, seminoma.

**Corresponding author:** [d.brusovtsov@gmail.com](mailto:d.brusovtsov@gmail.com)

**Резюме****Брусовцов Д. О.,****Линдін М. С.,****Сікора В. В.,****Гирявенко Н. І.,****Романюк А. М.,***Сумський державний університет, кафедра патологічної анатомії, вул. Привокзальна 31, м. Суми, Україна. 40022***ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАХВОРЮВАНІСТІ НА ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ЯЄЧКА В УКРАЇНІ ТА СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

Актуальною медико-соціальною проблемою України та в світі є онкологічна захворюваність на рак яєчка. Незважаючи на відносно невеликий рівень захворюваності на дану патологію, вона має принципове значення для клініцистів, так як це найпоширеніший тип злоякісних пухлин у молодих чоловіків працездатного віку (15–45 років). Зокрема, в Сумській області показник захворюваності на рак яєчка дещо відрізняється від середніх по країні. Саме тому, метою нашого дослідження стало проведення аналізу рівня неоплазій яєчка серед населення Сумщини та України в період 2011–2019 років, а також їх порівняння. Базуючись на отриманих даних, Сумська область входить до групи областей України з надпороговим рівнем захворюваності на рак яєчок. Аналіз статистичних даних показав тенденцію до зниження загального рівня захворюваності на рак яєчка серед дорослого населення в Україні у досліджуваний період (в середньому 2,55 на 100 тис. населення). У той же час, у Сумській області відмічалось поступове зростання частоти випадків даної онкопатології у чоловіків з досягненням найвищих показників у 2017 році (4,33 на 100 тис. населення). Відтак, по Україні на дану патологію хворіли чоловіки переважно у віці 35–39 років. Проте, варто відмітити, що віковий діапазон захворюваності в Сумській області був дещо ширшим та переважно вражав населення віком 30–39 років, а в деяких роках і чоловіків 20–29 років. Встановлено, що рак яєчка також вражає дитяче населення, хоча і зустрічається вкрай рідко. Враховуючи те, що найчастіше серед усіх пухлин яєчок зустрічається семінома, ми зупинились на більш детальному вивченні її морфологічних особливостей. В результаті аналізу статистичних даних виявлено зв'язок між захворюваністю на рак яєчка та віком чоловічої частини населення. Важливим елементом дослідження залишається вивчення етіопатологічних факторів, які впливають на зростання рівня ураження даною патологією.

**Ключові слова:** рак яєчка, захворюваність, онкопатологія, статистика, семінома.

**Автор, відповідальний за листування:** [d.brusovtsov@gmail.com](mailto:d.brusovtsov@gmail.com)

**Introduction**

The death rate from malignant neoplasms is the second highest in the world after cardiovascular diseases. More than 18 million new cases are diagnosed each year, of which 9.5 million are fatal. Each year, these indicators steadily increase by about 3.0% [1, 2]. Among them, the number of newly diagnosed tumors of the sexual system in men is more than 2.3 million cases, including prostate cancer – 1.3 million, penile cancer – 34 thousand cases. It is known that in 2018, the indicator of testicular tumor ranked 27th in the structure of total cancer incidence and 21st in men – this is 71 thousand of new and 9.5 thousand of

fatal cases per year. Moreover, every year there is a tendency to an increase of these indicators [3, 4, 11].

Despite the relatively low incidence of testicular cancer, this pathology is of fundamental importance for clinicians, since it is the most common type of malignant tumors in young men of working age, which significantly affects their quality of life. In the world, the incidence of testicular cancer is 1.0 to 1.5% in the total structure of cancer incidence among men and 5.0% among all urogenital tract tumors [5]. Sumy region is included in the group of regions of Ukraine with an over-threshold level of malignant pathologies of various organs [9, 10], however the issue of coverage of statistical data

regarding the incidence of testicular cancer remains out of sight.

The frequency of testicular tumors depends on many factors: age (15–45 years), race, height (> 195 cm), environmental conditions, cryptorchidism, hydrocele, hormonal disorders, family history, atrophy, hypoplasia, and testicular dysgenesis, traumas, orchitis, etc [2,5]. Thus, most often testicular tumors are found in men of the European race (Scots, Americans, Canadians, Dutch), and much less often in representatives of the Negroid and Asian races [2, 6, 7]. There may be family cases, especially if it concerns siblings [5]. Often, it is the patient's age that correlates with the histological type of structure of a malignant testicular tumor (seminomas are more often diagnosed at the age of 25–45, non-seminal tumors are found in younger men aged 15–35 [6].

According to the histological structure, testicular tumors are germinogenic: seminomas (spermatogenic, aplastic), non-seminomic tumors (embryonic cancer, yolk-sac tumors, teratoblastoma, chorionepithelioma), and non-germinogenic tumors (gonadoblastoma, sertolioma, leydigoma). At the same time, 90–95% are germinogenic tumors. Therefore, it is the seminomas that have the greatest practical significance [2]. Histological diagnosis of these tumors is of fundamental importance in clinical practice, which affects the choice of treatment tactics and patient prognosis. A significant risk factor of the development of germinogenic testicular tumors is cryptorchidism. It is known that in case of the location of the testicles outside the scrotum, tumors develop 5 to 10 times more often. It is considered that the more pronounced the testicular dysgenesis syndrome, the greater the chance of testicular malignancy [2, 6].

An important etiopathogenetic factor is the side of testicular localization. Thus, according to international statistics, it is the right testicle that is affected more often. At the same time, bilateral lesion accounts for approximately 1–2 % of all cases [5, 7].

It is worth mentioning that the global death rate from testicular cancer is quite low. As of 2018, it was less than 1 per 100,000 population, which in absolute numbers is 9,507 deaths [2]. This is due to the ease of diagnosis, as well as the effectiveness of surgical and chemotherapeutic treatment. Due to

this, five-year survival of patients is 90–95% [2, 6]. The recovery prognosis in Eastern Europe is 10% less than in the Western part [8]. This is due to the low level of economic development indicators and, as a result, insufficient provision of hospital facilities with diagnostic systems and medications.

The disease prognosis depends on the histological type, stage of the disease, and men's age. Therefore, an important aspect is early and high-quality diagnosis, which includes a thorough clinical examination at the primary level of medical care and collection of anamnesis, especially for men in the second to fourth decade of life. In case of complaints or detection of anatomical abnormalities, it is recommended to conduct non-invasive and invasive examination methods, such as ultrasound, MRI, biopsies, measurement of the level of diagnostically important serum markers (alpha-fetoprotein, chorionic gonadotropin, lactate dehydrogenase and the alkaline phosphatase isoenzyme) [2,5,6,7].

Given the above, this topic remains very relevant and requires constant study. Therefore, the purpose of our research was a comparative analysis of statistical indicators of the incidence of testicular cancer in Ukraine and Sumy region in 2011–2019.

#### **Materials and study methods**

Based on the data of the Sumy Regional Clinical Oncological Dispensary, a screening analysis of the oncological incidence of testicular cancer among pediatric and adult population in Sumy region and Ukraine for the period 2011–2019 was conducted.

#### **Study results and discussion**

According to the analysis results, it was found that the highest incidence of testicular cancer in Ukraine among the adult population was in 2013 (3.11 per 100,000 population), the lowest – in 2017 (2.4 per 100,000 population). At the same time, the frequency of prevalence of this pathology in Sumy region differed from the all-Ukrainian indicators: the highest level in 2017 (4.33 per 100,000 population), and the lowest – in 2019 (1.96 per 100,000 population). Based on this, in contrast to the downward trend in the incidence of testicular cancer in Ukraine, there is a gradual increase in the incidence in Sumy region with the crossing (increase and decrease in incidence) in 2013–2014 (Fig. 1).

INCIDENCE OF TESTICULAR AMONG THE ADULT POPULATION

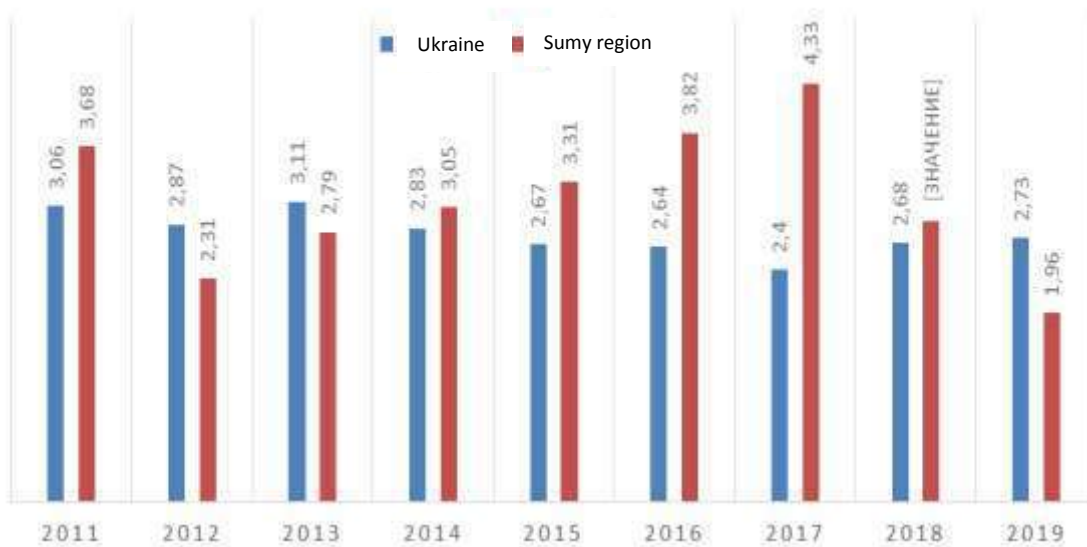


Figure 1 – Incidence of testicular cancer in Ukraine and Sumy region among the adult population in 2011–2019 (per 100,000 population)

Analysis of newly identified cases of this pathology in the adult population showed that the maximum number of cases of testicular cancer in Ukraine was 525 in 2013, and the minimum – in

2017 (377 cases). In contrast, in Sumy region, the largest number of patients with testicular cancer was detected in 2017 – 18 cases, and the lowest – in 2019 (8 cases) (Fig. 2).

NEWLY DIAGNOSED TESTICULAR CANCER CASES

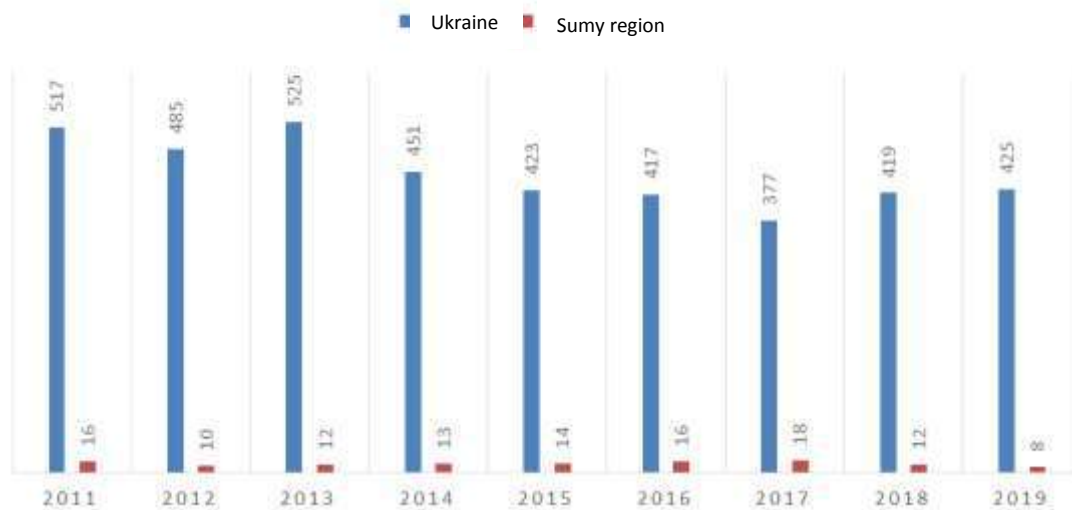


Figure 2 – Absolute number of patients with newly diagnosed testicular cancer in Ukraine and Sumy region among the adult population in 2011–2019

According to the results of a study of the incidence of testicular cancer in the population, there is a certain relationship with age. It was found that in general, in Ukraine, men aged 35–39

years (4.7 per 100,000 population) had this pathology, which coincided with the indicators in Sumy region (7.9 per 100,000 population). However, it is should be noted that the age range

of morbidity in the selected region was somewhat broader and mainly affected the population aged 30–39 years. However, as an exception, in 2017, testicular cancer was the most widespread among the working-age population of Sumy region at the age 20–24 years (9.9 per 100,000 population). In 2013, the incidence rate reached its peak (8.3 per 100,000 population) in patients aged 25–29 years.

It is important to note that the incidence of testicular cancer among pediatric (0–18 years) population throughout the country is quite low. The highest incidence of testicular cancer was

recorded in 2012 and 2014 – 18 and 19 cases (0.4–0.49 per 100,000 population), respectively, and the lowest – in 2011 – 4 cases (0.1 per 100,000 population). Such rates may indicate an increase in the number of new pediatric patients in recent years and a tendency to "juvenescence" of this oncological pathology. At the same time, in Sumy region, only one case of oncopathology in a child was registered in 2012 (1.08 per 100,000 population) and two cases in 2019 (2.3 per 100,000 population) (Fig. 3).

**INCIDENCE AND ABSOLUTE NUMBER OF NEWLY DIAGNOSED TESTICULAR CANCER AMONG PEDIATRIC POPULATION**

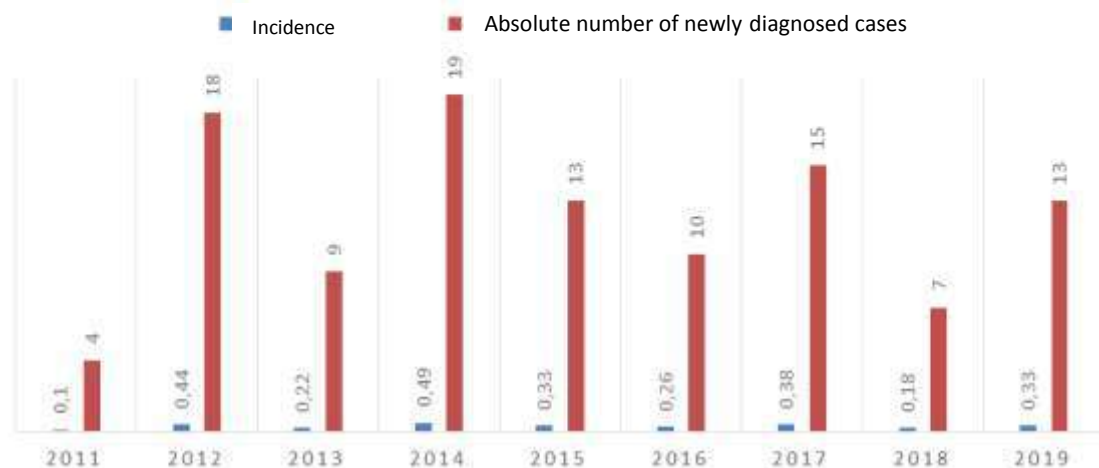


Figure 3 – The number of cases and incidence of testicular cancer in Ukraine among pediatric population in the period 2011–2019

Considering that seminoma is the most common type of testicular tumors, we focused on an in-depth study of its morphological features.

Macroscopically, the testicle is affected by the neoplastic process, is slightly enlarged in size and has a bumpy surface.

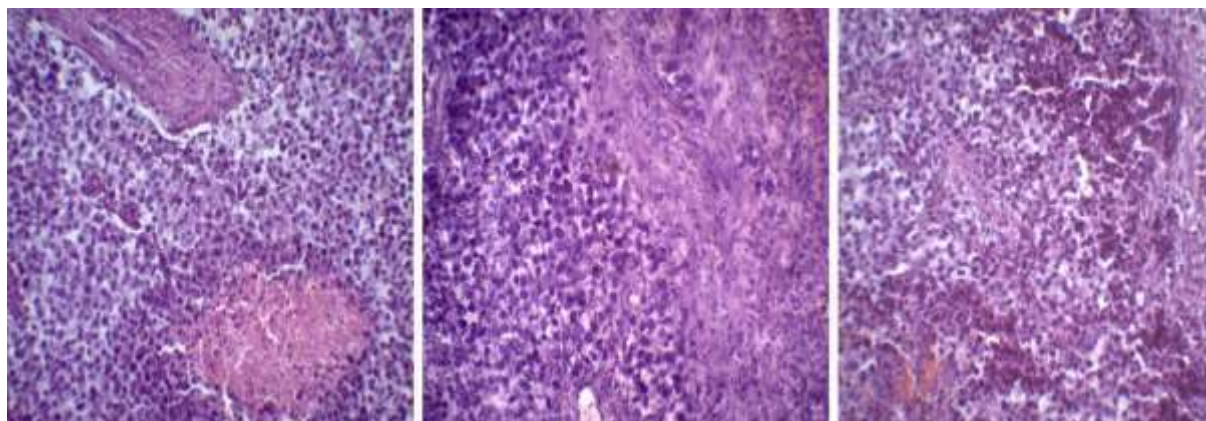


Figure 4 – Histological picture of seminoma. Staining: hematoxylin and eosin. Magnification: x200

Depending on the stage, some specimens showed the spread of the tumor to the epididymis and spermatic cord. On the section, nodes are grayish-pink in color, sometimes with foci of necrosis and hemorrhage. Microscopically, the tumor is represented by light cells with monomorphic rounded and oval nuclei with pathological mitoses. In the neoplasia tissue, there are palisade like structures, groups of glands, solid fields of tumor growth are separated by layers of connective tissue, microcysts, foci of necrosis and hemorrhage, as well as single gigantic mononuclear syncytiotrophoblast cells. Among the tumor microenvironment, there is a pronounced inflammatory lymphocytic infiltration, which is represented mainly by T-lymphocytes. In some histological specimens, the growth of the neoplasm

### Conclusions

Statistical data analysis showed a tendency to decrease of the overall incidence of testicular cancer in Ukraine in the period 2011–2019. However, there was an increase in the incidences of this oncopathology in

### Prospects for future research

The further research perspective is to conduct molecular and genetic studies of testicular cancer tissue with the establishment of the immunohistochemical profile of the tumor and its microenvironment.

### Acknowledgements

This study is a part of the research project of the Department of Pathological Anatomy No.0119U100887 "Modern Views on Morphogenesis of General Pathological Processes", as well as a part of the state budget project No. 62.12.01-01.17/20.ZP "Development of a Method

into the testicular sheath, vascular invasion and spread to the spermatic cord is visualized.

Thus, the analysis of the incidence of testicular cancer in Ukraine and Sumy region showed some differences in the growth trends of this indicator in Sumy region. In our opinion, this situation can be explained by the deterioration of the environmental situation (pollution of the environment with the salts of heavy metals), and the peculiarities of diagnostics at different times in Sumy region. Activation of tumor growth and the mechanism of carcinogenesis in other organs of the reproductive system in a polluted environment are covered in our previous works [12, 13, 14]. A similar mechanism may occur in men with testicular cancer.

Sumy region. It was established that testicular cancer affects the pediatric population, although it is extremely rare. There is a link between the incidence of testicular cancer and the age of the male population.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Відомості про авторів

**Брусовцов Дмитро Олегович**, аспірант кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Електронна пошта: d.brusovtsov@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2669-6774

**Линдін Микола Сергійович**, к.мед.н., доц. кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Електронна пошта: n.lyndin@med.sumdu.edu.ua

ORCID: 0000-0003-4385-3903

**Сікора Владислав Володимирович**, к.мед.н., асистент кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Електронна пошта: v.sikora@med.sumdu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-4147-6879

for Diagnosis of Tumors of the Reproductive System Using Cancer-Embryonic Antigen Cell Adhesion Molecules" and No.62.14-01.18/20.ZP "Effectiveness of Liquid Biopsy and Tissue Biopsy in the Diagnosis and Treatment of Malignant Tumors".

**Гирявенко Наталія Іванівна**, к.мед.н., асистент кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Електронна пошта: n.guryavenko@med.sumdu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-9805-014X

**Романюк Анатолій Миколайович**, д.мед.н., проф., завідувач кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Електронна пошта: pathomorph@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2560-1382.

### References (список літератури)

1. *International Agency for Research on Cancer*. Retrieved from: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=5&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1)
2. Bondar HV, Dumans'kyi, YUV, Popovych OYU. *Onkolojiya* [Oncology]. Kyiv: Medytyna Publ, 2013. pp. 436-42.
3. Bray F, Ferlay F, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clinicians*. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2018*. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313949> doi: 10.3322/caac.21442
5. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP, Nicolai N, Oldenburg J; *European Association of Urology*. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol*. 2015;68(6):1054-68. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.044 PMID: 26297604
6. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. World cancer report: cancer research for cancer prevention. *International Agency for Research on Cancer*. 2020;430-8. Retrieved from: <https://shop.iarc.fr/products/world-cancer-report-cancer-research-for-cancer-prevention-pdf>
7. Kheffner L. *Polovaya sistema v norme i patologii* [The reproductive system is normal and in pathology]. Moskva: Geotar-Med Publ, 2013. pp.104-5.
8. Trama A, Foschi R, Larranaga N, Sant M, Fuentes-Raspall R, Serraino D. Survival of male genital cancers (prostate, testis and penis) in Europe 1999-2007: results from the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):206–16. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26421823> doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.027
9. Romanyuk AM, Sikora VV, Lyndin MS, Sikora VV, Piddubnyy AM. [Environmental factors resulting in urinary bladder pathology]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytyny*. 2016;16(53):146-60.
10. Lyndin MS, Kravtsova OI, Karpenko LI, Panchenko VD, Romanyuk AM. [Epidemiology and morphology investigation of corpus uteri malignant tumors]. *Art of medicine*. 2018;3:66-71.
11. Park JS, Kim J, Elghiaty A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine*. 2018;97(37):e12390. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30213007> doi: 10.1097/MD.00000000000012390 PMID: 30213007
12. Romaniuk A, Lyndin M, Sikora V, Romaniuk S, Sikora K. Heavy metals effects on breast cancer progression. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2017;12:32. Retrieved from: <https://occup-med.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12995-017-0178-1>
13. Romaniuk A, Lyndin M, Moskalenko R, Gortinskaya O, Lyndina Y. The role of

heavy metal salts in pathological biomineralization of breast cancer tissue. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2016;25(5):907-910. doi: 10.17219/acem/34472

14. Romaniuk A, Lyndin M, Moskalenko R, Gladchenko O, Lyndina Y. Pathogenetic mechanisms of heavy metals effect on proapoptotic and proliferative potential

of breast cancer. *Medicine*. 2015;7(2):63–68. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4464767/> doi: 10.1556/1646.7.2015.2.4 PMID: 26120478

(received 12.05.2020, published online 29.06.2020)

(одержано 12.05.2020, опубліковано 29.06.2020)

Abstract

D. A. Krotiyuk<sup>1</sup>,  
N. P. Luhovykh,  
S. V. Bilokon<sup>2</sup>,  
S. L. Miros<sup>2</sup>,  
A. L. Sechnyak<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>*Odessa Clinical Hospital of the branch "Health Care Center" of PJSC "Ukrainian Railway", Pavel Shkljaruk str., 4a, Odessa, 65059, Ukraine;*

<sup>2</sup>*Odessa National Mechnykov University, Dvoryanskaya str., 2, Odessa, 65082, Ukraine*

ASSOCIATION OF BLOOD GROUPS OF THE AB0 SYSTEM WITH HEPATITIS C VIRUS INFECTION

Hepatitis C is a viral liver disease caused by HCV. Worldwide, 71 million people suffer from chronic hepatitis C infection. There is a discussion in the literature sources about the association of blood groups of the AB0 system with viral hepatitis; however, the data obtained in different populations of a high rank is controversial. The aim of the study was to investigate possible associations of blood groups of the AB0 system with hepatitis C in Odessa region.

The case-control study was conducted in 2017–2019 at the blood transfusion station of SE «Odessa Railway». The control group consisted of 18 963 healthy individuals, the experimental group consisted of 520 people from the donors examined, in which blood antibodies to HCV were detected. Determination of blood groups was performed according to the standard method, serological studies – ELISA on ELISA analyzer III.

The analysis using the  $\chi^2$  criterion showed that the frequencies of blood groups in the control and experimental groups differed significantly ( $p \leq 0.005$ ). To determine the effects of each blood group, relative risk frequencies for each blood group were calculated. People with the AB blood group had the lowest risk of infection (OR = 0.60), with a slightly weaker negative association observed among people with blood group 0 (OR = 0.86). Individuals with blood groups A and B had a positive association; the rate of infection of persons with blood group B was the highest (OR = 1.23). The findings complement a diverse picture of such associations in different populations. The variation in associations in different populations may be due to both statistical causes and genetic diversity of human and HCV populations, as well as the interaction between human immunity-related genetic systems. The existence of associations between the AB0 system and susceptibility / immunity to hepatitis C may be an additional indicator of the assessment of risk groups, which is functional for certain populations in certain sanitary and epidemiological conditions.

**Keywords:** hepatitis C, blood groups AB0, associations.

Corresponding author: [s.v.belokon@onu.edu.ua](mailto:s.v.belokon@onu.edu.ua)

**Резюме**

Д. А. Кротюк<sup>1</sup>,  
Н. П. Лугових<sup>1</sup>,  
С. В. Білоконь<sup>2</sup>,  
С. Л. Міресь<sup>2</sup>,  
О. Л. Січняк<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Одеська клінічна лікарня на залізничному транспорті філії "Центр охорони здоров'я" ПАТ "Українська залізниця" вул. Павла Шклярука 4а, м. Одеса, Україна, 65059;

<sup>2</sup>Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, вул. Дворянська, 2, м. Одеса, Україна, 65082

**АСОЦІАЦІЯ ГРУП КРОВІ СИСТЕМИ АВ0 З ІНФІКОВАНІСТЮ ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ С**

Гепатит С – вірусне захворювання печінки, викликане HCV. У всьому світі на хронічний гепатит С хворіє 71 мільйон осіб. В літературі триває дискусія про асоціації груп крові системи АВ0 з вірусними гепатитами, однак дані, до того ж отримані в різних популяціях досить високого рангу суперечливі. Метою роботи було дослідження можливих асоціацій груп крові системи АВ0 з гепатитом С в Одеському регіоні.

Дослідження за схемою «випадок-контроль» проводили у 2017–2019 рр. на станції переливання крові ДП «Одеська залізниця». Контрольну групу склали 18963 здорових осіб, дослідну групу склали 520 осіб з числа обстежених донорів, у крові яких були виявлені антитіла до HCV. Визначення груп крові проводили за стандартною методикою, серологічні дослідження – ІФА на аналізаторі ELISA III покоління.

Проведений за допомогою критерію  $\chi^2$  аналіз показав, що частоти груп крові в контрольній і дослідній групах достовірно ( $p \leq 0,005$ ) відрізнялися. Для з'ясування ефектів кожної з груп крові були розраховані частоти відносного ризику для володарів кожної з груп крові. Найменший ризик інфікування був у осіб з групою крові АВ (OR = 0,60), дещо слабша негативна асоціація спостерігалася у людей з групою крові 0 (OR = 0,86). Особи з групами крові А та В мали позитивну асоціацію; ступінь інфікування осіб з групою крові В був найвищим (OR = 1,23). Отримані результати доповнюють різноманітну картину подібних асоціацій у різних популяціях. Варіювання асоціацій у різних популяціях може бути обумовлено як статистичними причинами, так і генетичною різноманітністю популяцій людей та HCV, а також взаємодією між генетичними системами людини, пов'язаними з імунітетом. Існування асоціацій між системою АВ0 та сприйнятливістю / несприйнятливістю до гепатиту С може бути додатковим показником оцінки груп ризику, який є функціональним для певних популяцій в певних санітарно-епідеміологічних умовах.

**Ключові слова:** гепатит С, групи крові АВ0, асоціації.

**Автор, відповідальний за листування:** s.v.belokon@onu.edu.ua

**Вступ**

Гепатит С – вірусне захворювання печінки, викликане HCV. Хвороба протікає у гострій, а частіше – у хронічній формі. У світі на хронічний гепатит С хворіє 71 мільйон осіб. Нерідко наслідком хронічної хвороби є цироз або рак печінки. За оцінками ВООЗ у 2016 р. від гепатиту С померло близько 399 тис. чоловік, переважно внаслідок цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми [1]. HCV є вірусом ssRNA, який належить до флавівірусів, виявляється у людей в усьому світі. Вірус має високий ступінь генетичної мінливості завдяки сполученню відсутності коректури РНК-залежної РНК-полімерази

і високого рівня реплікації вірусу. Це дозволяє класифікувати генотипи, підтипи, ізоляти та квазівиди, які можуть мати епідеміологічне і патогенетичне значення [2]. Станом на травень 2016 року поширеність HCV була низькою ( $\leq 1\%$ ) в Хорватії, Чехії, Данії, Франції, Німеччині, Угорщині, Нідерландах, Португалії, Словенії, Іспанії, Швеції, Великобританії; середньою (1–4%) в Азербайджані, Боснії і Герцеговині, Італії, Греції, Казахстані, Румунії, Росії, Сербії та високою в Грузії (6,7%) [3]. Дуже висока (13%) поширеність HCV в Єгипті [4], що пояснюють порушенням санітарних норм під час масової кампанії парентеральної терапії шистосоматозу. В Україні

у 2016 р. захворюваність склала 13,69 на 100000 [5]. Такі відмінності пояснюють в першу чергу якістю функціонування медичної системи країни, однак не менш важливими є й біологічні відмінності народонаселення різних країн у сполученні з різноманітністю HCV.

Одним з факторів, що обумовлює спадкову схильність до різних хвороб є антигени крові системи АВ0 [6], відкриті К. Ландштейнером у 1900 р. На сьогодні відомо, що антигенні детермінанти груп крові АВ0 експресуються не лише на еритроцитах, але й на епітеліальних клітинах, ендотелії судин, сенсорних нейронах, а також на тромбоцитах [7]. Крім того, ці антигени зустрічаються як розчинні глікопротеїни ротової, слізної і сім'яної рідин, а також грудного молока [8]. Антигени системи АВ0 відображають не тільки особливості конкретного індивіда, але й являють собою важливу видову і популяційну характеристику людини, що залежить від ареалу її проживання і обумовлює біорізноманіття показників, які відображають гомеостаз організму [9]. Серологічно виділяють чотири основні групи – 0, А, В і АВ. Застосування молекулярно-генетичних підходів привело до виявлення 267 алелів [10], однак, всі вони врешті решт обумовлюють ті ж клінічно значущі чотири групи крові, якими користуються у повсякденній практиці, а система, запропонована Ф. Бернштейном добре пояснює результати їх успадкування.

У теперішній час спостерігається відновлення інтересу до асоціацій між інфекційними та неінфекційними захворюваннями і експресією антигенів системи АВ0 [10]. В літературі триває дискусія про асоціації груп крові системи АВ0 з вірусними гепатитами, однак дані, до того ж отримані в різних популяціях досить високого рангу (етнічних та расових групах) суперечливі. Є повідомлення про суттєву асоціацію з вірусними гепатитами групи крові 0 [11], інші автори наголошують на асоціації групи крові АВ [12], їм суперечать [13], які наголошують на негативній асоціації з HCV групи крові АВ і високої позитивної кореляції груп 0, А і В. Є думка, що такі асоціації взагалі не є достовірними, більш суттєвою є різниця між віковими групами [14]. З огляду на це, є доцільним подальше вивчення таких асоціацій в різних популяціях.

**Метою** роботи було дослідження можливих асоціацій груп крові системи АВ0 з гепатитом С в Одеському регіоні.

## Матеріали та методи

Дослідження зразків крові 19483 донорів (жителів регіону) на станції переливання крові ДП «Одеська залізниця» у 2017–2019 рр. виявило 18963 здорових особи (без парентеральних гепатитів та ВІЛ). Вони склали контрольну групу, дослідну групу склали з 520 осіб з числа обстежених донорів, у крові яких були виявлені антитіла до HCV. Вік донорів склав від 20 до 60 років.

Визначення груп крові проводили за стандартною методикою [15]. При проведенні серологічних досліджень кожний зразок сироватки (плазми) крові досліджували окремо за допомогою ІФА, відповідно до інструкцій виробників тест-системи «DIA-HCV» фірми «Діапроф-Мед». Діагноз ХГС, серед обстежених хворих, підтверджувався виявленням сумарних антитіл до структурного (core) та неструктурних білків вірусу гепатиту С (anti HCV +), та підтверджувався позитивним РНК ВГС в крові [16].

Для аналізу асоціацій між розвитком гепатиту С та антигенами груп крові системи АВ0 використовували метод визначення відносної частоти ризику (OR) виникнення певного захворювання [6] за формулою:

$$OR = \frac{M_{1(інф)} \times M_{2(к)}}{M_{1(к)} \times M_{2(інф)}}$$

де  $M_{1(інф)}$  – частота досліджуваної групи крові у інфікованих,  $M_{2(інф)}$  – частота інших (відмінних від досліджуваної) груп крові у інфікованих,  $M_{1(к)}$  – частота досліджуваної групи крові у здорових,  $M_{2(к)}$  – частота інших (відмінних від досліджуваної) груп крові у здорових. Якщо відношення  $M_1/M_2$  однакове у двох вибірках – асоціація відсутня. Значення OR дорівнює 1 за відсутності відмінностей між порівнюваними групами. За наявності асоціації значення OR більше (позитивна асоціація) або менше (негативна асоціація) 1.

Статистичну обробку здійснювали, використовуючи формули для даних альтернативної мінливості і критерій  $\chi^2$  [17].

## Результати та обговорення

Групи крові у інфікованих осіб і осіб контрольної групи наведені у табл. 1.

Проведений за допомогою критерію  $\chi^2$  аналіз показав, що частоти груп крові в контрольній і дослідній групах достовірно ( $p \leq 0,005$ ) відрізнялися. Для з'ясування ефектів кожної з груп крові були розраховані частоти відносного ризику для володарів кожної з груп крові (табл. 2).

Таблиця 1 – Розподіл інфікованих вірусом HCV за групами крові ABO

Група крові	Генотипи	Частоти груп крові у осіб, інфікованих HCV		Частоти груп крові у осіб контрольної групи	
		Осіб	%, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	Осіб	%, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$
0	$i^0 i^0$	146	28,1±2,0	5957	31,4±0,3
A	$I^A I^A, I^A i^0$	221	42,5±2,2	7389	39,0±0,4
B	$I^B I^B, I^B i^0$	122	23,5±1,9	3795	20,0±0,3
AB	$I^A I^B$	31	6,0±1,0	1822	9,6±0,2
Всього	520	100,1	18963	100	

Найменший ризик інфікування був у осіб з групою крові АВ, дещо слабша негативна асоціація спостерігалася у людей з групою крові 0. Особи з групами крові А та В мали позитивну асоціацію; ступінь інфікування осіб з групою крові В був найвищим.

Таблиця 2 – Величина відносного ризику інфікування вірусом HCV осіб з групами крові ABO

Група крові	Відносна частота ризику (OR)
0	0,86
A	1,14
B	1,23
AB	0,60

В літературі є багато робіт, що вказують на зв'язок групових антигенів крові з різними патологіями, однак наведені дані досить суперечливі. При дослідженні 103 хворих на гепатит С (контрольна група 300 осіб), проведеному в Тегерані, з'ясували, що люди з групою крові 0 мають більш високий ризик розвитку хронічного гепатиту [18]. Дослідження проведені у іншому районі Ірану – Тебризі, населеному переважно азербайджанцями (дослідна і контрольна групи по 200 осіб) показали крім суттєвої позитивної асоціації с гепатитом С групи крові 0 суттєву негативну асоціацію ( $p=0,04$ ) групи крові АВ [19]. На позитивну асоціацію групи крові 0 з інфікуванням гемотрансмисивними вірусами вказує проведене у Пешаварі (північний захід Пакистану) дослідження по методу «випадок – контроль» дослідження 3679 зразків донорської крові, з яких 54 інфіковані HBV, 22 – HCV і 4 – HIV [20]. Натомість проведене у тому ж регіоні на великій вибірці (38832 – контрольна група, 2201 – сумарна величина дослідних груп) асоціацій з гемотрансмисивними інфекціями показало ная-

вність негативної асоціації групи крові 0, і суттєву позитивну асоціацію групи крові А з HBV і HIV [21]. Дослідження, проведене у центральному Пакистані (335 хворих на гепатит С і 167 осіб у контрольній групі) не виявило значущої різниці між групами крові АВ0 ( $p > 0,5$ ) за інфікованістю хронічним вірусним гепатитом, однак відмічено суттєве зростання інфекції HCV серед пацієнтів вікової групи 26–45 років [14]. Дослідження 300 зразків крові, хворих на гепатит С з різних лікарень в Нігерії вказують на достатньо високу позитивну асоціацію з хворобою групи крові АВ (15,39 %,  $p < 0,03$ ) [22]. Дослідження донорської крові, проведене у Південній Індії (167 хворих на гепатит С, 40402 – здорові) не виявило жодних статистично значущих асоціацій [23]. В дослідженні, проведеному в Іраку (12 осіб з HCV, 347 – здорових), найвища інфікованість виявлена у донорів з групою крові 0, найменша – з групою крові АВ [24], однак у даному випадку дослідна група була явно малою.

Причини цьому можуть бути у варіюванні розмірів вибірок. В багатьох випадках розміри дослідних груп дуже малі, через що розмір похибки дуже зростає. Іншою причиною варіювання може бути генетична неоднорідність людських популяцій, через що реакції в них суттєво відрізняються. Крім людських популяцій має місце суттєва варіація в популяціях вірусу. За багаторічний період спостереження (1995–2016 рр.) з'ясовано, що на північному заході України домінує субтип 1b HCV, який виявляли у переважній більшості випадків (51–85 %) обстежених, широко розповсюджений субтип 3a HCV – у 10–31 %, циркулюють генотипи 2 HCV – у 3–7 % випадків, з невисокою частотою відмічали субтип 1a HCV (1–3,5 %) та знайдено поодинокі випадки циркуляції генотипу 4 HCV. У 2–12 % обстежених осіб встановити генотип HCV не вдалося. Епідеміо-

логічний процес був обумовлений самоперебудовою популяції HCV. У  $3,7 \pm 2,09\%$  осіб з субтипом 1b HCV на ділянці core HCV розміром 322 п.н. виявлена точкова природна мінливість вірусу ГС від 6 до 13 п.н. [5].

Механізм прямої взаємодії інфекційних агентів та АВ0 антигенів крові може залежати від різноманіття їх вуглеводних фрагментів на поверхні еритроцитів. Ці структури можуть діяти як рецептори для деяких патогенів і сприяти їх проникненню у клітини [25, 26]. З'ясовано, що норовіруси (NoVs) частіше вражають осіб з групою крові 0, і люди з групою крові В більш стійкі до такої інфекції. Це пов'язують з експресією АВН вуглеводних антигенів. Наявність термінальної  $\alpha$ -галактози може змінити NV-ліганд і заблокувати сайт зв'язування. Відсутність експресії антигенів АВН у осіб з групою крові 0 приводить до сприйнятливості їх до інфекції [27]. Високу частоту володарів групи крові В серед пацієнтів з ВІЛ пов'язують з обмеженою здатністю пізнавати галактозил- $\alpha$ -1-3 галактозу та зниженою здатністю анти-А антитіл зв'язувати антигени [28].

На взаємодію з інфекційними агентами впливають й інші системи. Показано, що у азербайджанців в Ірані виявлені асоціації між певними алелями HLA-I і гепатитом С: в той час як одні алелі забезпечують схильність до захворювання, інші можуть виконувати захис-

ну роль [29]. Ці відмінності можуть бути обумовлені як самостійною дією зазначених генів, так і проявлятися во взаємодії з системою АВ0. Як відомо, інтерферон забезпечує протипухлинний і антивірусний захист організму. В той же час з'ясовано [30], що в осіб з групою крові А імунна відповідь на антигени стафілокока менш інтенсивна, ніж у осіб з іншими групами крові, як при штучній так і при природній імунізації. Результатом цього є більш низький титр антитіл і проградієнтний перебіг індукованих стафілококом патологічних процесів [30]. Взагалі, до питання асоціацій слід відноситися вкрай обережно. Зазвичай досліджується вплив певного компонента цілісної складної генетичної системи, окремі підсистеми якою можуть мати як синергичний вплив, так і впливати на інші компоненти системи. Туберкульоз, всім відомий як інфекційна хвороба зі спадковою схильністю, також проявляє асоціації з антигенами системи АВ0, HLA тощо. Але є повідомлення про 131 різний білок та ген і про більше 180 взаємодій між ними [31], до того ж щороку виявляються нові гени кандидати. Таким чином, існування асоціацій між системою АВ0 та сприйнятливістю/несприйнятливістю до гепатиту С може бути додатковим показником оцінки груп ризику, який є функціональним для певних популяцій в певних санітарно-епідеміологічних умовах.

### Висновки

1. Найменший ризик інфікування був у осіб з групою крові АВ, дещо слабша негативна асоціація спостерігалася у людей з групою крові 0. Особи з групами крові А та В мали позитивну асоціацію; ступінь інфікування осіб з групою крові В був найвищим.

2. Існування асоціацій між системою АВ0 та сприйнятливістю / несприйнятливістю до гепатиту С може бути додатковим показником оцінки груп ризику, який є функціональним для певних популяцій в певних санітарно-епідеміологічних умовах.

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Відомості про авторів

**Кротюк Домінікія Андріївна**, лікар-лаборант клініко-діагностичної лабораторії «Одеська клінічна лікарня» на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Українська залізниця» вул. Павла Шклярука 4а, Одеса, Україна, 65059 (dominichka.krotyuk@ukr.net);

**Лугових Наталя Петрівна**, лікар-лаборант вищої категорії Державного підприємства «Станція переливання крові ДП «Одеська залізниця», «Одеська клінічна лікарня» на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Українська залізниця» вул. Павла Шклярука 4а, Одеса, Україна, 65059;

**Білоконь Світлана Василівна**, к. б. н., доц. каф. генетики та молекулярної біології ОНУ імені І. І. Мечникова, вул. Дворянська, 2, м. Одеса, Україна, 65082; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3375-1989> (e-mail: [s.v.belokon@onu.edu.ua](mailto:s.v.belokon@onu.edu.ua), тел.: 0949467563);

**Мірось Світлана Леонідівна**, к. б. н., доц. каф. генетики та молекулярної біології ОНУ імені І. І. Мечникова, вул. Дворянська, 2, м. Одеса, Україна, 65082; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0521-211X> (e-mail: [s.miros@onu.edu.ua](mailto:s.miros@onu.edu.ua));

**Січняк Олександр Львович**, к. б. н., доц. каф. генетики та молекулярної біології ОНУ імені І. І. Мечникова, вул. Дворянська, 2, м. Одеса, Україна, 65082; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7014-3053> (e-mail: [a.sechnyak@onu.edu.ua](mailto:a.sechnyak@onu.edu.ua)).

### References (список літератури)

- Gepatitis C. Informacionnyj byulleten VOZ. Режим доступу: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/hepatitis-c#> 2018;(26):1-7. Retrieved from: <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1543863>
- Argentini C, Genovese D, Dettori S, Rapicetta M. HCV genetic variability: from quasispecies evolution to genotype classification. *Future Microbiol.* 2009;4(3):359-373. DOI:10.2217/fmb.09.8
- Leblebicioglu H, Arends JE, Ozaras R, Corti G, Santos L, Boesecke C, Ustianowski F, Duberg AS, Ruta S, Salkic NN, Husa P, Lazarevic I, Pineda JA, Pshenichnaya NY, Tsertswadze T, Maticic M, Puca E, Abuova G, Gervain J, Bayramli R, Ahmeti S, Koulentaki M, Kilani B, Vince A, Negro F, Sunbul M, Salmon D. Availability of hepatitis C diagnostics and therapeutics in European and Eurasia countries. *Antiviral Research.* 2018;150:9-14. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.12.001
- Kamal SV, Abdelhakam SA. Hepatitis C in Egypt. Hepatitis C in Developing Countries. *Academic Press.* 2018;41-56. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803233-6.00005-9>
- Horonzhevskaya IS, Sergejeva TA, Martinyuk GA, Moroz VO, Byalkovskij OV, Safonov RV. Study of the structure of genotypes of the hepatitis virus circulate among the population of the region of Ukraine with the medium degree of urbanization. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science».* 2017;9(17):43-49. DOI: 10.15587/2519-4798.2017.111192
- Bochkov NP, Puzyrev VP, Smirnihina SA. *Klinicheskaya genetika* [Clinical genetics]. M.: GEOTAR-Media Publ., 2015. 592 p.
- Xu X, Xu F, Ying Y, Hong X, Liu Y, Chen S, He J, Zhu F, Hu W. ABO antigen levels on platelets of normal and variant ABO blood group individuals. *Platelets.* 2018;(26):1-7. Retrieved from: <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1543863>
- Franchini M, Liumbruno GM. ABO blood group: old dogma, new perspectives. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2013;51(8):1545-53. doi:10.1515/cclm-2013-0168
- Gilmiyarova FN, Radomskaya VM, Gergel NI, Gusyakova OA, Sidorova IF. *Gruppy krovi: biologicheskaya variabelnost kletchnogo sostava i metabolizma v norme i patologii* [Blood types: biological variability of cell-like structure and a metabolism in norm and pathology]. Moscow: Izvestiya; 2007:9-57.
- Cooling L. Blood groups in infection and host susceptibility. *Clinical Microbiology Reviews.* 2015;28(3):801-70. doi: 10.1128/CMR.00109-14
- Al-Nafakh RT, Al-Fadhul SA, Al-Sherees HAA, Al-Charrakh AH. Seroprevalence of HBV, HCV, and HIV among Blood Donors in Main Blood Bank in Najaf Province, Iraq. *Indian Journal of Public Health Research & Development.* 2019;10(4):385-390. DOI: 10.5958/0976-5506.2019.00723.X
- Waje T, Dadah JAMY, Orukotan A, Ladan Z. Prevalence of Hepatitis C Infections Among the Outpatient Population of Selected Hospitals Within Kaduna City, Nigeria. *World Journal of Public Health.* 2016;1(1): 33-44. doi: 10.11648/j.wjph.20160101.16
- Naseri Z, Ghannad MS, Hosseini SM, Roshanaei G, Nejad ASM, Mohammadi A. Evaluation of Accompaniment of ABO Blood Groups System and Rhesus blood group types with Infection to Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus in Hamadan, Iran. *International Journal of Medical Research & Health Sciences.* 2016;5(4):1-5.

14. Shakeel HA, Maqsood H, Ali B, Khan A.R. Association of chronic viral hepatitis with ABO blood groups and rhesus (Rh) factor / *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2018;6(4):1114-1118. DOI:10.18203/2320-6012.ijrms20181265
15. *Instrukciya z viznachennya grup krovi za sistemami AV0, rezus ta imunnih antitil, zatverdzhena nakazom MOZ Ukrayini vid 05.07.1999 r. № 164* [Instruction on determination of blood groups by ABO, rhesus and immune antibody systems, approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine dated 05.07.1999 № 164]. Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=565>.
16. *Instrukciya z vikoristannya test-sistemi imunofermentnoyi dlya viyavleniya antitil do virusu gepatitu S „IFA-ANTI-HCV“*, zatverdzhena nakazom MOZ Ukrayini № 344 vid 18.07.06 r. [Instruction on the use of enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibodies to hepatitis C virus "ELISA-ANTI-HCV", approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine № 344 from 18.07.06]. Режим доступу: <http://www.qdpro.com.ua/document/4890>
17. Glanc S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Biomedical statistics] M.: Praktika Publ., 1998. 459 p.
18. Bahardoust M, Mokhtare M, Agah S. Association between ABO blood group and hepatitis B and C infection. *Tehran Univ Med J*. 2019;77(5):326-332. Retrieved from: <http://tumj.tums.ac.ir/article-1-9877-fa.html>
19. Pourhassan A. Association Between ABO Blood/ Rhesus Grouping and Hepatitis B and C: A Case-control Study. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2014;17(6):868-871. DOI: 10.3923/pjbs.2014.868.871
20. Ahmad T, Nadeem M, Khan FU, Uddin S, Maqsood-Ur-Rehman M, Anwar N. Incidence of HBV, HCV and HIV among blood donors from Peshawar KPK, Pakistan. *Journal of Entomology and Zoology Studies* 2017;5(4):608-610. Retrieved from: <https://www.researchgate.net/publication/323688058>
21. Batool Z, Durrani SH, Tarq S. Association Of ABO And Rh Blood Group Types To Hepatitis B, Hepatitis C, HIV And Syphilis Infection, A Five Year' Experience In Healthy Blood Donors In A Tertiary Care Hospital. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*. 2017;29(1):90-92. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28712183>
22. Waje T, Dadah JAMY, Orukotan A, Ladan Z. Prevalence of Hepatitis C Infections Among the Outpatient Population of Selected Hospitals Within Kaduna City, Nigeria. *World Journal of Public Health*. 2016;1(1):33-44. doi:10.11648/j.wjph.20160101.16
23. Babu SKV, Bandi S, Kondareddy S, Madithadu A. Association of ABO and Rh blood groups to HBV, HCV infections among blood donors in a blood bank of tertiary care teaching hospital in Southern India: A retrospective study. *Int J Res Med Sci*. 2015;3(7):1672-1676. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20150249>
24. Aljooani OAA, Al-Hayani NN, Mohammed MJ. The infection with HBV and HCV and their relationship to ABO blood group among blood donors. *J Fac Med Baghdad*. 2012;54(1):52-56. DOI: <https://doi.org/10.32007/jfacmedbagdad.v152-56%25>
25. Borén T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S. Attachment of Helicobacter pylori to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science*. 1993;262(5141):1892-5. DOI:10.1126/science.8018146
26. Moulds JM, Nowicki S, Moulds JJ, Nowicki BJ. Human blood groups: incidental receptors for viruses and bacteria. *Transfusion*. 1996;36(4):362-74. DOI:10.1046/j.1537-2995.1996.36496226154.x
27. Hutson AM, Atmar RL, Graham DY, Estes MK. Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type. *J Infect Dis*. 2002;185(9):1335-7. DOI:10.1086/339883
28. Onsten TG, Callegari-Jacques SM, Goldani LZ. The Higher Frequency of Blood Group B in a Brazilian Population with HIV Infection. *Open AIDS J*. 2013;7:47-50. DOI:10.2174/1874613601307010047
29. Pourhassan A. Association Between Human Leukocyte Antigen Class-I and Hepatitis C: The First Report in Azeri Patients. *Pakistan Journal of Biological Sciences*.

- 2014;17(6):872-875. DOI:  
10.3923/pjbs.2014.872.875
30. Bandrivskij Yu. L. Vzayemozv'yazok grupovoyi i rezus-prinalezhnosti krovi z infekcijnimi ta neinfekcijnimi zahvoryuvannyami (oglyad literaturi) [The relationship of group and RH-blood supplies with infectious and non-infectious diseases (literature review)] *Molodij vchenij.* 2017;2:126-129.
31. Bragina E.Yu., Rudko A.A., Tijis E.S., Ivanisenko V.A., Frejdin M.B. Novye geny-kandidaty podverzhennosti tuberkulezu,

ustanovlennye s pomoshyu postroeniya i analiza asociativnyh setej [New candidate genes for susceptibility to tuberculosis, identified through the construction and analysis of associative networks] *Byulleten sibirskoj mediciny.* 2015;14(6):33-39. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-6-33-39>

**(received 12.05.2020, published online 29.06.2020)**

**(одержано 12.05.2020, опубліковано 29.06.2020)**

Abstract

N. A. Halushko,  
T. O. Tretska,  
A.V. Halushko,  
*Sumy State University, 2,  
Rymyskogo-Korsakova st., 40007  
Sumy, Ukraine*

FEATURES OF THE TRANSMISSION MECHANISM OF VIRAL  
HEPATITIS C IN UKRAINE

**Introduction/objective.** The significant part of young people in the structure of hepatitis C virus (HC/HCV infection) incidence, a great deal of latent cases of this infection and the lack of specific prevention may complicate the epidemic situation regarding this infection in Ukraine in the coming years. The authors developed a mathematical model of the HC epidemiological process to determine the most significant factors in this infection transmission in the country.

**Materials and methods.** The study is based on correlation-regression analysis of the relationship between dependent (or responding) and explanatory (factorial or predictors) variables. In total, the analysis involved 3 dependent variables  $y_1, y_2, y_3$ , corresponding to the annual number of acute and chronic HC cases and the number of HC virus seropositive individuals, and 17 predictors  $x_1 - x_{17}$ , including patients who received etiotropic treatment; patients with mental and behavioral disorders due to narcotics use, including opioids; patients with sexually transmitted infections; the number of visits to dentists; the number of patients who had dentures placed; the number of surgical operations, blood transfusions, endoscopic examinations, laboratory blood tests, hemodialysis, etc. The number of observations ( $n$ ) of dependent and explanatory variables was equal to 25, which corresponds to the number of administrative-territorial units in Ukraine (24 regions and Kyiv).

The quality of regression models was evaluated using multiple correlation coefficients ( $R$ ), determination coefficients ( $R^2$ ) and regression coefficients ( $b_0, b_1, b_2$ ). Statistical significance of  $R^2$  was determined by F-statistics, regression coefficients – by standard errors ( $m$ ),  $t$ -test,  $p$ -value, and the range of 95% confidence intervals (CI).

To compare the degree of influence of factor variables over dependent variables in the two-factor regression model, standardized regression coefficients were calculated.

The reliability of regression models was evaluated by the statistics of Durbin–Watson (DW), Breusch–Godfrey (BG) and White (W) tests.

The relative risk ( $RR$ ) of HC infection was retrospectively determined in the individuals from behavioral and medical risk groups.

**Results.** In mathematical model of the epidemic process of acute HC, statistical significance was demonstrated for only one variable effect – annual number of dentist visits. The obtained regression equation was as follows:

$$y_1 = 0.000021 x_5 - 11.353,$$

where  $y_1$  = annual number of patients with acute HC;  $x_5$  = annual number of dentist visits. Statistical characteristics of the model:  $R = 0.892$ ,  $R^2 = 0.796$ ; F-test: 89.9 for 1 and 23 degrees of freedom, statistical significance for F: 0.0000000021; regression coefficients:  $b_1 = 0.000021$  ( $m = \pm 0.0000023$ ;  $t = 9.48$ ,  $t_{crit} = 1.71$ ;  $p = 0.0000000021$ ); 95% CI [0.000017; 0.000026],  $b_0 = -11.353$  ( $m = \pm 3.982$ ;  $t = 2.85$ ,  $t_{crit} = 1.71$ ;  $p = 0.009$ ; 95% CI [-19.59; -3.116]).

When developing a model of the epidemic process of acute HC taking into account the annual number of seropositive individuals, statistical significance was demonstrated only for two variables: annual number of the sexually transmitted infections and annual number of laboratory blood tests. The analytical relationship of variables in this model had the following mathematical expression:

$$y_3 = 4.563 x_4 + 0.0058 x_{15} - 36552.721,$$

where  $y_3$  = number of HCV-seropositive individuals;  $x_4$  = number of sexually transmitted diseases,  $x_{15}$  = number of laboratory blood tests.

Statistical characteristics of the model:  $R = 0.92$ ,  $R^2 = 0.842$ ; F-test: 58.62 for 2 and 22 degrees of freedom, statistical significance for F: 0.00000000153; regression coefficients:  $b_0 = -36552.721$  ( $m = \pm 10649.1$ ;  $t = 3.43$ ,  $t_{crit} = 1.71$ ;  $p = 0.0024$ ; 95% CI [-58637.63; -14467.81]),  $b_1 = 0.0058$ ;  $m = \pm 0.00082$ ;  $t = 7.1$ ,  $t_{crit} = 1.71$ ;  $p = 0.0000004$ ; 95% CI [0.0041; 0.0075];  $b_2 = 4.563$ ;  $m = \pm 1.526$ ;  $t = 2.99$ ,  $t_{crit} = 1.71$ ;  $p = 0.0067$ ; 95% CI [1.4; 7.73].

The Durbin–Watson and Breusch–Godfrey tests did not reveal autocorrelation of residues for both regression models:  $DW_U < DW_p < 4 - DW_U$ ;  $BG < \chi^2$ . White's test shows no heteroscedasticity for both models:  $W < \chi^2$ . The test results indicate the reliability of both regression models.

**Conclusions.** According to our data, at least 84% of HC virus infection cases in Ukraine occur through sexual contact and during laboratory blood sampling, and the role of the latter route of transmission in the HC virus spread was even more significant (standardized regression coefficients are 0.3 and 0.7, respectively).

Almost 80% of acute HC cases are associated with dental interventions.

Etiotropic treatment of patients with HC at the current level of treatment coverage can reduce the incidence of complications and the risk of death, but it is ineffective as a measure of influence on the first stage of the epidemiological process (source of infection).

Drug users have little effect on the intensity of the HC epidemiological process in Ukraine as a whole, despite the fact that the relative risk of HC among this population is quite significant (RR = 6.5; 95% CI [6.39; 6.63]).

**Keywords:** Hepatitis C, epidemic process, dental procedures, laboratory blood sampling, sexual transmission.

Corresponding author: galnatmed@gmail.com

## Резюме

Н. А. Галушко,

Т. О. Трецька,

А. В. Галушко,

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007

## ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМУ ПЕРЕДАЧІ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С В УКРАЇНІ

**Вступ/мета.** Значна кількість осіб молодого віку в структурі вірусного гепатиту С (ГС/ HCV-інфекція), суттєві масштаби прихованих випадків цієї інфекції та відсутність специфічної профілактики можуть ускладнити епідемічну ситуацію щодо цієї інфекції в Україні в найближчі роки. Ми побудували математичну модель епідемічного процесу ГС для встановлення найбільш значущих факторів передачі цієї інфекції в країні.

**Матеріали та методи.** Дослідження засновано на проведенні кореляційно-регресійного аналізу взаємозв'язків між залежними (або результативними) та пояснюючими змінними (або факторними, або предикторами). Всього в аналіз включено 3 залежних змінних  $y_1, y_2, y_3$ , що відповідають щорічній кількості випадків захворювань на гострий, хронічний ГС і кількості серопозитивних до вірусу ГС осіб, та 17 предикторів  $x_1 - x_{17}$ , серед яких кількість осіб, які отримали етіотропне лікування, кількість осіб з розладами психіки та поведінки через вживання наркотичних речовин, включаючи опіоїди, кількість хворих на інфекції, що передаються статевим шляхом, кількість відвідувань стоматологів, число осіб, що отримали зубні протези; кількість хірургічних операцій, гемотрансфузій, ендоскопічних обстежень, лабораторних аналізів крові, гемодіалізів тощо. Кількість спостережень ( $n$ ) залежних і пояснюючих змінних дорівнює 25, що відповідає кількості адміністративно-територіальних одиниць в Україні (24 області та м. Київ).

Якість регресійних моделей оцінювали за допомогою множинних коефіцієнтів кореляції ( $R$ ), коефіцієнтів детермінації ( $R^2$ ) та коефіцієнтів регресії ( $b_0, b_1, b_2$ ). Статистичну значущість  $R^2$  визначали за F-статистикою, коефіцієнтів регресії – за стандартними помилками ( $m$ ),  $t$ -критерієм,  $p$ -значенням і діапазоном 95% довірчих інтервалів (ДІ).

Для порівняння ступеню впливу факторних змінних на залежну змінну у двохфакторній регресійній моделі розраховували стандартизовані коефіцієнти регресії ( $b_{ст}$ ).

Надійність регресійних моделей оцінювали за статистикою тестів Дарбіна–Уотсона (DW), Бреуша–Годфрі (BG) і Уайта (W).

Ретроспективно визначали величину відносного ризику (RR) інфікування ГС осіб з груп поведінкового та медичного ризику.

**Результати.** При математичному моделюванні епідемічного процесу гострого ГС доведена статистична значущість ефекту лише однієї змінної – річної кількості відвідувань стоматологів. Отримане рівняння регресії має наступний вигляд:

$$y_1 = 0,000021 x_5 - 11,353,$$

де  $y_1$  – щорічна кількість людей з гострим ГС;  $x_5$  – річна кількість відвідувань стоматологів. Статистична характеристика моделі:  $R = 0,892$ ;  $R^2 = 0,796$ ; F-статистика: 89,9 для 1 і 23 ступенів свободи, статистична значущість F: 0,0000000021; коефіцієнти регресії:  $b_1 = 0,000021$  ( $m = \pm 0,0000023$ ;  $t = 9,48$ ,  $t_{крит} = 1,71$ ;  $p = 0,0000000021$ ; 95% ДІ [0,000017; 0,000026]),  $b_0 = -11,353$  ( $m = \pm 3,982$ ;  $t = 2,85$ ,  $t_{крит} = 1,71$ ;  $p = 0,009$ ; 95% ДІ [-19,59; -3,116]).

Моделювання епідемічного процесу хронічного ГС (тобто залежності змінної  $y_2$  від усіх пояснюючих змінних) не виявило статис-

тично значущих коефіцієнтів регресії, що може бути пов'язане з неповною реєстрацією випадків хронічного ГС.

При моделюванні епідемічного процесу HCV-інфекції з врахуванням щорічної кількості серопозитивних осіб встановлена статистична значущість двох предикторів – річної кількості лабораторних досліджень крові та річної кількості інфекційних захворювань, що реалізуються статевим шляхом. Аналітичний зв'язок змінних у даній моделі має наступний математичний вираз:

$$y_3 = 4,563 x_4 + 0,0058 x_{15} - 36552,721,$$

де  $y_3$  – кількість HCV-серопозитивних осіб;  $x_4$  – кількість захворювань, що передаються статевим шляхом,  $x_{15}$  – кількість лабораторних аналізів крові.

Статистична характеристика моделі:  $R = 0,92$ ;  $R^2 = 0,842$ ; F-статистика: 58,62 для 2 і 22 ступенів свободи, статистична значущість F: 0,0000000153; коефіцієнти регресії:  $b_0 = -36552,721$  ( $m = \pm 10649,1$ ;  $t = 3,43$ ,  $t_{крит} = 1,71$ ;  $p = 0,0024$ ; 95% ДІ [-58637,63; -14467,81]);  $b_1 = 0,0058$  ( $m = \pm 0,00082$ ;  $t = 7,1$ ,  $t_{крит} = 1,71$ ;  $p = 0,0000004$ ; 95% ДІ [0,0041; 0,0075]);  $b_2 = 4,563$  ( $m = \pm 1,526$ ;  $t = 2,99$ ,  $t_{крит} = 1,71$ ;  $p = 0,0067$ ; 95% ДІ [1,4; 7,73]);  $b_{ст}$  для змінних  $x_4$  та  $x_{15}$  становлять відповідно 0,3 та 0,7.

У тестах Дарбіна-Уотсона та Бреуша-Годфрі не виявлено автокореляції залишків обох регресійних моделей:  $DW_U < DW_p < 4 - DW_U$ ;  $BG < \chi^2$ . Тест Уайта свідчить про відсутність гетероскедастичності обох моделей:  $W < \chi^2$ . Результати тестів свідчать про надійність обох регресійних моделей.

**Висновки.** За нашими даними, щонайменше 84% випадків зараження вірусом ГС в Україні відбувається через статеві контакти та під час лабораторного забору крові, причому вплив останнього шляху передачі на поширення вірусу ГС є більш вираженим (стандартизовані коефіцієнти регресії становлять відповідно 0,3 та 0,7).

Майже 80% випадків гострого ГС пов'язано з проведенням стоматологічних втручань.

Етіотропне лікування хворих на ГС при існуючому рівні охоплення лікуванням може знизити частоту ускладнень і ризик смерті, однак як захід впливу на першу ланку епідпроцесу (джерело інфекції) є малоефективним.

Особи, що вживають наркотики, мало впливають на інтенсивність епідпроцесу ГС в Україні у цілому, незважаючи на те, що відносний ризик захворювань на ГС серед цієї групи населення є досить високим ( $RR = 6,5$ ; 95% ДІ [6,39; 6,63]).

**Ключові слова:** Гепатит С, епідемічний процес, стоматологічні процедури, лабораторний забір крові, статевий шлях передачі.

**Автор, відповідальний за листування:** galnatmed@gmail.com

## Introduction

Viral hepatitis C (HC/HCV-infection) is one of the most burning problems in the world and in Ukraine due to the wide range of medical and social-economic consequences of its morbidity: severe course with chronic forms of the disease, cirrhosis and liver cancer, and significant cost of

diagnosis and treatment [1, 2, 3]. The complexity of combating this infection is determined by the lack of specific prevention methods, poor availability of etiotropic treatment, high chronogenic potential of the virus and huge latent epidemiological process. In these conditions, the proportional prevalence of young people in HC incidence among the population of Ukraine [4], as well as insufficient

etiotropic treatment coverage of patients with HC [5] may complicate the epidemiological situation in the coming years.

The epidemiological process of any infectious disease in the human population develops involving certain social factors. Determination of certain elements of social life that specifically influence the infectious disease spread is a prerequisite for successful management of the course of its epidemic process. These ideas determined the objective of our study.

The objective was to define the relative risk of HC in population groups with certain behavioural and medical risks; to develop a mathematical model of HC epidemic process in Ukraine in order to find out its most important determinants.

**Materials and methods.** The authors of the study used data from the analytical report of the Public Health Center on the incidence of acute and chronic HC in Ukraine, on seroprevalence of HC virus, on the number of patients with HC who received etiotropic treatment [4], and the data from open database of the Medical Statistics Center of the Ministry of Health of Ukraine on performance of health care institutions in different regions of Ukraine [6] for 2013–2018.

Retrospectively, according to serological studies conducted in Ukraine for prophylactic purposes, the relative risk of infection with HC pathogen was determined for different groups of population. Relative risk of infection (RR) is the ratio of the number of HC virus seropositive individuals in an exposed group to the number of seropositive individuals in an unexposed group. 95% confidence interval (CI) was calculated for RR. The relative risk of HC infection was determined in the groups of behavioural risk (narcotics users and patients with sexually transmitted diseases) and medical risk (health workers and long-term inpatients), and in comparison groups (pregnant women and donors).

In order to create a mathematical model of HC epidemic process the authors used correlation and regression analysis between dependent (or responding) and explanatory (or factorial feature, or predictor) variables that were logically related. The number of observations ( $n$ ) of dependent and explanatory variables was equal to 25, which corresponds to the number of administrative-territorial units in Ukraine (24 regions and Kyiv). All parameters had absolute dimension. The groups of parameters with names, designations, as well as arithmetic mean values ( $M$ ) and standard deviations ( $\sigma$ ) are given in Table 1.

Statistical data were processed using MS Office Excel software package.

**Study procedure:**

1. The long-term average annual values for dependent and explanatory features (variables) were calculated for every administrative-territorial unit of Ukraine for 2013–2018.

2. The distribution of random variables (dependent and factorial features) was tested for normality. To do this, the coefficients of skewness ( $A$ ) and kurtosis ( $E$ ) were calculated using the functions  $SKEW(\text{number1};[\text{number2}];\dots)$  and  $KURT(\text{number1};[\text{number2}];\dots)$  of MS Office Excel software package, and also the variances for these coefficients  $D(A)$ ,  $D(E)$  were calculated. If the modulo coefficients of skewness and kurtosis did not exceed respectively 3 and 5 square roots of their variances, i.e. inequalities  $|A| \leq 3\sqrt{D(A)}$  та  $|E| \leq 5\sqrt{D(E)}$  were satisfied, then the distribution of random variables was supposed to be close to normal.

3. The matrix of Pearson correlation coefficients ( $r_{xy}$ ) between dependent and explanatory features was obtained. The correlation strength and statistical significance of the correlation coefficients were determined. Possible grouping variants were evaluated for features of correlation-regression models.

The strength of the correlation between the responding and factorial features was evaluated according to the Chaddock scale: with the absolute value of  $r_{xy}$  up to 0.3, the strength of the correlation was considered weak, 0.3 to 0.5 – it was considered moderate, 0.5 to 0.7 – it was considered noticeable, 0.7 to 0.9 – it was considered high,  $> 0.9$  – it was considered very high.

The hypothesis of the significance of the Pearson correlation coefficient ( $r_{xy}$ ) for the  $n$ -sample was determined using the Student's t-test ( $t$ ), which was calculated by the formula:

$$t = \frac{r_{xy}\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{xy}^2}}$$

According to the table of critical values of the Student's distribution (bilateral critical region), when the level of significance  $\alpha = 0.05$  and the number of degrees of freedom  $f = n - 2$ , the corresponding critical value of the Student's coefficient ( $t_{crit}$ ) was found. When  $t > t_{crit}$ , the hypothesis  $H_0: r_{xy} = 0$  was rejected and an alternative hypothesis was chosen, on the basis of which a conclusion was made about the significance of the correlation coefficient.

**Table 1 – Characteristics of indicators that were included in the correlation-regression analysis (average annual values per an administrative-territorial unit)**

Groups and parameters	Corresp. variable	The arithmetic mean of the indicator and standard deviation ( $M \pm \sigma$ ), $n = 25$
<b>1. Dependent (responding) features:</b>		
Number of acute HC cases	$y_1$	$22 \pm 19$
Number of chronic HC cases	$y_2$	$232 \pm 150$
Number of HC virus seropositive individuals	$y_3$	$68088 \pm 49919$
<b>2. Factorial (explanatory) features</b>		
<i>2.1. Factors influencing the first stage of the HC epidemiological process</i>		
Patients having received etiotropic treatment	$x_1$	$155 \pm 98$
<i>2.2. Factors influencing the second stage of the HC epidemiological process</i>		
<i>a) predictors of HC virus transmission due to narcotics use:</i>		
Patients with mental and behavioral disorders due to narcotics use	$x_2$	$2407 \pm 2139$
Patients with mental and behavioral disorders due to opioid use	$x_3$	$1681 \pm 1453$
<i>b) predictor of HC sexual transmission:</i>		
Patients with syphilis, gonococcal infection, sexually transmitted chlamydial infection, trichomoniasis and urogenital mycoplasmosis	$x_4$	$4836 \pm 3305$
<i>c) predictors of nosocomial route of HC transmission:</i>		
Number of dentist visits	$x_5$	$1585635 \pm 798265$
Patients having had planned sanation or sanation on request	$x_6$	$398635 \pm 215572$
The number of teeth treated for caries in the reporting year	$x_7$	$3548914 \pm 1625789$
Number of patients who received dentures	$x_8$	$55028 \pm 26018$
Number of surgeries performed in outpatient polyclinics	$x_9$	$84099 \pm 36061$
Number of inpatient days	$x_{10}$	$4002184 \pm 1656540$
Number of transfusions of blood or blood components	$x_{11}$	$629124 \pm 400326$
Number of inpatient surgeries	$x_{12}$	$84208 \pm 40158$
Number of endoscopic instruments	$x_{13}$	$143 \pm 65$
Number of endoscopic examinations	$x_{14}$	$66245 \pm 31182$
Number of hematological and biochemical lab tests	$x_{15}$	$14181122 \pm 6151547$
Number of hemodialysis sessions performed	$x_{16}$	$29273 \pm 14790$
Number of hemodialysis machines	$x_{17}$	$45 \pm 29$

95% confidence interval (CI) was calculated for correlation coefficient. The calculations were based on the Fisher z-transformation. The lower ( $z_L$ ) and upper ( $z_U$ ) limits of the transformed 95% confidence interval for the Pearson correlation coefficient are:

$$z_L = 0.5 \ln \left( \frac{1+r_{xy}}{1-r_{xy}} \right) - \frac{1.96}{\sqrt{n-3}} \text{ and } z_U = 0.5 \ln \left( \frac{1+r_{xy}}{1-r_{xy}} \right) + \frac{1.96}{\sqrt{n-3}},$$

where ln = natural logarithm, n = sample size.

The value of the correlation coefficient for the general population calculated from the sample in 95% of cases will be in the range:

$$\text{from } \frac{e^{2z_L-1}}{e^{2z_L+1}} \text{ to } \frac{e^{2z_U-1}}{e^{2z_U+1}},$$

where  $e$  = Euler number ( $e \approx 2.7$ ).

The correlation coefficient was considered statistically significant, if its confidence interval did not include 0.

4. Using a graph of the empirical regression line, the form of the relationship was determined between responding and factorial features.

5. The authors solved the regression equations and evaluated the coefficients of multiple correlation  $R$  (that reflect the degree of dependence of a responding feature  $y$  on all factor variables  $x$ ), the coefficients of determination  $R^2$  (that show the proportion of the responding feature variance attributable to independent variables), and regression coefficients (that show what variation  $y$  is accounted for by a unit of variation  $x$ ). It was supposed that the closer the coefficient of determination to 1, the greater variability of all variables is accounted for by the model, and, consequently, the better is the quality.

The significance of the coefficient of determination was found using Fisher's F-test. The critical point was found for significance level  $\alpha = 0.05$  and the values of the degrees of freedom  $f_1 = k$ ,  $f_2 = n - k - 1$ , where  $n$  = number of observations,  $k$  = number of factorial criteria. Provided that  $F > F_{crit}$ , the null hypothesis  $H_0: R^2 = 0$  was rejected and the coefficient of determination was considered statistically significant ( $R^2 \neq 0$ ). With  $R^2 > 0.7$  the variation of responding feature  $y$  was considered to be influenced, generally, by factorial features included in the model.

Regression coefficients were not considered statistically significant if: the confidence intervals included both positive and negative values; predicted values of the  $t$ -test were less than the critical value, and standard errors exceeded half the values of the parameters.

6. The theoretically predicted values of the responding feature were analyzed. Mean error of approximation  $E$  (average deviation of the predicted values from the actual values) was evaluated:

$$E = \frac{\sum |y - \hat{y}|}{n} \times 100\% = \frac{\sum |\varepsilon|}{n} \times 100\%,$$

where  $\hat{y}$  = the value of the responding indicator (theoretical value, calculated according to the regression equation by substituting corresponding actual values of the factors);  $\varepsilon$  = error that is present in the model due to the fact that the responding indicator is also affected by other factors not taken into account in the regression equation.

With approximation error of up to 10%, the precision of the regression model selection was considered high, 10 to 20% – it was considered good, 20 to 50% – satisfactory, more than 50% – unsatisfactory.

7. Comparative analysis of variances (total variance, factor variance, residual variance) was performed and the strength of relationship between the features included in the model was evaluated.

8. Exclusion of insignificant and inclusion of additional factors were carried out followed by sections 1–6. At this stage, the algorithm of sequential selection was used (Stepwise) [7]: at each step after inclusion of a new variable in the model, significance of other variables entered earlier was tested. If the significance was not confirmed, then such variables were removed from the model. After adjusting the list of variables included in the model, another iteration of the procedure for finding a new variable was performed, which satisfied the conditions of its inclusion in the model.

9. The statistical significance of regression parameters was evaluated.

10. The reliability of the regression equation was analyzed.

Durbin–Watson test and Breusch–Godfrey test were used to detect possible distortion of standard errors and  $t$ -statistics of regression due to autocorrelation between the levels of the studied variable.

Darbin–Watson test evaluation was limited to testing of the hypothesis  $H_0$  of absence of autocorrelation, when the autocorrelation coefficient  $\rho$  was equal to 0 ( $\rho = 0$ ). In case of rejection, the alternative hypothesis  $H_1: \rho > 0$  or  $\rho < 0$  was accepted. The Darbin–Watson test was performed as follows:

$$DW_p = \frac{\sum (e_n - e_{n-1})^2}{\sum e_n^2},$$

where  $DW_p$  = prediction Durbin–Watson test,  $(e_n - e_{n-1})$  = lag size (bias between runs of residuals of the regression model).

The critical lower ( $DW_L$ ) and upper ( $DW_U$ ) values of the Durbin–Watson test were found from the corresponding statistical tables at a significance level of  $\alpha = 0.05$  provided the number of observations  $n$  and the number of factor variables  $k$ . If  $DW_L < DW_p < DW_U$ ,  $H_0$  was accepted. Otherwise,  $H_0$  was rejected and  $H_1$  was accepted.

The Breusch–Godfrey test was also used to test the null hypothesis of absence of serial correlation. If this hypothesis proved to be true, then the distribution for the criterion  $BG = (n - f)R_{aux}^2$  (where  $R_{aux}^2$  = coefficient of determination of the auxiliary model,  $f$  = autoregression order) for  $n$ -number of observations

was close to the chi-square distribution ( $\chi^2$ ) with  $f$ -degrees of freedom. The null hypothesis  $H_0$  was rejected, if the predicted value  $(n - f)R_{aux}^2$  exceeded the critical value  $\chi^2$  at the given level of significance  $\alpha$ . In fact, a certain number of observations was omitted from the sample after developing Breusch–Godfrey auxiliary regression model with lag variables and was afterwards subtracted from the original sample size.

The heterogeneity of observations expressed in unequal (non-constant) variance of the random error of the regression model (heteroscedasticity) was supposed to lead to the inadequacy of the obtained statistical conclusions. To test the heteroscedasticity of random deviations, the White test was used to develop the dependence of the square of random deviations on all exogenous variables, their squares, and cross products. To test the null hypothesis  $H_0$  (the presence of homoscedasticity of random deviations) the values of the White test statistics were used:

$$W = nR_{aux}^2,$$

where  $n$  = number of observations,  $R_{aux}^2$  = coefficient of determination of the auxiliary model.

According to the table of critical values of the  $\chi^2$ -distribution and with regard to the number of degrees of freedom ( $f = k - 1$ , where  $k$  = number of regressors in the auxiliary regression model) the critical point was found. If the White test value ( $W$ ) exceeded the critical value of  $\chi^2$  at a given level of significance  $\alpha$ , then the null hypothesis was rejected

in favor of the alternative hypothesis of the presence of heteroscedasticity of random deviations, and vice versa.

To compare the degree of influence of factor variables  $x$  over dependent variables (in the two-factor linear regression equation), standardized regression coefficients were calculated. The standardized regression coefficient ( $b_{st}$ ) shows which part of the standard deviation  $\sigma_y$  of the dependent variable  $y$  will change with the change of the corresponding factor  $x$  by the value of its standard deviation  $\sigma_x$  under the constant influence of another factor included in the equation. The standardized regression coefficient ( $b_{st}$ ) was calculated by multiplying the regression coefficient  $b_x$  by the standard deviation of the variable  $x$  ( $\sigma_x$ ) and dividing the result by the standard deviation of the variable  $y$  ( $\sigma_y$ ). Standard deviations of factor and dependent variables are presented in Table 1.

**Results.** According to serological studies conducted in Ukraine, the relative risk of HC virus infection (Table 2) is highest for people who use drugs and for children born to HCV-positive mothers: respectively 6.5 and 5.4 times higher than the risk for the rest of population. The risk of HC infection in long-term inpatients and patients with sexually transmitted diseases is more than 2 times higher than that in the rest of population. At the same time, the risk of infection in healthcare workers, pregnant women and donors is 1.5, 2, and 6.8 times lower than that in the rest of population.

**Table 2 – Characteristics of the relative risks (RR) of HC virus infection in different population groups (according to the determined serological markers of infection) including 95% confidence intervals**

Population groups	RR	95% CI
Narcotics users	6.5	6.39; 6.63
Long-term inpatients	2.35	2.3; 2.38
Patients with sexually transmitted diseases	2.2	2.16; 2.3
Orphan children	1.4	1.33; 1.52
Healthcare workers	0.67	0.68; 0.7
Pregnant women	0.5	0.49; 0.51
Donors	0.147	0.145; 0.149
Children born from HCV-positive mothers	5.4	5.12; 5.71

The rationale for correlation-regression analysis to be used to study the relationship between responding and factorial features was determined through the coefficients of skewness (A), kurtosis (E) and variances of these coefficients D(A) and D(E). The obtained calculations showed that the distribution of the studied random variables in the

studied statistical series is close to normal distribution (Table 3).

Analysis of the correlation coefficients between responding and factorial variables (Table 3) helped to identify a number of important dependencies required for understanding the epidemiological process of HC:

1. The lack of correlation between the number of patients having received etiotropic treatment and the number of patients with acute HC, between the number of patients having received etiotropic treatment and the number of HC virus seropositive individuals, as well as a direct statistically significant correlation of noticeable relationship strength between the number of patients having received etiotropic treatment and the number of patients with chronic HC ( $r_{xy}$  is equal relatively to: 0.261, 95% CI [-0.149; 0.594]; 0.224, 95% CI [-0.187; 0.568] and

0.677, 95% CI [0.37; 0.84]). All three parameters indicate insufficient level of coverage of HC patients etiotropic treatment in order to effectively influence the epidemiological process of HC. The statistically significant correlation of noticeable relationship strength between the number of patients having received etiotropic treatment and the number of patients with chronic HC indicates only that the distribution of pharmaceuticals for free etiotropic treatment among regions of Ukraine is proportional to the number of patients with chronic HC.

**Table 3 – Characteristics of random variables distribution in the statistical series of acute and chronic HC incidence and HC virus seroprevalence according to the coefficients of skewness (A), kurtosis (E), and corresponding variances (D)**

Parameters	A	E	$3\sqrt{D(A)}$	$5\sqrt{D(E)}$
Number of acute HC cases	1.25	2.87	1.39	3.96
Number of chronic HC cases	1.05	0.63		
Number of HC virus seropositive individuals	1.35	1.17		

2. Statistically insignificant influence of narcotics use in general, including opioids, over the mechanism of HC transmission in Ukraine ( $r_{xy}$  is equal relatively to: 0.354, 95% CI [-0.047; 0.657] and 0.341, 95% CI [-0.062; 0.648])

3. Noticeable direct correlation between the number of transfusions of blood and blood components with the number of patients with acute HC and the number of HC virus seropositive individuals ( $r_{xy}$  is equal relatively to: 0.548, 95% CI [0.196; 0.755] and 0.574, 95% CI [0.232; 0.789]).

4. Noticeable direct correlation between the number of HC virus seropositive individuals and the number of patients with sexually transmitted diseases ( $r_{xy} = 0.693$ , 95% CI [0.411; 0.854]).

6. Noticeable and moderate direct correlations between HC incidence and indicators that reflect the therapeutic and diagnostic work in hospitals (Table 4).

In the course of successive model modification by exclusion of insignificant and inclusion of significant factors, only the indicators that describe HC epidemiological process in Ukraine best of all were kept and thus the following regression equations were obtained.

*1. Regression equation for acute HC epidemiological process*

$$y_1 = 0.000021 x_5 - 11.353$$

where  $y_1$  = annual number of patients with acute HC;  $x_5$  = annual number of dentist visits.

All regression coefficients were statistically significant, which was shown by the following data:

$$b_0 = -11.353; m = \pm 3.982; t = 2.85, t_{crit} = 1.71; p = 0.009; 95\% \text{ CI } [-19.59; -3.116];$$

$$b_1 = 0.000021; m = \pm 0.0000023; t = 9.48, t_{crit} = 1.71; p = 0.0000000021; 95\% \text{ CI: } 0.000017; 0.000026.$$

There was statistically strong relationship between dependent and factorial variables:  $R$  was equal to 0.892. The value of the coefficient of determination  $R^2$  was 0.796. Thus, the regression equation was accountable for 79.6% of the responding feature variance (incidence of acute HC), and its residual variance was 20.4%, which indicated a satisfactory approximation and adequacy of the model. The results of F-test ( $F = 89.9$ ,  $F_{crit} = 0.0000000021$  at degrees of freedom  $f_1 = 1$  and  $f_2 = 23$ ) also confirmed the statistical significance of the influence of the factorial variable  $x$  (the number of dentist visits) over the number of acute HC cases.

The value of the approximation error  $E$  (44.9%) did not exceed 50%, and this characterized the model as satisfactory, which was clearly shown in Fig. 1. Interestingly, by excluding only two regions from the regression analysis – Volyn and Ivano-Frankivsk oblasts, where the predicted incidence of acute HC was, respectively, 1.67 and 3.38 times higher than the actual values of this indicator (apparently due to significant underdiagnosis of acute HC in these areas), the regression coefficient  $b_0$  decreased to -9.8, and the approximation error decreased to 29.8%.

**Table 4 – Correlation coefficients between dependent (responding) and explanatory (factorial) indicators and corresponding 95% confidence intervals**

Factorial features	Responding features					
	Acute HC		Chronic HC		HC virus seroprevalence	
	$r_{xy}$	CI	$r_{xy}$	CI	$r_{xy}$	CI
Patients having received etiotropic treatment	0.261*	-0.149; 0.594	0.677	0.37; 0.84	0.224*	-0.187; 0.568
Patients with mental and behavioral disorders due to narcotics use	0.167*	-0.244; 0.527	0.312*	-0.094; 0.629	0.354*	-0.047; 0.657
Patients with mental and behavioral disorders due to opioid use	0.152*	-0.258; 0.516	0.264*	-0.146; 0.596	0.341*	-0.062; 0.648
Patients with syphilis, gonococcal infection, sexually transmitted chlamydial infection, trichomoniasis and urogenital mycoplasmosis	0.467	0.089; 0.727	0.329*	-0.076; 0.64	0.693	0.411; 0.854
Number of dentist visits	0.892	0.768; 0.951	0.659	0.357; 0.836	0.832	0.651; 0.923
Patients having had planned sanation or sanation on request	0.796	0.585; 0.906	0.525	0.164; 0.762	0.751	0.505; 0.883
The number of teeth treated for caries in the reporting year	0.755	0.513; 0.885	0.504	0.136; 0.749	0.747	0.5; 0.881
Number of patients who received dentures	0.749	0.503; 0.882	0.530	0.171; 0.764	0.732	0.474; 0.874
Number of surgeries performed in outpatient polyclinics	0.788	0.571; 0.902	0.468	0.09; 0.728	0.782	0.56; 0.899
Number of inpatient days	0.817	0.623; 0.916	0.636	0.322; 0.824	0.878	0.74; 0.945
Number of transfusions of blood or blood components	0.548	0.196; 0.755	0.261*	-0.158; 0.588	0.574	0.232; 0.789
Number of inpatient surgeries	0.856	0.697; 0.934	0.622	0.318; 0.822	0.848	0.682; 0.946
Number of endoscopic instruments	0.819	0.627; 0.917	0.604	0.275; 0.806	0.831	0.649; 0.923
Number of endoscopic examinations	0.661	0.36; 0.837	0.504	0.136; 0.749	0.660	0.359; 0.836
Number of hematological and biochemical lab tests	0.817	0.623; 0.916	0.602	0.272; 0.805	0.882	0.748; 0.947
Number of hemodialysis sessions performed	0.433	0.043; 0.707	0.358*	-0.043; 0.659	0.445	0.061; 0.714
Number of hemodialysis machines	0.218*	-0.193; 0.564	0.041*	-0.359; 0.429	0.523	0.162; 0.760

\* Parameters that have no statistical significance

Durbin–Watson test:  $DW_p=1.963$ ,  $DW_{L(\alpha=0.05, n=25, k=1)}=1.206$ ,  $DW_U(\alpha=0.05, n=25, k=1)=1.55$ ;  $DW_U < DW_p < 4 - DW_U$ . The calculation results indicated the absence of autocorrelation between the levels of the studied variable, which confirmed the high quality of the model.

Breusch–Godfrey test statistics also indicated the insignificance of the autocorrelation for the

model and therefore, its poor quality:  $R_{aux} = 0.3279$ ;  $BG = 2.58$ ;  $\chi^2_{(\alpha=0.05; f=1)} = 3.84$ ;  $BG < \chi^2$ .

White test statistics show the homoscedasticity of the model:  $R_{aux} = 0.148$ ;  $W = 0.548$ ;  $\chi^2_{(\alpha=0.05; f=2)} = 5.99$ ;  $W < \chi^2$ .

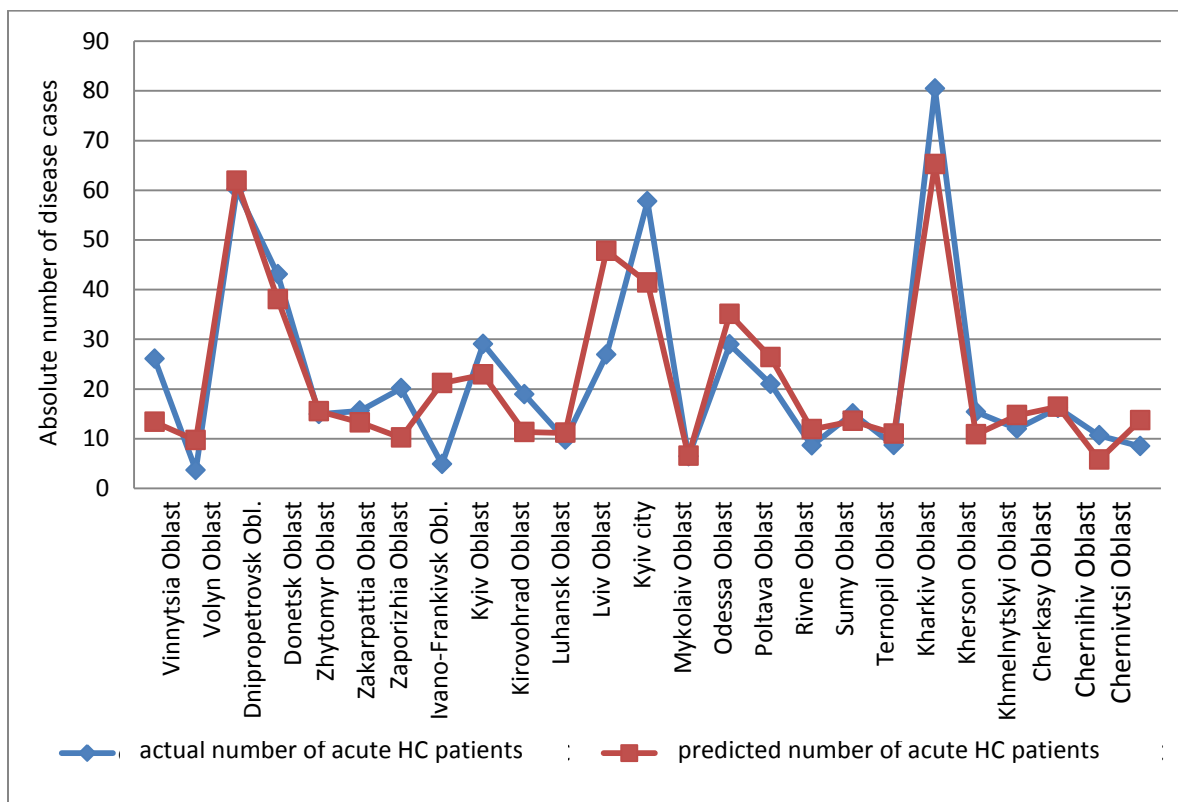
2. Regression equation for acute HC epidemiological process with regard to seroprevalence:

$$y_3 = 4.563 x_4 + 0.0058 x_{15} - 36552.721,$$

where  $y_3$  – number of HC virus seropositive individuals;  $x_4$  – number of patients with sexually transmitted diseases;  $x_{15}$  – number of lab blood tests.

The multiple correlation coefficient  $R$  for this model was equal to 0.92, which showed the linear nature of the relationship between

responding and factorial variables. The coefficient of determination  $R^2$  was 0.842, therefore, the regression equation was accountable for 84.2% of the responding feature variance, and the part of the residual variance of the dependent variable  $y$  was 15.8%, which indicated a satisfactory approximation and adequacy of the regression model.



**Figure 1 – Actual and simulated (acc. to the number of dentist visits) incidence of acute HC in different administrative-territorial units of Ukraine**

All regression equation coefficients were statistically significant, which was shown by the following data:

$$b_0 = -36552.721; m = \pm 10649.1; t = 3.43, t_{crit} = 1.71; p = 0.0024; 95\% \text{ CI } [-58637.63; -14467.81];$$

$$b_1 = 0.0058; m = \pm 0.00082; t = 7.1, t_{crit} = 1.71; p = 0.0000004; 95\% \text{ CI } [0.0041; 0.0075];$$

$$b_2 = 4.563; m = \pm 1.526; t = 2.99, t_{crit} = 1.71; p = 0.0067; 95\% \text{ CI } [1.4; 7.73].$$

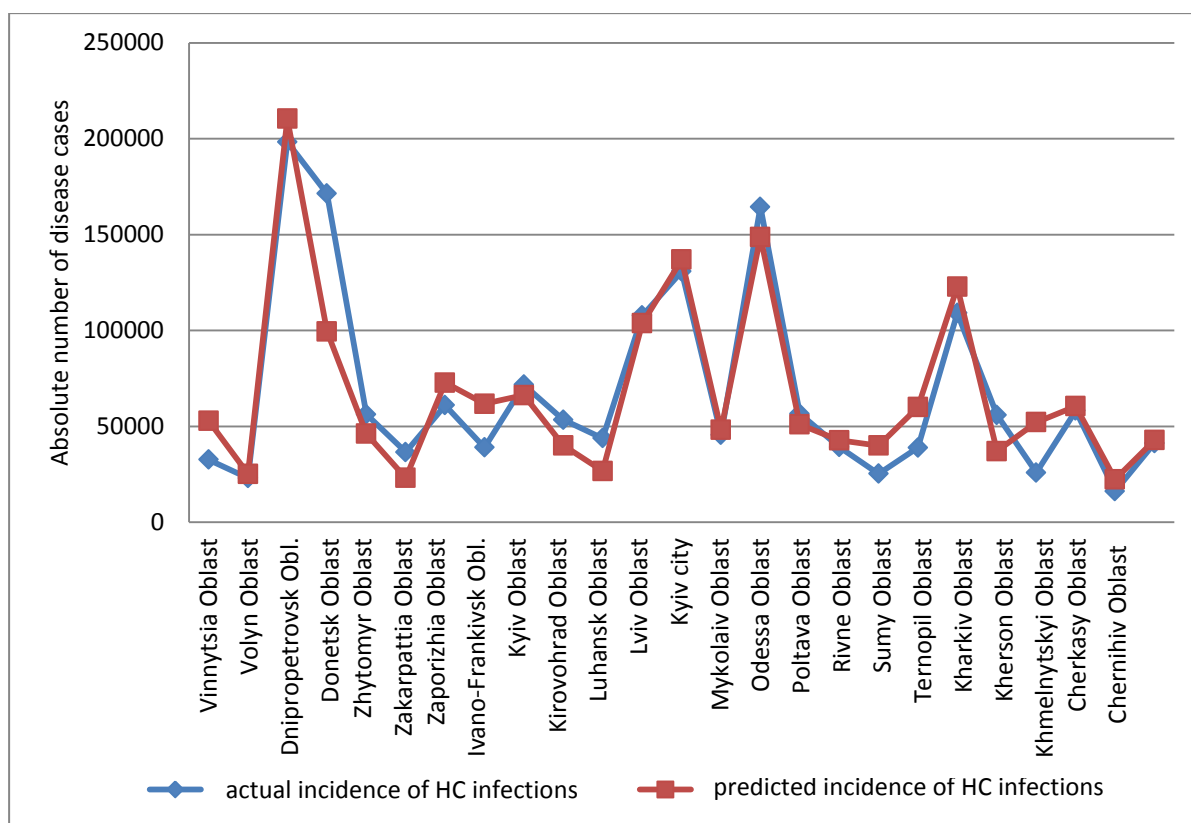
The statistical significance of the coefficient of determination was also confirmed by Fisher's test:  $F(58.62)$  significantly exceeded  $F_{crit}(0.0000000153)$  with  $f_1 = 2$  and  $f_2 = 22$ , and this served to reject the null hypothesis of no influence of factors  $x_1$  and  $x_2$  on the responding variable and an alternative hypothesis that confirms the

statistical reliability of regression equation estimation was accepted.

The predicted value of the approximation error  $E$  for this model was equal to 26.9% and indicated its satisfactory adequacy, which was shown in Fig. 2.

Durbin–Watson test:  $DW_p = 2.52, DW_{L(a=0.05, n=25, k=2)} = 1.288, DW_{U(a=0.05, n=25, k=2)} = 1.454; DW_L < DW_p$  i  $DW_U < DW_p < 4 - DW_U$ . There was no autocorrelation, which confirmed the high quality of the model.

Breusch–Godfrey test statistics also indicates the insignificance of the autocorrelation for the model and therefore, its poor quality:  $R_{aux} = 0.3279; BG = 2.472; \chi^2_{(a=0.05; f=2)} = 5.99; BG < \chi^2$ ;



**Figure 2 – Actual and simulated (acc. to the number of patients with sexually transmitted diseases and number of hematological and biochemical lab tests) incidence of infection in different administrative-territorial units of Ukraine**

White test statistics:  $R_{aux} = 0.148$ ;  $W = 0.548$ ;  $\chi^2_{(\alpha=0.05; f=5)} = 11.07$ ;  $W < \chi^2$ , that is the model was homoscedastic.

When analyzing the obtained equation of two-factor linear regression, the question was: which of the two factors –  $x_4$  or  $x_{15}$  – had the greatest influence on the dependent variable  $y_3$ ? In order to answer this question, the authors conducted a procedure of standardization for regression coefficients according to the above-mentioned method. The results showed that the standardized regression coefficient ( $b_{st}$ ) for the variable  $x_{15}$  was twice as high as the standardized regression coefficient for the variable  $x_4$  (0.7 vs 0.3), which indicated that the artificial route of infection associated with blood sampling in laboratories had a more pronounced effect on the epidemic process of HC compared to sexually transmitted infection.

When modeling chronic HC epidemic process, no statistically significant regression coefficients were found for any of the factors influencing the incidence: confidence intervals included both positive and negative values, the predicted t-test value was less than critical value, and standard errors exceeded half of the parameters. In our opinion, this

is the result of underreporting of chronic HC cases in Ukraine.

**Discussion.** In mathematical model of the epidemic process of acute HC, the authors demonstrated statistical significance of the effect of only one variable – annual number of dentist visits. The possibility of being infected with parenteral hepatitis in dental offices seems quite expectable, although there is very little direct evidence of this in the literature. In 2013, the US Center for Disease Control and Prevention (CDC) for the first time presented a documented report on patient-to-patient transmission of HC in the dental office [8]; infection was confirmed by molecular epidemiology methods. Somewhat earlier, in 2007, molecular-epidemiological evidence of hepatitis B virus infection of a patient during dental surgery was presented [9]. The source of infection in the latter case was another patient operated on in this office 161 minutes earlier. The details of the viral hepatitis transmission mechanism in both cases were not clarified. Meanwhile, inadequate disinfection of high-speed dental handpieces is considered a potential threat in modern dental practice in the context of HC spread [10]. Recommendations for

their safe handling include rinsing with water mechanical cleaning with detergents, and sterilization; however, in many cases only one stage of treatment is used – disinfection (at best with the use of alcohol-containing substances) without cleaning the instrument after each patient. In our opinion, the risk of cross-infection may also be related to the effect of aspiration at the time of cessation of air supply to the air-turbine handpiece, which has no option to prevent back suction: the pressure in the air duct becomes lower than in the turbine area and biological fluids are sucked into the air duct, contaminating not only the turbine handpiece, but also the coupling, tube and cleaning unit. This can lead to cross-infection, even if the turbine handpiece is replaced after each patient.

According to serological studies conducted in Ukraine [4], about 4% of the population have antibodies to HC virus. Indicators of HC virus seroprevalence show that transmission of the virus in the population occurs much more often as compared to the data on the incidence of acute and chronic HC, so the regression model of the epidemic process of HC, which is based on annual number of HC virus seropositive persons, reflects the basic patterns of its hidden component.

When developing a model of the epidemic process of acute HC taking into account the annual number of seropositive individuals, statistical significance was demonstrated only for two variables: annual number of the sexually transmitted infections and annual number of laboratory blood tests. Only a few reports of viral hepatitis C and B were found in the available literature, the transmission of which had been associated with clinical laboratories. For example, the risk of being infected with viral hepatitis C and B for laboratory staff was estimated to be about 10 times higher than that for the rest of the population [11] and almost 3 times higher than for other hospital staff [12]. In the context of our results, the unusual outbreak of

hepatitis B virus described in 1974 among the staff of a clinical diagnostic laboratory, who were involved in the processing of laboratory computer charts [13], is of great interest. According to this study, the determinant and statistically valid factor of the outbreak in the lab staff was represented by obvious and hidden skin lesions, which served as the gateway to the virus during the direct contact with potentially blood-contaminated objects. In our opinion, a similar mechanism of pathogen transmission from hands of a laboratory assistant to the scarification wound of the patient may occur during blood collection, if the laboratory assistant uses rubber gloves repeatedly in terms of glove shortage and significant flow of patients.

It seems quite logical that these factors (the annual number of sexually transmitted infections and the annual number of laboratory blood tests) did not fall into the first model describing the epidemiological process of acute HC. Obviously, when the virus gets into the scarification wound from the laboratory gloves during blood sampling or during sexual intercourse, a small number of HC pathogens enter the human body, so the infectious process will not be manifested by pronounced clinical symptoms.

The study showed statistically insignificant influence of narcotics use, including opioids, over the mechanism of HC transmission in Ukraine ( $r_{xy}$  is equal relatively to: 0.354, 95% CI [-0.047; 0.657] and 0.341, 95% CI [-0.062; 0.648]), whereas the relative risk of being infected for this group is quite significant (RR = 6.5; 95% CI [6.39; 6.63]). In our opinion, this may be a consequence of relative social isolation of this category of the population. Poor socialization of drug users makes unlikely active sexual intercourse with people outside the subculture of drug addicts, and is accompanied by restrictions in the use of medical services, including dental services.

## Conclusions

According to our data, at least 84% of HC virus infection cases in Ukraine occur through sexual contact and during laboratory blood sampling, and the role of the latter route of transmission in the HC virus spread was even more significant (standardized regression coefficients are 0.3 and 0.7, respectively).

Almost 80% of acute HC cases are associated with dental interventions.

Etiotropic treatment of patients with HC at the current level of treatment coverage can reduce the incidence of complications and the risk of death, but it is ineffective as a measure of influence on the first stage of the epidemiological process (source of infection).

Drug users have little effect on the intensity of the HC epidemiological process in Ukraine as a whole, despite the fact that the relative risk of HC among this population is quite significant (RR = 6.5; 95% CI [6.39; 6.63]).

**Prospects for future research**

Prospects for further research are related to the study of patterns and current trends in the development of HC epidemiological process in Ukraine to improve epidemiological surveillance of this infection.

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

**Відомості про авторів**

**Галушко Наталія Анатоліївна**, кандидат медичних наук, старший викладач кафедри громадського здоров'я СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007 (galnatmed@gmail.com; +38(050) 061 42 98);

**Трецька Тамара Олександрівна**, кандидат медичних наук, старший викладач кафедри громадського здоров'я СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007 (ttretska@ukr.net; +38(050) 999 25 43);

**Галушко Андрій Вікторович**; лікар Сумської районної клінічної лікарні, вул. Марка Вовчка, 2, м. Суми, Україна, 40000 (Galushcoa@gmail.com; +38(050) 684 69 92).

**References (список літератури)**

1. World Health Organization [Internet] *Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021; 2016* [cited 2020 Feb 12]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>
2. Talalaiev KO, Vastianov RS, Hoidyk VS, Rusnak SV. Porivnialna kharakterystyka epidemichnoi situatsii z virusnykh hepatytiv B i C v Prychornomorskomu rehioni, Ukraini ta Yevropi v period z 2013 po 2017 roku [Comparative characteristics of the epidemic situation of viral hepatitis B and C in the Black Sea region, Ukraine and Europe in the period from 2013 to 2017] *Medychni ta ekolohichni problemy prymorskykh rehioniv*. 2018; 3(84):13-21[in Ukrainian]
3. Stepanova M, Younossi ZM. Economic Burden of Hepatitis C. *J. Infection Clin. Liver Dis*. 2017; 21(3): 579-594. doi: 10.1016/j.cld.2017.03.012
4. Centr Gromads'kogo zdorovya MOZ Ukrayiny [Internet] *Hepatyt C v Ukraini: epidemiolohichna kharakterystyka ta otsinka tiaharia (za rezultatamy analizu danykh z riznykh dzherel)* [Center of Public Health of the Ministry of Health of Ukraine. Hepatitis C in Ukraine: epidemiological characteristics and burden assessment (for the results of data analysis from different sources)]. Kyiv, 2018. 111 p. [in Ukrainian]. Available from: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/virusni-gepatiti/statistika-z-vg>
5. World Health Organization [Internet]. *Progress report on access to hepatitis C treatment: focus on overcoming barriers in low-and middle-income countries*. 2018. [cited 2020 Feb 22]. Available from: [www.who.int/iris/handle/10665/260445](http://www.who.int/iris/handle/10665/260445)
6. Open database: Materialy DZ «Tsentr medychnoyi statystyky MOZ Ukrayiny» [Materials state institution "Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine"] Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html> [in Ukrainian]
7. Berry Michael JA. *Data Mining Techniques: for Marketing, Sales, and Customer Relationship Management*, Gordon Linoff, 3d ed. Willey Publishing, Inc., 2011. 847 p.
8. Weaver JM. Confirmed transmission of hepatitis C in an oral surgery office. *Anesthesia progress*. 2014; 61(3): 93–94. doi: 10.2344/0003-3006-61.3.93
9. Redd JT, Baumbach J, Kohn W, Nainan O, Khristova M, Williams I. Patient-to-Patient Transmission of Hepatitis B Virus Associated with Oral Surgery. *The Journal of Infectious Diseases*. 2007; 195 (9): 1311–1314. doi:10.1086/513435
10. Flávia Morais Gomes Pinto, Camila Quartim de Moraes Bruna, Tamara Carolina Camargo, Maira Marques, Cely Barretos Silva, Suzete M. Sasagawa, Lycia Maria Jenné Mimica, Kazuko Uchikawa Graziano. The practice of disinfection of high-speed handpieces with 70% w/v alcohol: An

- evaluation. *American Journal of Infection Control*. 2017; 45 (1): e19 - e22
11. Hadler S, Doto I, Maynard J, Smith J, Clark B, Mosley J, Eickhoff Th, Himmelsbach C, Cole W. *Occupational Risk of Hepatitis B Infection in Hospital Workers. Infection Control*. 1985; 6:24-31. doi:10.1017/S0195941700062457
12. Dienstag JL, Ryan DM. Occupational exposures to hepatitis B virus in hospital personnel: infection or immunity? *American Journal of Epidemiology*. 1982; 115(1): 26–39
13. Pattison CP, Boyer KM, Maynard JE, Kelly PC. Epidemic Hepatitis in a Clinical Laboratory: Possible Association With Computer Card Handling. *JAMA*. 1974; 230(6): 854–857. doi: 10.1001/jama.1974.03240060024023

(received 12.05.2020, published online 29.06.2020)

(одержано 12.05.2020, опубліковано 29.06.2020)

Abstract

Zhdan V. M.,  
Katerenchuk O. I.,  
Ivanytskyi I. V.,  
Kyrian O. A.,  
Haymenova G. S.,

*Ukrainian Medical Stomatological  
Academy, Department of Family  
Medicine and Therapy, Schevchen-  
ka str, 23, Poltava, 36011*

**CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF OBSTRUCTIVE  
SLEEP APNEA SYNDROME: FOCUS ON MYOCARDIAL  
REPOLARIZATION ABNORMALITIES**

Obstructive sleep apnea syndrome is a risk factor for cardiovascular diseases occurrence and progression. The leading pathophysiological mechanism is hyperactivation of the sympathetic autonomic nervous system. Changes in myocardial repolarization processes may serve as an early marker of increased risk for myocardial ischemia in individuals without cardiovascular diseases. Also, it is unclear how the treatment of obstructive sleep apnea syndrome can influence autonomic regulation and myocardial repolarization.

The **objective** of the study was to evaluate the relationship of autonomic dysfunction and myocardial repolarization abnormalities caused by obstructive sleep apnea syndrome and its changes after the treatment of underlying condition.

**Results:** 15 patients with obstructive sleep apnea syndrome of mild and moderate degree were enrolled into the study group. The control group was formed from healthy individuals. An increased tonic sympathetic activity was observed in the study group. It was associated with increased values of the T-wave symmetry standard quadratic deviation index. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome by otorhinolaryngological procedures (septoplasty, uvulopalatoplasty, removal of nasal polyps, uvulopalatopharyngoplasty) resulted in improvement of tonic autonomic regulation (in terms of sinus rhythm variability) and normalization of myocardial repolarization that were evaluated in 3 months after treatment.

**Conclusions.** Tonic sympathetic hyperactivation changes the processes of myocardial repolarization in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome with otorhinolaryngological procedures improves autonomic regulation and myocardial repolarization processes.

**Keywords:** sleep apnea syndrome, electrocardiography, myocardial repolarization, autonomic misbalance, heart rate variability, phase-oriented ECG analysis.

Corresponding author: [coronar@ukr.net](mailto:coronar@ukr.net)

**Резюме**

**Ждан В. М.,  
Катеренчук О. І.,  
Іваницький І. В.,  
Кир'ян О. А.,  
Хайменова Г. С.,**

*Українська медична стоматологічна академія, кафедра сімейної медицини і терапії, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011*

**СЕРЦЕВО-СУДИННІ УСКЛАДНЕННЯ СИНДРОМУ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ: У ФОКУСІ ПОРУШЕННЯ РЕПОЛЯРИЗАЦІЇ МІОКАРДА**

Синдром обструктивного апноє сну є фактором ризику виникнення і прогресування серцево-судинних захворювань. Ключовим патофізіологічним механізмом при цьому є гіперактивація симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Порухення процесів реполяризації міокарда можуть розглядатись як ранній маркер підвищеного ризику виникнення міокардальної ішемії у осіб без серцево-судинних захворювань. Також, лишається нев'ясненим як лікування синдрому обструктивного апноє сну може вплинути на вегетативну регуляцію та процеси реполяризації міокарда.

**Мета дослідження:** оцінити взаємозв'язок між вегетативною дисфункцією та порушенням процесів реполяризації міокарда при синдромі обструктивних апноє сну та їх зміни після проведеного лікування основного захворювання.

**Результати:** в досліджувану групу залучено 15 пацієнтів із синдромом обструктивних сонних апноє легкого та середнього ступеню, контрольну групу сформували здорові особи. В досліджуваній групі відмічалась збільшена тонічна активність симпатичної нервової системи, що поєднувалось зі збільшенням стандартного квадратичного відхилення симетричності хвилі Т. Корекція синдрому обструктивних сонних апноє за допомогою ЛОР-процедур (септопластика, увулопалатоластика, видалення поліпів носових порожнин, увулопалатафаринголастика) супроводжувалось покращенням тонічної вегетативної регуляції (за показниками варіабельності синусового ритму) та нормалізацією показників реполяризації міокарда через 3 місяці після проведеного лікування.

**Висновки.** Тонічна гіперсимпатикотонія змінює процеси реполяризації міокарда у пацієнтів із синдромом обструктивного апноє сну. Лікування синдрому обструктивного апноє сну за допомогою оториноларингологічних процедур покращує вегетативну регуляцію та процеси реполяризації міокарда.

**Ключові слова:** синдром обструктивних сонних апноє, електрокардіографія, реполяризація міокарда, вегетативна дисфункція, варіабельність серцевого ритму, аналіз ЕКГ у фазовій площині.

**Автор, відповідальний за листування:** coronar@ukr.net

**Вступ**

Синдром обструктивних апноє сну (СОАС) є предметом активного вивчення в науковому середовищі протягом останнього десятиліття. В результаті виконання низки досліджень встановлено, що СОАС є незалежним предиктором виникнення та прогресування есенціальної гіпертензії, захворювання коронарних судин серця, застійної серцевої недостатності, тахі- та брадиаритмічних порушень серцевого ритму. Окремі дослідження вказують також на тісний патогенетичний взаємозв'язок СОАС з ожирінням, метаболічними порушеннями, інсомнією, дис-

функцією нирок, паркінсонізмом та іншими станами [1–3].

Україна характеризується одними з найвищих показників захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань, в тому числі серед осіб працездатного віку. Безумовно, головні зусилля повинні бути спрямовані на первинну профілактику, що полягає у своєчасному виявленні модифікованих факторів ризику серцево-судинних хвороб та мотивацію пацієнта до життя відповідних заходів по їх усуненню.

Поширеність СОАС як одного з факторів ризику в Україні лишається невідомою в зв'язку з

низькою інформованістю населення щодо цієї проблеми, низькою настороженістю і, відповідно, відсутністю звернень до лікувальних закладів з метою обстеження та лікування. У США поширеність СОАС становить 2–4 % серед чоловіків і 1–2 % серед жінок і, імовірно, ці показники в Україні є не меншими [1].

Необхідно відзначити, що ключовим механізмом несприятливого впливу СОАС на серцево-судинну систему є дисфункція вегетативної регуляції спричинена зниженням насичення крові киснем, розвитком тканинної (перш за все, церебральної) гіпоксії та виникненням вторинної вегетативної гіперсимпатикотонії. [1, 4, 5] Серед пацієнтів, що звертались до нас, домінуючими симптомами щодо негативного впливу на якість життя нерідко були прискорене серцебиття та підвищення артеріального тиску (особливо в активний період доби), а не власне порушення процесу дихання, на яке звертали увагу їхні партнери.

Існують різноманітні методи оцінки стану вегетативної регуляції, однак найзручнішим для клінічної практики, безумовно, є аналіз варіабельності синусового ритму (ВСР), що характеризується достатньою чутливістю, специфічністю та є репрезентативним.

Гібридний метод, що поєднує в собі ВСР з динамічною оцінкою складових електрокардіографічних циклів розширює можливості науково-клінічного експерименту. Відображення електрокардіографічної графіки у фазовій площині дозволяє точніше оцінити структуру хвилі Т, що на електрокардіограмі відповідає процесам реполяризації міокарда [6–8]. Варто відмітити, що саме реполяризація є найчутливішим періодом серцевого циклу щодо виникнення ішемічних змін, в т.ч. безсимптомних. Беручи до уваги результати інших досліджень, в яких СОАС призводив до погіршення коронарного кровотоку, в тому числі на рівні мікроциркуляторного русла [9–10].

Відповідно, нами було висунуто припущення: СОАС супроводжується виникненням вегетативної дисфункції, що призводить до порушення процесів реполяризації міокарда, створюючи передумови до виникнення ішемічних подій.

**Мета дослідження:** оцінити взаємозв'язок між вегетативною дисфункцією та порушенням процесів реполяризації міокарда при синдромі обструктивних апное сну та їх зміни після проведеного лікування основного захворювання.

**Матеріали і методи.** Дослідження було виконано на клінічних базах кафедри сімейної медицини і терапії Української медичної стоматологічної академії: Медичний лікувально-діагностичний центр “Медіон”, Полтавська обласна клінічна лікарня імені М. В. Скліфосовського, Полтавська центральна клінічна районна лікарня.

Наукове дослідження виконано з дотриманням прав пацієнтів відповідно до міжнародних (Конвенція Ради Європи про права людини та біомедицину 1997 р., принципів ICH-GCP 1996 р., декларацій Всесвітньої медичної асоціації) та вітчизняних (Наказ МОЗ України №616 від 03.08.2012 р.) нормативно-правових документів.

Критерії включення:

- вік 18–60 років;
- добровільна згода пацієнта на участь в дослідженні;
- відсутність серцево-судинних захворювань в анамнезі;
- відсутність цереброваскулярних захворювань в анамнезі;
- відсутність ендокринних захворювань в анамнезі;
- відсутність хронічних захворювань дихальної системи в анамнезі;
- діагностований СОАС за результатами сомнографічного дослідження:
  - індекс гіпноное/апное  $\geq 5$  на годину;
  - гіпноное/апное обструктивного типу  $\geq 85$  % випадків;
  - тривалість часу зниження сатурації крові киснем  $< 90$  % не менше 30 хв.

Діагностика СОАС здійснювалась приладом Somnochek<sup>®</sup> micro Cardio, виробництва Lowenstein (Weinmann).

Оцінка варіабельності синусового ритму та реполяризації міокарда здійснювалась з використанням приладу Фазаграф<sup>®</sup> та автоматизованої комп'ютерної системи Фазаграф-М<sup>®</sup> (розробник – Міжнародний науково-навчальний центр інформаційних технологій і систем НАН і МОН України). Реєстрація 5-тихвилинного запису електрокардіограми з пальцевих електродів здійснювалась у ранкові години, в спокійному стані, через 1,5 години після пробудження, після  $\geq 15$  хв. пасивного відпочинку, в положенні лежачи, без прийому жодних медикаментозних засобів. До аналізу включено наступні показни-

ки варіабельності синусового ритму: SDNN, RMSSD, pNN50, LFn, HFn, індекс LFn/HFn.

Оцінка стану реполяризації міокарда здійснювалась методом динамічної побудови електрокардіограми у фазовій площині та автоматизованого розрахунку наступних параметрів: індекс  $\beta T$ , індекс симетричності хвилі T (ICXT), стандартне квадратичне відхилення хвилі T (СКВТ).

Дизайн дослідження передбачав 2 етапи:

1. Формування досліджуваної (пацієнти із СОАС) та контрольної групи (здорові особи) з проведенням діагностичних процедур: клінічного огляду, оцінки показників ВСР, розрахунків параметрів електрокардіограми у фазовій площині;

2. Виконання ЛОР-процедур з метою лікування СОАС та порівняння клінічних параметрів, показників ВСР та фазового аналізу електрокардіограми через 3 місяці після втручання.

Статистична обробка виконувалась за допомогою онлайн-платформи VassarStats, використовуючи коефіцієнт Стьюдента для непов'язаних та пов'язаних вибірок, коефіцієнт кореляції Спірмена. Достовірними визначено відмінності при  $p \leq 0,05$ .

### Результати дослідження.

В дослідження було залучено 15 пацієнтів, які відповідали критеріям включення і сформували досліджувану групу. Контрольна група була представлена пацієнтами зі співставними демографічними параметрами, однак без діагностованого СОАС. Середній вік склав  $39,25 \pm 3,24$  роки в досліджуваній групі та  $40,56 \pm 2,98$  роки в контрольній. В обох досліджуваних групах чоловіки склали 80 %.

В досліджуваній групі у 9 пацієнтів діагностовано СОАС легкого ступеню (індекс апное/гіпноное 5–15 на годину), у 6 пацієнтів – середнього ступеню (індекс апное/гіпноное 16–30 на годину).

При оцінці показників ВСР виявлено достовірне зниження параметрів часової області (SDNN, RMSSD, pNN50) в досліджуваній групі в порівнянні з контрольною. Однак, важливо відмітити, відсутність статистично значимих відмінностей між групами пацієнтів щодо показників ВСР частотної області. Отриманий результат виглядає цікаво, оскільки саме ВСР у частотній області традиційно вважається більш чутливим показником вегетативної дисфункції при коротких записах ЕКГ, аніж показники в часовій області (Таблиця 1).

**Таблиця 1 – Порівняння показників ВСР між досліджуваною та контрольною групами**

Параметр	Досліджувана група	Контрольна група	Достовірність
SDNN, мсек	$58,37 \pm 4,62$	$73,28 \pm 4,98$	$p = 0,04$
RMSSD, мсек	$26,34 \pm 3,46$	$36,89 \pm 3,70$	$p = 0,04$
pNN50, %	$4,22 \pm 0,61$	$6,31 \pm 0,55$	$p = 0,04$
LFn, %	$52,21 \pm 5,62$	$38,62 \pm 4,22$	$p = 0,06$
HFn, %	$34,65 \pm 4,12$	$41,68 \pm 6,91$	$p = 0,39$
LFn/HFn	$1,47 \pm 0,22$	$0,98 \pm 0,24$	$p = 0,14$

При оцінці фазових портретів електрокардіограм отримано наступні результати. Статистично значиму відмінність виявлено лише щодо СКВТ, значення якого було більшим в досліджуваній групі.

Водночас, незважаючи на більші показники ICXT та індексу  $\beta T$ , достовірних відмінностей виявлено не було (Таблиця 2).

**Таблиця 2 – Порівняння показників фазового аналізу електрокардіограм між досліджуваною та контрольною групами**

Параметр	Досліджувана група	Контрольна група	Достовірність
СКВТ	$0,186 \pm 0,013$	$0,124 \pm 0,06$	$p = 0,04$
ICXT	$1,07 \pm 0,13$	$1,05 \pm 0,11$	$p = 0,91$
Індекс $\beta T$	$0,795 \pm 0,14$	$0,741 \pm 0,12$	$p = 0,77$

При проведенні кореляційного аналізу виявлено статистично значимий зв'язок СКВТ з SDNN ( $r = -0,68$ ;  $p \leq 0,05$ ) та pNN50 ( $r = -0,52$ ;  $p \leq 0,05$ ).

На другому етапі 15 пацієнтам досліджуваної групи виконано ЛОР-втручання: 8 пацієнтам – септопластика з увулопалатопластикою, 3 пацієнтам – септопластика, септопластика з видаленням поліпів носових по-

рожнин – 3 пацієнтом, увулопалатофарингопластика – 1 пацієнтові.

При аналізі показників ВСР у цілому виявлено зниження рівня тонічної симпатичної активності та нормалізація вегетативного балансу. Варто відмітити, що позитивні статистично достовірні відмінності виявлені для показників ВСР у спектральній області і лише для RMSSD з часової області ВСР (Таблиця 3).

**Таблиця 3 – Порівняння показників ВСР серед пацієнтів досліджуваної групи до та через 3 місяці після лікування**

Параметр	Досліджувана група (до лікування)	Досліджувана група (після лікування)	Достовірність
SDNN, мсек	58,37 ± 4,62	61,33 ± 3,28	p = 0,07
RMSSD, мсек	26,34 ± 3,46	34,05 ± 3,55	p = 0,04
pNN50, %	4,22 ± 0,61	5,23 ± 0,78	p = 0,34
LFn, %	52,21 ± 5,62	41,18 ± 7,52	p = 0,04
HFn, %	34,65 ± 4,12	43,92 ± 6,59	p = 0,04
LFn/HFn	1,47 ± 0,22	1,01 ± 0,19	p = 0,03

Параметри реполяризації міокарда за даними аналізу електрокардіограм у фазовій площині через 3 місяці лікування характеризувались наступними змінами: показник ICXT

та індекс  $\beta T$  не зазнали статистично значимих змін, водночас СКВТ набув менших значень (Таблиця 4).

**Таблиця 4 – Порівняння показників фазового аналізу ЕКГ серед пацієнтів досліджуваної групи до та через 3 місяці після лікування**

Параметр	До лікування	Після лікування	Достовірність
СКВТ	0,186 ± 0,013	0,141 ± 0,024	p = 0,04
ICXT	1,07 ± 0,13	1,08 ± 0,10	p = 0,91
Індекс $\beta T$	0,795 ± 0,14	0,784 ± 0,16	p = 0,80

Також, відмічено кореляційний зв'язок між динамікою змін індекса LFn/HFn та стандартного квадратичного відхилення хвилі T ( $r = -0,34$ ;  $p \leq 0,05$ ). Для показника RMSSD теж був

наявний негативний кореляційний зв'язок із СКО T, однак без досягнення рівня статистичної достовірності, що вірогідно обумовлено низьким об'ємом вибірки.

### Висновки

В нашому дослідженні виявлено безпосередній вплив гіперсимпатикотонії при СОАС безпосередньо на процеси реполяризації в міокарді, що може бути скоригована виконанням ЛОР-процедур.

Підсумовуючи:

1. СОАС легкого та середнього ступеню тяжкості супроводжується тонічною гіперсимпатикотонією, що несприятливо впливає на процеси реполяризації міокарда.

2. Показник СКВТ отриманий при перетворенні електрокардіографічного зображення у фазовій площині за період 5-хвилинної реєстрації є потенційним прогностичним індикатором для виникнення міокардальної ішемії у осіб з СОАС без серцево-судинних захворювань.

3. Лікування СОАС з використанням ЛОР-процедур призводить до покращення показників вегетативної регуляції у формі зниження вираженості симпатичних впливів та нормалізації процесів реполяризації міокарда.

**Перспективи подальших досліджень**

Перспектива подальших досліджень в даній області може базуватись на дослідженнях з використанням вибірок більшого об'єму, тривалішого періоду спостереження зі статистичним розрахунком клініко-прогностичних показників

(відносний та абсолютний ризик ішемічних міокардіальних подій), оцінці функціональних показників та зокрема, вивчення динаміки інших складових вегетативної регуляції (наприклад, баро- та хеморефлекторної реактивності).

**Конфлікт інтересів**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Відомості про авторів**

**Ждан Вячеслав Миколайович**, д. мед. н., ректор, професор кафедри сімейної медицини і терапії, Української медичної стоматологічної академії (e-mail: mail@umsa.edu.ua, тел.: 0532602051);

**Катеренчук Олександр Іванович**, к. мед. н., асистент кафедри сімейної медицини і терапії, Української медичної стоматологічної академії (e-mail: cogonar@ukr.net, тел.: 0660598545);

**Іваницький Ігор Валерійович**, к. мед. н., доцент кафедри сімейної медицини і терапії, Української медичної стоматологічної академії (e-mail: ivivanytskyi@gmail.com, тел.: 0507288017);

**Кир'ян Олена Анатоліївна**, к. мед. н., доцент кафедри сімейної медицини і терапії, Української медичної стоматологічної академії (e-mail: hel\_kirjan@i.ua, тел.: 0954503535);

**Хайменова Галина Сергіївна**, к. мед. н., асистент кафедри сімейної медицини і терапії, Української медичної стоматологічної академії (e-mail: ghaymenova@gmail.com, тел.: 0991742316).

**References (список літератури)**

- Maspero C, Giannini L, Galbiati G, Rosso G, Farronato G. Obstructive sleep apnea syndrome: a literature review. *Minerva Stomatol.* 2015 Apr;64(2):97-109.
- Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 13;62(7):569-76. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.045. Epub 2013 Jun 12.
- Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens.* 2015 Dec;29(12):705-12. doi: 10.1038/jhh.2015.15. Epub 2015 Mar 12.
- Arnaud C, Bochaton T, Pépin JL, Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Arch Cardiovasc Dis.* 2020 Mar 26. pii: S1875-2136(20)30041-3. doi: 10.1016/j.acvd.2020.01.003.
- Katerenchuk OI. Vehoatyvna dysfunktsiia pry syndromi sonnykh apnoe ta sposoby yii medyamentoznoi korektsii. *Universytetska klinika. Multymorbidnist i komorbidnist u poli profilnii likarni : materialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu, m. Kharkiv, 14 bereznia 2019 r. Kharkiv, 2019, pp. 46-48.*
- Faynzilberg LS, Minina EN. Otsenka funktsionalnogo sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy po velichine razbrosa fazovykh trayektoriy odnokanalnoy EKG. *Kibernetika i vychislitel'naya tekhnika.* 2014; 175: 5-19.
- Faynzilberg LS, Minina EN. Issledovaniye diagnosticheskoy tsennosti ugla oriyentatsii fazovogo portreta odnokanalnoy EKG kak indikatora funktsionalnogo sostoyaniya miokarda. *Klinicheskaya informatika i telemeditsina.* 2013; 9(10): 33-42.
- Faynzilberg LS. Osnovy fazagrafiy. Kiyev: Osvita Ukrainy, 2017. 264 p.
- Bozbas SS, Eroglu S, Ozyurek BA, Eyuboglu FO. Coronary flow reserve is impaired in patients with obstructive sleep apnea. *Ann Thorac Med.* 2017 Oct-Dec;12(4):272-277. doi: 10.4103/atm.ATM\_195\_16.
- Zhang RH, Zhao W, Shu LP, Wang N, Cai YH, Yang JK, Zhou JB, Qi L. Obstructive sleep apnea is associated with coronary microvascular dysfunction: A systematic review from a clinical perspective. *J. Sleep Res.* 2020 Apr 15:e13046. doi: 10.1111/jsr.13046.

(received 17.05.2020, published online 29.06.2020)

(одержано 17.05.2020, опубліковано 29.06.2020)

Abstract

<sup>1</sup>Vatseba T. S.,

<sup>2</sup>Sokolova L. K.,

<sup>2</sup>Pushkarev V. V.,

<sup>2</sup>Kovzun O. I.,

<sup>2</sup>Pushkarev V. M.,

<sup>2</sup>Tronko M. D.,

<sup>1</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University, Halyska str, 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018;

<sup>2</sup>SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Sci. of Ukraine», Vyshhorods'ka str, 69, Kyiv, Ukraine, 04114

**THE STUDY OF THE ACTIVATION OF MTORC1 AND ITS SUBSTRATE P70S6K INVOLVED IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ONCOGENETIC PROCESSES**

**Introduction.** Pathogenetic factors of diabetes may affect the activity of intracellular systems of oncogenesis and metabolism regulation, one of which is PI3K/Akt/mTORC1. Macrophages and lymphocytes are involved in the pathogenesis of diabetes and cancer. Detection of excessive activation of PI3K/Akt/mTORC1 components and substrates in these cells may indicate the need for additional correction of metabolic processes in patients with type 2 diabetes from the point of prevention of cancer. **The aim:** to study the activation of mTORC1 by determining the phosphorylation of PRAS40 and p70S6K1 in the leukocytes of patients with type 2 diabetes and cancer.

**Materials and methods.** The study included women from the following groups: control group, patients with type 2 diabetes, cancer patients, patients with both diseases. The content of phosphorylated PRAS40 (phospho-T246) and p70S6K1 (phospho-T389) was determined using laboratory kits ELISA KNO0421 and ELISA 85-86053 of Invitrogen (USA). The protein concentration in the lysate was determined using a BCA Novagen protein assay kit (USA). Measurements were performed on a microplate reader (Bio-tek Instruments, USA) at a wavelength of 450 nm.

**Results.** Significantly increased content of phosphorylated PRAS40 and p70S6K1 in leukocytes of patients with type 2 diabetes mellitus and cancer was detected. The number of positive phospho-PRAS40 tests in patients with diabetes was 83.3%, and in cancer patients - 66.7%. Was revealed the reduced content of phospho-PRAS40 in leukocytes of patients with a combination of diabetes and cancer.

**Conclusions.** The increased amount of phosphorylated PRAS40 and p70S6K1 proves the activation of the studied signaling pathway by diabetes mellitus type 2. Its decrease by cancer and diabetes can be explained by the possible competing effects of the proteins that affect upstream regulators of these kinases or them directly.

**Key words:** type 2 diabetes, signaling pathway, PRAS40, mTOR, p70S6K, cancer.

Corresponding author: [tamara.vatseba@gmail.com](mailto:tamara.vatseba@gmail.com)

## Резюме

<sup>1</sup>Вацеба Т. С.,<sup>2</sup>Соколова Л. К.,<sup>2</sup>Пушкарьов В. В.,<sup>2</sup>Ковзун О. І.,<sup>2</sup>Пушкарьов В. М.,<sup>2</sup>Тронько М. Д.,<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018;<sup>2</sup>ДУ«Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114

## ДОСЛІДЖЕННЯ АКТИВАЦІЇ МТОRC1 ТА ЙОГО СУБСТРАТУ P70S6K, ЗАЛУЧЕНИХ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ ТА ОНКОГЕНЕТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ

**Вступ.** Новітні дослідження довели вплив патогенетичних факторів цукрового діабету на активність внутрішньоклітинних сигнальних шляхів регуляції онкогенезу і метаболізму, одним з яких є PI3K/Akt/mTORC1. Макрофаги та лімфоцити беруть участь у патогенезі діабету та раку. Надмірна активація компонентів та субстратів PI3K/Akt/mTORC1 в цих клітинах може вказувати на необхідність додаткової корекції метаболічних процесів у хворих на діабет 2 типу з точки зору профілактики онкологічних захворювань. Мета: вивчити активацію mTORC1 шляхом визначення фосфорильованих PRAS40 та p70S6K1 у лейкоцитах хворих на діабет 2-го типу та рак.

**Матеріали та методи.** Жінки, залучені у дослідженні, були поділені на групи: контрольна група, пацієнти з діабетом 2 типу, хворі на рак та пацієнти з поєднанням раку і діабету. Вміст фосфорильованих PRAS40 (фосфо-T246) та p70S6K1 (фосфо-T389) визначали імуоферментним методом, використовуючи лабораторні набори ELISA KHO0421 та ELISA 85-86053 фірми Invitrogen (США). Концентрацію білка в лізаті визначали за допомогою набору для аналізу протеїнів BCA Novagen (США). Вимірювання проводилися на мікропланшетному зчитувачі (Bio-tek Instruments, США) при довжині хвилі 450 нм.

**Результати.** Виявлений достовірно підвищений вміст фосфорильованих PRAS40 та p70S6K1 у лейкоцитах хворих на цукровий діабет 2-го типу та рак. Кількість позитивних фосфо-PRAS40 проб у хворих на діабет становила 83,3%, а у хворих на рак - 66,7%. Виявлений знижений вміст фосфо-PRAS40 в лейкоцитах пацієнтів з поєднанням діабету і раку.

**Висновки.** Підвищений вміст фосфорильованих PRAS40 та p70S6K1 доводить активацію досліджуваного сигнального шляху при цукровому діабеті 2 типу. Зниження їх активації при поєднанні раку та діабету можна пояснити можливими конкуруючими ефектами білків, які впливають на регулятори цих кіназ або на них безпосередньо.

**Ключові слова:** діабет другого типу, сигнальний шлях, PRAS40, mTOR, p70S6K, рак.

**Автор, відповідальний за листування:** [tamara.vatseba@gmail.com](mailto:tamara.vatseba@gmail.com)

## Introduction

Newest researches prove an increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus (DM). Predisposition of patients with DM to cancer is realized through various pathological mechanisms, including obesity, cytokine imbalance, hyperinsulinemia, hyperglycemia and oxidative stress. These factors affect intracellular systems of regulation of cell's survival and metabolism. Signal pathway PI3K/Akt/mTOR is one of these regulatory systems, its dysregulation leads to severe diseases such as cancer and type 2 diabetes (T2D)

[1]. Insulin and insulin-like growth factor (IGF-1) are the main stimulators of this pathway in patients with DM. Hyperinsulinemia promotes the IGF bioavailability due to the decrease in the synthesis of IGF-binding proteins 1,2 (IGFBP1,2) in the liver, as well as through the indirect effects on growth hormone (GH) secretion [2].

mTOR (mammalian target of rapamycin) includes two complexes: mTORC1 and mTORC2. Raptor (regulatory-associated protein of mTOR) and PRAS40 (proline-rich Akt substrate 40kDa) are specific for mTORC1. mTORC1 is a highly

conserved serine/threonine protein kinase, which controls the cell growth and homeostasis, including protein synthesis, lipogenesis, glucose metabolism, autophagy, biogenesis of ribosomes and lysosomes, proliferation and survival in response to environmental signals such as amino acid levels, glucose, energy, oxygen, and growth factors [3]. Raptor is a scaffolding protein that mobilizes substrates for the mTOR kinase, interacting with their motifs (TOR signaling) [4]. PRAS40 is Akt1-1 substrate (AKT1S1) and component of the mTORC1/p70S6K signaling pathway [5]. PRAS40 is both a substrate and a negative regulator of mTORC1 and is phosphorylated by Akt, Pim-1 (T246) and mTORC1 (S183/S212/S221). Phosphorylation causes binding of PRAS40 to the protein 14-3-3- $\zeta$ , to the dissociation of PRAS40 and raptor and, respectively, the activation of mTORC1 [5, 6, 7]. The increased level of PRAS40 phosphorylation was detected by several types of tumors [1].

Activated mTORC1 phosphorylates and changes functional activity of S6K-protein kinase (p70S6K1), which is responsible for protein synthesis in ribosomes and regulates growth, proliferation, apoptosis, cell's survival, as well as metastasis and invasion of cancer cells [8]. Phosphorylation of p70S6K1 through activated mTOR enhances of insulin resistance [5].

The composition of leukocytes includes several types of cells that play an essential role in the development of pathological conditions: cancer, diabetes and its complications [9, 10, 11].

Taking into account the effects of pathogenetic factors of T2D on the activity of the signal path, the determination of content of phosphorylated kinase PRAS40, p70S6K may have an additional value for determining oncological risk in patients with T2D.

Our aim was to study the mTORC1 activation by determining the phosphorylation of its inhibitor PRAS40 and downstream substrate p70S6K1 in leukocytes of patients with T2D and cancer.

**Materials and methods.** The clinical trial was carried out in accordance with the guidelines of the Helsinki Declaration (1975) and its revised version of 1983. All patients signed an informed consent for further diagnostic and research work. During the study 66 women were examined. All examined patients belonged to the Caucasian race, age was in range from 46 to 72. The bases for the study were: Precarpathian Oncology Center and Regional Clinical Hospital in Ivano-Frankivsk.

All the patients involved were women in order to avoid the inaccuracies during calculations and as two of the oncological diseases described in this study have gender specifics. Women were divided into groups: I – healthy (control group) (n = 12), II – patients with T2D (n = 18), III – patients with cancer without T2D (n = 18), IV – women with combination of cancer and T2D (n = 18). Patients were grouped accordingly to age and BMI. All patients with T2D used different kinds of therapy, including antidiabetic pills, insulin or their combinations. In the investigation were involved women with endometrial, breast and colorectal cancer. Blood collection was carried out before special anti-tumor therapy: chemotherapy, hormonal therapy or radiotherapy.

Immediately after collection blood was centrifuged at RT in the 15 ml conical Falcon™ tubes using Histopaque 1077 (Sigma, USA) as a substrate, collected lymphocytes were washed in PBS and frozen at -80°C until further use. For determinations of phospho-PRAS40 (phospho-T246) and phospho-p70S6K1 (phospho-T389) amount ELISA kits KHO0421 and 85-86053 respectively (both from Invitrogen, USA) were used. The studies were carried out in triplets. The cells were lysed in the extraction buffer with inhibitors of proteases and phosphatases from the kit. The protein concentration in the lysate was determined using Novagen (USA) BCA protein assay kit. The measurements were carried out on a microplate reader (Bio-tek Instruments, USA) at a wavelength of 450 nm. The OD values of samples obtained are located on the calibration curve satisfactorily coinciding with a theoretical curve that indicates no scattering of the data. DM compensation was assessed by determining the level of HbA1c by the method of ion-exchange chromatography, using the BIO-RAD D-10 analyzer, the BIO-RAD (USA) reagents. PRAS40 was determined in units, according to the study guide; the level of p70S6K1 was determined in conventional units, depending on the amount of protein in the blood cell lysates.

Analysis of the data was carried out using Statistica 12.0 (StatSoft Inc., USA), One-Way ANOVA program. The data are presented in tables as  $x \pm SD$  ( $x \pm$  standard deviation). Differences between the values in the control and experimental groups were determined using the Student's t-test. Values of  $P < 0.05$  were considered as significant.

The research protocol was approved by the Ethics Committee at the Ivano-Frankivsk National

Medical University (protocol № 97/17 of 19 October 2017). Written informed consent was obtained from each study participant.

**Results.** The results confirm the frequent clinical cases of cancer in people aged over 55

years on the background of obesity. HbA1c levels in II and IV groups of patients were higher than 7.5% (**Table 1**).

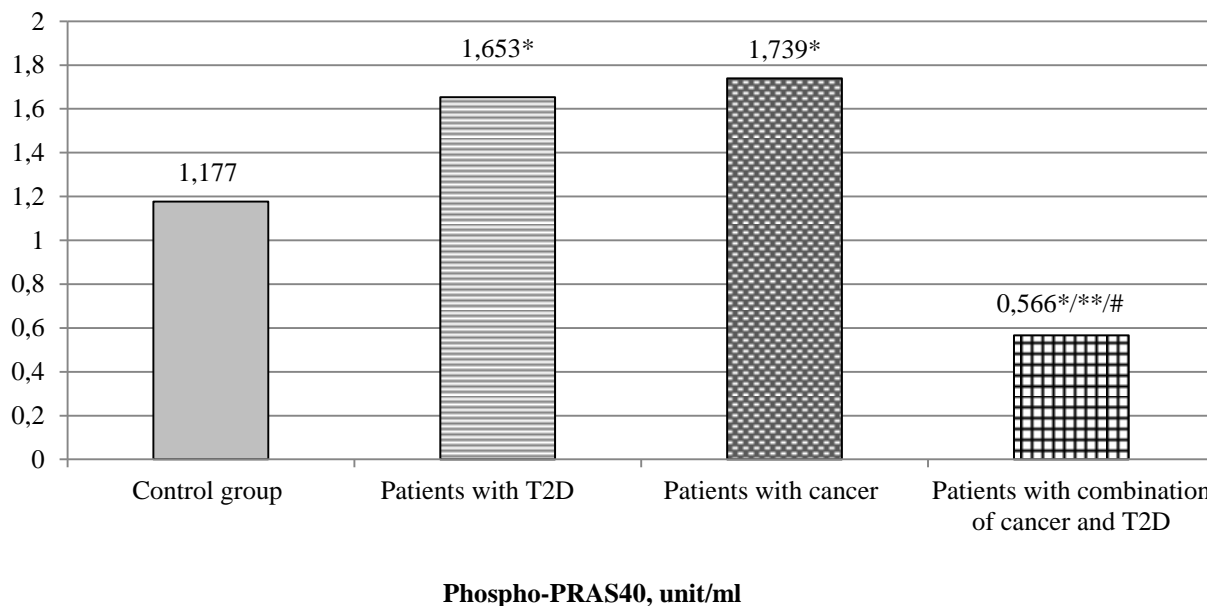
**Table I – Characteristics of age, BMI and HbA1c in patients involved in the study (x ± SD)**

Indexes	I group (n = 12)	II group (n = 18)	III group (n = 18)	IV group (n = 18)
Age (years)	60.0 ± 30.71	57.50 ± 1.17	59.2 ± 2.19	58.5 ± 1.93
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.22 ± 1.13	32.12 ± 1.49	32.47 ± 0.93	30.2 ± 1.84
HbA1c (%)	-#	7.68 ± 1.66	- #	8.20 ± 0.73

\* – the difference from the control group is significant, P < 0.05; # - HbA1c for patients without diabetes was not determined

The amount of phosphorylated PRAS40 significantly increases in leukocytes of patients of group II with T2D and of group III with cancer, but decreases in patients with combination of diabetes and cancer compared to control group (P < 0.05)

(Fig.1). Level of phospho-PRAS40 in women of group IV was significantly decreased in comparison to patients from other experimental groups (P < 0.05) (**Figure 1**).



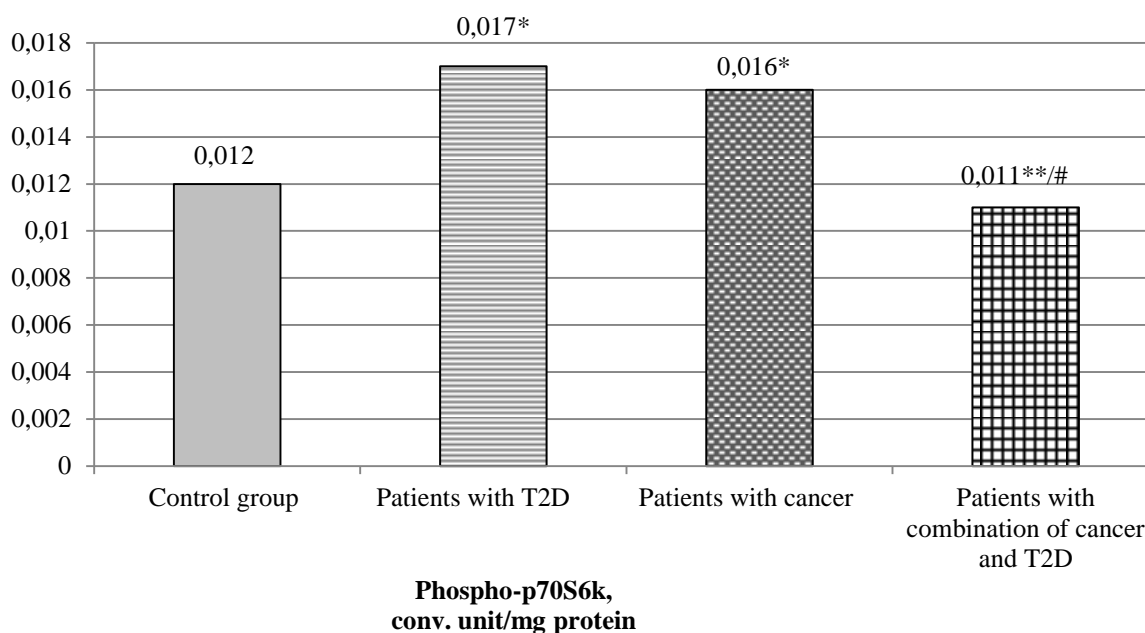
**Figure 1 – Content of phospho-PRAS40 in patients with T2D and cancer: \* – the difference from the control group is significant, P < 0.05; \*\* – the difference from the group patients with T2D is significant, P < 0.05. # – the difference from the group patients with cancer is significant, P < 0.05**

The number of phospho-PRAS40-positive samples in patients with T2D was 83.3%, and in patients with cancer – 66.7%.

According to the results of study, significant increase in the p70S6K1 phosphorylation was detected in groups of patients with T2D and with cancer compared to control group (P < 0.05) (Fig. 2). Level of phospho-p70S6K1 in women of

group IV was significantly decreased compared to patients from the other experimental groups (P < 0.05), but not significantly, compared to control group (**Figure 2**).

Significant difference in the activity of kinases PRAS40 and p70S6K in the PBMC between patients with different types of cancer within groups III and IV was not observed (P > 0.05).



**Figure 2 – Content of phospho-p70S6K1 in patients with T2D and cancer: \* – the difference from the control group is significant,  $P < 0.05$ ; \*\* – the difference from the group patients with T2D is significant,  $P < 0.05$ . # – the difference from the group patients with cancer is significant,  $P < 0.05$**

**Discussion.** Increased level of phospho-PRAS40 in most of the patients of group II with T2D and patients of group III with cancer confirms the mTORC1 activation by these diseases. It is known that tissues of patients with T2D are characterized by enhanced activity of mTORC1 and its substrate p70S6K, resulting in phosphorylation of IRS-1 (S307 and other residues), impairment of insulin signaling and, consequently, insulin resistance [12, 13, 14]. Increased level of phosphorylated PRAS40 in patients with T2D, besides possible changes due to disease, is probably determined by the ratio of complex effects of metformin and insulin, which were taken by patients. Metformin lowers mTORC1 activity but on the other hand improves insulin signaling. Insulin activates mTORC1 via the signaling cascade of PI3K/Akt/mTORC1 [14] and inhibits the activation of AMPK by metformin [15], which in its turn inhibits mTORC1. The final result of the interaction of these drugs and the signaling mechanisms that they induced, obviously, is the enhanced phosphorylation of the mTORC1 inhibitor – PRAS40.

Although the implementation of the insulin signal in the cell occurs through phosphorylation and sequestration of PRAS40, silencing of the AKT1S1 gene promotes the degradation of the IRS-1 in skeletal muscle via proteasome activation, which leads to an impairment of the IRS-1/Akt

signaling pathway that regulates glucose transport into the cells. Excessive expression of PRAS40 inhibits proteasome activation and increases the stability of IRS-1 [16], which leads to an increase of insulin sensitivity. Hyperexpression of PRAS40 improved signaling of insulin in the heart and liver of mice on a high-fat diet [17]. Also, AKT1S1 knockout reduces the phosphorylation of mTORC1 substrates in certain cell types, indicating the importance of PRAS40 for PI3K/Akt/mTORC1 signaling through unclear mechanisms [18, 19, 20]. Knockout of PRAS40 in primary human skeletal muscle cells reduced insulin-mediated phosphorylation of Akt by 50%, as well as that of Akt substrates GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) by 40% and TSC2 (Tuberous Sclerosis complex 2) by 32% [13]. The latter fact testifies to the negative regulation by PRAS40 of its own phosphorylation. In addition, the activity of mTORC1 is positively regulated via PRAS40 phosphorylation by mTORC1, which leads to amplification of the signal. Consequently, the role of PRAS40 is not limited to negative regulation of the mTORC1 activity. Apparently, it performs more complex functions in insulin signaling.

Hyperactivation of mTORC1 is often observed by sporadic cancers. Several types of tumors demonstrated an increase in the level of PRAS40 phosphorylation [21], which is associated with enhanced activity of kinases such as Akt, Pim-1 and

mTORC1. The intensification of the translation caused by aberrant activation of mTORC1 leads to an increase in the cell size and proliferation, two common cancer features, and the search for mTORC1 inhibitors is considered a promising approach for the cancer treatment [6, 22]. From this perspective, the increased activity of mTORC1 in leukocytes is of interest because it may serve as an additional diagnostic marker of the disease.

Some of the PRAS40 functions, such as regulation of the nucleolar stress response, proteasome activity and cell survival, suggest that PRAS40 may be involved in the progression of malignant tumors. The phosphorylated PRAS40-T246 may also be a biomarker for predicting the susceptibility to inhibitors of Akt in cancer patients [1, 23, 24].

It was assumed that in the leukocytes of the patients of group with both cancer and diabetes, an additive effect on phosphorylation of PRAS40 would be observed. Therefore, somewhat unexpected was a decrease in the amount of phospho-PRAS40 below the control level (Figure 1). Consequently, in patients of the latter group, the activity of mTORC1 and p70S6K1 in leukocytes may be depressed, in comparison with control and, especially, with groups of patients with diabetes and cancer (Figure 2).

The decrease in PRAS40 phosphorylation in leukocytes in a group of patients with cancer and diabetes may be explained by competition for common signaling mechanisms. Also, antagonistic interaction between the two main cascades controlling proliferative processes – PI3K/Akt and MAPK – is not excluded. It has been shown that the MAPK/ERK signaling pathway can also activate mTORC1, both by phosphorylation of TSC2 and PRAS40 [6]. It is also known that an excess of insulin by diabetes can stimulate proliferative processes and malignant transformation through the Ras/MAPK/ERK1/2 cascade [25]. Thus, PRAS40 phosphorylation in leukocytes largely determines activity of mTORC1 and p70S6K1.

### Conclusions

The increased amount of phosphorylated PRAS40 and p70S6K1 proves the activation of the studied signaling pathway by DM2. Its decrease in case of presence of both diabetes and cancer can be explained by the possible competing effects of the

These data are confirmed by the results of the study of p70S6K1 phosphorylation (T389) and activation. The pattern of the PRAS40 phosphorylation in general coincides with the phosphorylation of the mTORC1 substrate – downstream protein kinase p70S6K1.

The composition of leukocytes includes monocytes/macrophages (up to 11% of the total amount of leukocytes) and lymphocytes (up to 40%) involved in the processes of cellular and humoral immunity. Macrophages and lymphocytes are involved in the pathogenesis of diabetes, diabetic atherosclerosis, formation of insulin resistance as well as immune response to cancer and tumor maintenance. The signaling pathway PI3K/Akt/mTORC1 activity in leukocytes plays an important role in these processes [10, 11, 26]. It has been shown that this cascade is responsible for the differentiation of immune cells involved in tumor recognition, clearance and mechanisms of cancer escape from immunological surveillance [9]. In leukocytes mTOR regulates the IL-12 synthesis and secretion, which plays an important role in the activities of natural killer cells and T-lymphocytes [27]. The activation of mTOR/S6K signaling upon NKG2D/DAP10 receptor complex stimulation promotes cancer progression through an enhanced energetic metabolism [28]. Targeting mTORC1 is a promising strategy in cancer therapy [22].

Thus, the present study showed that phosphorylation of PRAS40 is generally consistent with the activation of mTORC1, as measured by phosphorylation of p70S6K1. The increasing of the levels of phospho-PRAS40 and phospho-p70S6K1 in patients with cancer and in patients with T2D is a sign of mTORC1 activation for both types of diseases. The decrease of phospho-PRAS40 in patients with a combination of T2D and cancer may be explained by the involvement of other intracellular regulatory systems of oncogenesis and metabolism that inhibit mTOR signaling.

proteins that affect upstream regulators of these kinases or them directly. The exact explanation of the occurrence of this peculiarity requires the further study of the changes of intracellular processes by these diseases.

**Prospects for future research**

Future research will be related to the study of the effect of antidiabetic drugs on the activity of the signaling pathway PI3K/Akt/mTOR.

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgements**

We thank the heads and doctors of the Ivano-Frankivsk Regional Hospital and the Precarpathian Clinical Oncology Center for their help in selecting patients for the study.

The study is a fragment of the research project "Epidemiology of oncological diseases in patients with diabetes mellitus and the effect of antihyperglycemic drugs on oncogenesis markers" (registration number 0117U005263), included into

the complex research work of the Ivano-Frankivsk National Medical University – "Pathogenetic mechanisms of development of changes in organs of the respiratory, endocrine, nervous systems in the modeled pathological conditions and their correction" (registration number 0117U001758), without special funding.

**Відомості про авторів**

**Вацеба Тамара Сергіївна**, кандидат медичних наук, доцент кафедри ендокринології, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018 (tamara.vatseba@gmail.com, +380509743007).

**Соколова Любов Костянтинівна**, доктор медичних наук, старший науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114 (liubov\_sokolova@ukr.net).

**Пушкарєв Володимир Михайлович**, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114 (pushkarev.vm@gmail.com).

**Ковзун Олена Ігорівна**, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114 (kovzun.oi@gmail.com)

**Пушкарєв Віктор Володимирович**, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114 (axolotle@gmail.com)

**Тронько Микола Дмитрович**, доктор медичних наук, професор, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна, 04114 (m.tronko@dccie.kiev.ua).

**References**

- Andersen JN, Sathyanarayanan S, Di Vacco A, Chi A, Zhang T, Chen AH et al. [Pathway-based identification of biomarkers for targeted therapeutics: personalized oncology with PI3K pathway inhibitors] *Sci Transl Med*. 2010; 4(2): 43-55. doi: 10.1126/scitranslmed.3001065.
- Gallagher EJ, LeRoith D. [Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation]. *Acad Sci*. 2011;1243:54-68. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06285.x.
- Yang J, Nishihara R, Zhang X, Ogino S, Qian ZR. [Energy sensing pathways: Bridging type 2 diabetes and colorectal cancer?]. *J Diabetes Complications*. 2017;31(7):1228-1236. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.04.012.
- Huang K, Fingar DC. [Growing knowledge of the mTOR signaling network]. *Semin Cell Dev Biol*. 2014; 36: 79-90. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.09.011.
- Wang H, Zhang Q, Wen Q, Zheng Y, Lazarovici P, Jiang H et al. [Proline-rich Akt substrate of 40kDa (PRAS40): a novel downstream target of PI3k/Akt signaling pathway]. *Cell Signal*. 2012; 24(1): 17-24. doi: 10.1016/j.cellsig.2011.08.010.
- Kim LC, Cook RS, Chen J. [mTORC1 and mTORC2 in cancer and the tumor

- microenvironment]. *Oncogene*. 2017; 36(16): 2191-201. doi:10.1038/onc.2016.363.
7. Yeung SC. [PIM1 (pim-1 oncogene)]. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2013; 17(10): 704-8.
  8. Holz MK. [The role of S6K1 in ER-positive breast cancer]. *Cell Cycle*. 2012;11(17):3159-3165. doi:10.4161/cc.21194.
  9. De Oliveira CE, Oda JM, Losi Guembarovski R, de Oliveira KB, Ariza CB, Neto JS, et al. [CC chemokine receptor 5: the interface of host immunity and cancer]. *Dis Markers*. 2014; 2014: 126954. doi: 10.1155/2014/126954.
  10. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, N.D. Tronko. [Diabetes and atherosclerosis. Cellular mechanisms of pathogenesis]. *Endokrynologia*. 2017; 22(2): 127-38.
  11. Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV. [Nuclear factor NF- $\kappa$ B involvement in transformation of chronic inflammation into type 2 diabetes]. *J Natl Acad Med Sci Ukraine*. 2017; 23(1-2): 23-39.
  12. Ali M, Bukhari SA, Ali M, Lee HW. [Upstream signalling of mTORC1 and its hyperactivation in type 2 diabetes] *BMB Rep*. 2017;50(12):601-609. doi:10.5483/bmbrep.2017.50.12.206.
  13. Wiza C, Herzfeld de Wiza D, Nascimento EB, Lehr S, Al-Hasani H, Ouwens DM. [Knockdown of PRAS40 inhibits insulin action via proteasome-mediated degradation of IRS1 in primary human skeletal muscle cells]. *Diabetologia*. 2013;56(5):1118-1128. doi:10.1007/s00125-013-2861-9.
  14. Yoon MS. [The Role of Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) in Insulin Signaling]. *Nutrients*. 2017;9(11):1176. doi:10.3390/nu9111176.
  15. Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YB, Pushkarev VV, Tronko ND. [Effect of combined treatment with insulin and metformin on 5'AMP-activated protein kinase activity in lymphocytes of diabetic patients]. *Dopov. Nac. akad. nauk Ukr*. 2018, 5:100-104. doi: 10.15407/dopovidi2018.05.100.
  16. Wiza C, Chadt A, Blumensatt M, Kanzleiter T, Herzfeld De Wiza D, Horrihs A, et al. [Over-expression of PRAS40 enhances insulin sensitivity in skeletal muscle]. *Arch Physiol Biochem*. 2014;120(2):64-72. doi: 10.3109/13813455.2014.894076.
  17. Völkers M, Toko H, Doroudgar S, Din S, Quijada P, Joyo AY, et al. [Pathological hypertrophy amelioration by PRAS40-mediated inhibition of mTORC1]. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(31):12661-6. doi: 10.1073/pnas.1301455110.
  18. Havel JJ, Li Z, Cheng D, Peng J, Fu H. [Nuclear PRAS40 couples the Akt/mTORC1 signaling axis to the RPL11-HDM2-p53 nucleolar stress response pathway]. *Oncogene*. 2015;34(12):1487-98. doi: 10.1038/onc.2014.91.
  19. Hong-Brown LQ, Brown CR, Kazi AA, Huber DS, Pruznak AM, Lang CH. [Alcohol and PRAS40 knockdown decrease mTOR activity and protein synthesis via AMPK signaling and changes in mTORC1 interaction]. *J Cell Biochem*. 2010;109(6):1172-84. doi: 10.1002/jcb.22496.
  20. Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tronko ND. [The role of AMPK and mTOR in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. The mechanism of metformin action (review)]. *Probl Endocrin Pathol*. 2016; 3: 77-90.
  21. Jiang N, Hjorth-Jensen K, Hekmat O, Iglesias-Gato D, Kruse T, Wang C, et al. [In vivo quantitative phosphoproteomic profiling identifies novel regulators of castration-resistant prostate cancer growth]. *Oncogene*. 2015;34(21):2764-76. doi: 10.1038/onc.2014.206.
  22. Faes S, Demartines N, Dormond O. [Resistance to mTORC1 Inhibitors in Cancer Therapy: From Kinase Mutations to Intratumoral Heterogeneity of Kinase Activity]. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1726078. doi:10.1155/2017/1726078.
  23. Madhunapantula SV, Mosca PJ, Robertson GP. [The Akt signaling pathway: an emerging therapeutic target in malignant melanoma]. *Cancer Biol Ther*. 2011;12(12):1032-1049. doi:10.4161/cbt.12.12.18442.

24. Malla R, Ashby CR Jr, Narayanan NK, Narayanan B, Faridi JS, Tiwari AK. [Proline-rich AKT substrate of 40-kDa (PRAS40) in the pathophysiology of cancer]. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;463(3):161-166. doi:10.1016/j.bbrc.2015.05.041.
25. Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tronko ND. [Biochemical mechanisms connecting diabetes and cancer. Effects of methormine]. *Endokrynologia* 2018; 23(2): 167-79.
26. Senovilla L, Vacchelli E, Galon J, Adjemian S, Eggermont A, Fridman WH, et al. [Trial watch: Prognostic and predictive value of the immune infiltrate in cancer]. *Oncoimmunology*. 2012;1(8):1323-1343. doi: 10.4161/onci.22009.
27. Dituri F, Mazzocca A, Giannelli G, Antonaci S. [PI3K functions in cancer progression, anticancer immunity and immune evasion by tumors]. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:947858. doi:10.1155/2011/947858.
28. Benitez AC, Dai Z, Mann HH, Reeves RS, Margineantu DH, Gooley TA, et al. Expression, signaling proficiency, and stimulatory function of the NKG2D lymphocyte receptor in human cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(10):4081-6. doi: 10.1073/pnas.1018603108.

(received 25.04.2020, published online 29.06.2020)

(одержано 25.04.2020, опубліковано 29.06.2020)

Abstract

Radko A.,  
Melekhovets O.,  
Kharchenko T.,  
Melekhovets Y.,  
*Sumy State University of Ministry  
of Education of Ukraine, 2,  
Rymkogo-Korsakova st., Sumy*

**ASSESSMENT OF THE RISK OF SKIN LESIONS ASSOCIATED WITH DEMODEX MITES IN STUDENTS WITH ACNE VULGARIS**

The study of comorbid pathologies that influence the severity of the disease and impair the effectiveness of treatment is carried out to optimize the treatment of the main disease.

**Materials and methods.** The total of 132 medical students was divided into two groups: the 1st group: 56 students who didn't have acne elements, the 2nd group: 76 students with mild acne vulgaris. At the baseline and after 12 months epithelial tape-test was performed to define Demodex mites presence. The theory of chances was used to assess the impact of acne on the occurrence of Demodex mites.

**Results.** The presence of Demodex mites was observed in 3.57% of students in the 1<sup>st</sup> group and in 21.05% of students in the 2<sup>nd</sup> group on repeated tape-test. The probability value (P) among students of the 1<sup>st</sup> group was  $P_1 = 0.037$ ; among students of the 2<sup>nd</sup> group –  $P_2 = 0.266$ . The odds (O) indicator in the 1<sup>st</sup> group of students without acne elements was  $O_1 = 0.04$ , in the 2<sup>nd</sup> group diagnosed with acne –  $O_2 = 0.21$ . The odds ratio (OR) value in the case/control groups was 7.20. Confidence intervals (95% CI) – (1.582, 32.765): the lower limit of the confidence interval (2.019, + ∞); the upper limit of the confidence interval (-∞, 25680). Significance test p-value was 0.00533.

**Conclusion.** Acne vulgaris is one of aggravating factor that increases the risk of Demodex mites.

**Keywords:** odds, odds ratio, acne, acne vulgaris, Demodex.

Corresponding author: [melekhovets.oksana@gmail.com](mailto:melekhovets.oksana@gmail.com)

Резюме

Радько А. С.,  
Мелеховець О. К.,  
Харченко Т. О.,  
Мелеховець Ю. В.,  
*Сумський державний університет  
МОН України, вул. Римського-  
Корсакова, 2, м. Суми*

**ОЦІНКА РИЗИКУ УРАЖЕННЯ ШКІРИ КЛІЩАМИ РОДУ ДЕМОДЕКС СЕРЕД СТУДЕНТІВ З ВУГРОВОЮ ХВОРОБОЮ**

Фактором ризику, що сприяють підвищенню вірогідності виникнення ураження кліщами роду Demodex, може виступати наявність вугрових вугрів або інші хронічні дерматози. Застосування теорії шансів є доцільним для обчислення ризиків виникнення кліщового ураження серед пацієнтів з вугровою хворобою.

**Матеріали та методи.** У дослідження було включено 132 студенти медичного інституту, що були розділені на дві групи: 1 гру-

па – 56 студентів, які не мали елементів прищів, 2 група – 76 студентів із легкою формою вугрової хвороби. Визначення наявності кліщів роду *Demodex*, із застосуванням епітеліального скотч-тесту, проводили двічі: на моменті включення у дослідження та через 12 місяців. Для оцінки впливу вугрової хвороби на появу кліщів роду *Demodex* було використано метод теорії шансів.

**Результати.** При проведенні другого скотч-тесту через 12 місяців встановлено наявність кліщів роду *Demodex* у 3,57 % студентів 1-ї групи та 21,05 % студентів 2-ї групи. Значення ймовірності ( $P$ ) серед студентів 1-ї групи було  $P_1 = 0,037$ ; студентів 2-ї групи  $P_2 = 0,266$ . Показник коефіцієнта шансу ( $O$ ) у 1-й групі студентів склав  $O_1 = 0,04$ , у 2-й групі  $O_2 = 0,21$ . Значення коефіцієнта відношення шансів ( $OR$ ) у групах (випадок/контроль) дорівнювало 7,20. Довірчий інтервал складав (95 % CI) – (1,582, 32,765): нижня межа довірчого інтервалу (2,019,  $+\infty$ ); верхня межа довірчого інтервалу ( $-\infty$ , 25680). Значення тесту значущості  $p = 0,00533$ .

**Висновок.** Вугрова хвороба є одним із обтяжуючих факторів, що збільшує ризик виникнення кліщів *Demodex*.

**Ключові слова:** шанси, відношення шансів, вугрі, вугрова хвороба, демодекс, акне.

Автор, відповідальний за листування: [melekhovets.oksana@gmail.com](mailto:melekhovets.oksana@gmail.com)

## Introduction

One of the priorities of modern medicine is preventive medicine, so the study of the influence of any factors that may adversely affect the health of the patient or the prognosis of his treatment, is appropriate and reasonable. The study of comorbid pathologies that influence the severity of the disease and impair the effectiveness of treatment is carried out to optimize the treatment of the main disease. According to a study by modern author S. Fromstein, the *Demodex* mite is one of human's ectoparasite affecting mainly the sebaceous glands and the base of the lashes [1]. Some authors study the comorbidity of *Demodex* mites with rosacea and eye diseases, and prove the association between them. The association between acne vulgaris and *Demodex* mites has not been sufficiently studied [2], so assessing the risk of *Demodex* mites from acne is an important topic for new research.

The theory of chances is one of tools to exam the risk of skin lesions by *Demodex* mite in patients with acne vulgaris.

**Objective:** to assess the risk of *Demodex* mite occurrence among students with acne compared to people without acne using chance theory.

## Materials and methods

Total of 268 medical students with acne vulgaris were included in the study to specify comorbidity

with Demodicosis. 180 medical students were found with positive comorbidity.

To assess the risk of infestation of the *Demodex* mites 56 students without acne elements (the 1<sup>st</sup> group) and 76 students with mild acne vulgaris (the 2<sup>nd</sup> group) were enrolled in study. The groups were matched by sex and age. *Demodex* mites were examined twice: at baseline and 12 months after. To perform epithelial tape-test, adhesive tape in size 2x2 cm was placed on skin area pretreated with 0.05% chlorhexidine bigluconate for 2–3 minutes. *Demodex* mite specimen was counted by using the Karl Zeiss light microscope with 80-fold magnification in 4 fields of view immediately after the material was obtained. The criteria for mite activity were the number of more than 5 adults, imaginal or nymph specimens according to A.M. Klingman [3].

A number of indicators was calculated to assess the risk of demodex skin lesions. Probability ( $P$ ) – a measure of the possibility of demodex lesions in the presence of acne and in its absence. Acne is a so-called favourable factor for the occurrence of *Demodex* mites. The probability is determined by the ratio of the number of favourable events to the total number of possible events. It was based on the statement that the sum of the probabilities of events that form a complete group is always equal to one (1). If a complete group is formed by only two events, then such events are called opposite (dichotomous index) [4]. To conduct this study, 2

categories were identified on the nominal scale "Detected" and "Not detected" of the Demodex mites in the epithelial scotch test. It follows that the probability value is always less than or equal to one [5].

Odds (O) – is a statistical parameter that is determined by the ratio of the probability that a skin lesion of the Demodex mites will occur to the probability that the lesion will not occur. The calculation was performed according to a standard formula:

$$O = \frac{P}{1-P}$$

Interpretation of the of the chance value: 1)  $O = 1$  (or close to 1.0), indicates that the odds of exposure among case-group are the same as the odds among control-group. It means that the onset of a new condition is not related to an existing disease; 2)  $O > 1$ , indicates that the odds among case-group are greater than the odds among control-group [6]. It means, that the existing disease in case-group might be a risk factor for the new disease; 3)  $O < 1$ , indicates that the odds among case-group are lower than the odds among control-group. The existing case in case-group might be a protective factor against the disease than the probability that the event will occur is less than the probability that the event will not occur.

Odds ratio (OR) was determined by the ratio of the odds of the 1<sup>st</sup> group (case) of students to the odds of students of the 2<sup>nd</sup> group (control) [7]. The odds ratio shows how many times higher the incidence among students with a risk factor (the presence of acne) is in relation to the incidence among students without a risk factor – acne elements on the skin. The calculation was performed according to a standard formula:

$$OR = \frac{o_2}{o_1}$$

Interpretation of the of the odds ratio value: 1.0 – this indicates that the risk of disease in groups does not depend on the presence of a risk factor; if the ratio is greater than 1.0, this suggests to assess the risk as higher in the group exposed to the factor, if the value is less than 1.0, this indicates a lower risk in the group with the impact factor and may indicate the presence of a "protective" factor.

Statistically significant difference between groups (case/control) indicates P value < 0.05, if P

value > 0.05 it's not statistically significant difference between groups [8, 9].

Confidence intervals are used because a study recruits only a small sample of the overall population so by having an upper and lower confidence limit, we can infer that the true population effect lies between these two points [10, 11]. The 95% confidence interval (95% CI) is the most common to determine the reliable range of values in the study.

### Results

A repeated tape-test showed the presence of Demodex mites in 2 (3.57%) students of the 1<sup>st</sup> group and in 16 (21.05%) students of the 2<sup>nd</sup> group.

The probability value (P) of the Demodex mite occurrence among students of the 1<sup>st</sup> group was  $P_1 = 0.037$ ; among the students of the 2<sup>nd</sup> group  $P_2 = 0.266$ . The data obtained show that the probability of the Demodex mites' occurrence is much higher among students of group 2, who were diagnosed with mild acne.

The odds (O) indicator in the 1<sup>st</sup> group of students without acne elements was  $O_1 = 0.04$ , in the 2<sup>nd</sup> group with a diagnosis of acne  $O_2 = 0.21$ .

The odds ratio (OR) value in the study groups (case/control) was 7.20.

Confidence intervals (95% CI), within which the given reliable probability were: confidence interval – (1.582, 32.765); the lower limit of the confidence interval (2.019, + ∞); the upper limit of the confidence interval (-∞, 25680).

Significance test p value was 0.00533, which indicated the reliability of the obtained data.

### Discussion

Association between the presence of acne vulgaris and the occurrence of Demodex mites is confirmed by a number of studies showing an increased risk of Demodex mites among patients with acne compared with the control group. The obtained value of the odds ratio OR – 7.20 in the presence of mild acne among students was significantly higher than in students without acne elements, and approached the rate of patients with rosacea OR – 7.57 in studies by other authors [12]. At the same time, the results of the study Zhao, Y. E show that patients with acne only had a risk of developing demodex OR – 2.80. One of the reasons for the discrepancy may be different sensitivity of used detection methods.

mites compared to the control group. It is important to timely diagnosis acne vulgaris and prescribe treatment regimens for prevention of Demodex mites.

### Conclusions

Acne vulgaris elements suggest increased risk for associated comorbidities such as Demodex

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

**Відомості про авторів**

**Радько А. С.**, аспірант 4-го року навчання каф. сімейної медицини, Сумський державний університет МОН України, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми. ORCID ID: 0000-0002-7673-9595, телефон: +380503077069; ел. пошта: radkoalevtina@gmail.com;

**Мелеховець О. К.**, канд. мед. наук, доцент. каф. сімейної медицини з курсом дерматовенерології, Сумський державний університет МОН України, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми. ORCID ID: 0000-0001-9031-7009;

**Харченко Т. О.**, аспірант каф. сімейної медицини з курсом дерматовенерології, Сумський державний університет МОН України, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми. ORCID ID: 0000-0002-7690-2954;

**Мелеховець Ю. В.**, канд. мед. наук, асистент каф. хірургії, травматології, ортопедії та фізіотрії, Сумський державний університет МОН України, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми. ORCID ID: 0000-0002-3219-9021.

**References (список літератури)**

1. Fromstein SR, Harthan JS, Patel J, Opitz DL. Demodex blepharitis: clinical perspectives. *Clinical Optometry*. 2018;10(10): 57–63. doi:10.2147/opto.s142708
2. Ospina PA, Nydam DV, DiCiccio TJ. Technical note: The risk ratio, an alternative to the odds ratio for estimating the association between multiple risk factors and a dichotomous outcome. *J. Dairy Sci.* 2012; 95(5):2576-84. doi: 10.3168/jds.2011-4515
3. Radko AS, Melekhovets OK, Kharchenko TO, Melekhovets YuV. Epidemiology of acne vulgaris and its comorbidity with demodicosis and functional gallbladder disorder. *RJPBCS*. 2019; 10(4):50–4. doi.org/10.33887/rjpbc/2019.10.4.7
4. Lee J, Tan CS, Chia KS. A practical guide for multivariate analysis of dichotomous outcomes. *Ann Acad Med Singapore*. 2009; 38(8):714-9
5. Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: logistic regression. *Restorative Dentistry & Endodontics*. 2017; 42(4):342-348. doi:10.5395/rde.2017.42.4.342
6. Janani L, Mansournia MA, Nourijeylani K, Mahmoodi M, Mohammad K. Statistical Issues in Estimation of Adjusted Risk Ratio in Prospective Studies. *Arch Iran Med*. 2015;18(10):713-719. doi:0151810/AIM.0012
7. Sedgwick Ph. Odds and odds ratios. *BMJ*. 2013; 347(16):f5067 doi:10.1136/bmj.f5067
8. Ronna M, Ott B. P value interpretations and considerations. *Journal of Thoracic Disease*. 2016; 8(9):E928-E931. doi:10.21037/jtd.2016.08.16
9. Greenland S, Senn S, Rothman K, Carlin J, Poole Ch, Goodmanm S, Altman D. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: A guide to misinterpretations. *European Journal of Epidemiology*. 2016; 31(4):337-50. doi 10.1007/s10654-016-0149-3
10. Szumilas M. Explaining odds ratios. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. 2010; 19(3):227–229
11. Hazra A. Using the confidence interval confidently. *Journal of Thoracic Disease*. 2017;9(10):4124-4129. doi:10.21037/jtd.2017.09.14
12. Zhao YE, Hu L, Wu LP, Ma JX. A meta-analysis of association between acne vulgaris and Demodex infestation. *Journal of Zhejiang University. Science*. 2012; 13(3):192–202. doi:10.1631/jzus. B1100285

(received 29.04.2020, published online 29.06.2020)

(одержано 29.04.2020, опубліковано 29.06.2020)

Abstract

**Kudria I. P.,  
Shevchenko T. I.,  
Shaposhnyk O. A.,  
Tretiak N. G.,**

*Ukrainian Medical Stomatological  
Academy, Poltava, Ukraine*

**OPTIMIZATION OF INDEPENDENT WORK OF STUDENTS IN  
THE LIGHT OF INNOVATIVE EDUCATIONAL  
TECHNOLOGIES WHEN STUDYING INTERNAL MEDICINE**

The article deals with the organization of independent work of students with the active use of innovative educational technologies that open up new opportunities for optimizing the educational process in a medical university and set teachers tasks that are aimed at developing modern forms and methods of its implementation, which contribute to the organization of professional activities at a qualitatively new level. The purpose of the article is to analyze various aspects and methods of independent work of students in the light of innovative educational technologies in the study of internal medicine in order to optimize the educational process.

The site of the Ukrainian Medical Stomatological Academy has a web-page of Internal Medicine Department № 1, where students can find guidelines for independent work for IV and VI courses in preparation for classes in Ukrainian, Russian and English using the Internet. Future doctors use multimedia technologies at meetings of the student scientific society, during educational events and open lessons for school students, organizing educational hours among the student audience, which expands opportunities for creativity, develops competence and mobility, and strengthens the role of independent work. Using the information of the group "department of internal medicine № 1" in the social network Facebook, students not only master modern learning technologies in the era of the so-called information society, but also master communication skills with other people, learn to search in different ways and analyze certain information. As a result of the functioning of the computer class, students have the opportunity to pass the test control of the initial and final levels of knowledge in the current and final practical classes, test tasks from the license exam "KROK-2", which encourages them to more thorough preparation for classes in internal medicine. In the course of studying internal medicine, it is important to create and optimize conditions for independent work of students for further development of professional competencies of a doctor: the ability to work with information on the global Internet, to use the capabilities of modern computer systems and innovative technologies to solve professional problems.

The use of innovative educational technologies in the organization of independent work of future doctors at Internal Medicine Department

№ 1 contributes to a deeper study of internal medicine, the formation of professional knowledge and their application in practice, strengthening the connection between educational and scientific work, and also optimizes the learning process of medical students, which ensures the dynamic development of a specialist's personality, activates his creative and clinical thinking, helps to implement an individual approach to training and meets the requirements of modern medical education.

**Key words:** innovative technologies, network Internet, internal medicine.

**Corresponding author:** kudria.iryana@gmail.com

#### Резюме

Кудря І. П.,  
Шевченко Т. І.,  
Шапошник О. А.,  
Третяк Н. Г.,

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна

#### ОПТИМІЗАЦІЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ У СВІТЛІ ІННОВАЦІЙНИХ ОСВІТНІХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ ВИВЧЕННІ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ

В статті розглянуто організацію самостійної роботи студентів з активним використанням інноваційних освітніх технологій, які відкривають нові можливості для оптимізації навчального процесу у медичному виші та ставлять перед викладачами завдання, які спрямовані на розробку сучасних форм та методик його проведення, що сприяє організації професійної діяльності на якісно новому рівні. Метою статті є аналіз різних аспектів і методик проведення самостійної роботи студентів у світлі інноваційних освітніх технологій при вивченні внутрішньої медицини з метою оптимізації навчального процесу.

На сайті Української медичної стоматологічної академії є веб-сторінка кафедри внутрішньої медицини № 1, на якій студенти можуть знайти методичні вказівки для самостійної роботи студентів IV та VI курсів під час підготовки до практичного заняття та на заняття на українській, російській та англійській мовах за допомогою мережі Інтернет. Майбутні лікарі використовують мультимедійні технології на засіданнях студентського наукового товариства, під час проведення освітніх заходів та відкритих уроків для учнів шкіл, організації виховних годин серед студентської аудиторії, що розширює можливості для творчості, розвиває компетентність та мобільність, посилює роль самостійної роботи. Користуючись інформацією групи «кафедри внутрішньої медицини № 1» в соціальній мережі Facebook, студенти не тільки освоюють сучасні новітні технології навчання в епоху, так званого, інформаційного суспільства, але й опановують навички комунікації з іншими людьми, вчать шукати різноманітними способами та аналізувати певні відомості. У результаті функціонування комп'ютерного класу майбутні лікарі мають можливість проходити тестовий контроль вихідного й кінцевого рівнів знань на поточних та підсумкових практичних заняттях, тестові завдання з ліцензійного іспиту "Крок-2", що спонукає їх до більш ретельної підготовки до занять з внутрішньої медицини. В ході вивчення внутрішньої медицини важливим є створення та оптимізація умов самостійної роботи студентів для подальшого формування професійних компетенцій лікаря: здатності працювати з інформацією у глобальній мережі Інтернет, застосовувати можливості сучасних комп'ютерних систем та інноваційних технологій для розв'язання професійних задач.

Використання інноваційних освітніх технологій в організації самостійної роботи майбутніх лікарів на кафедрі внутрішньої медицини № 1 сприяє більш глибокому вивченню внутрішньої медицини, формуванню професійних знань та їх застосуванню на практиці, посиленню зв'язку між навчальною та науковою роботою, а також оптимізує процес навчання студентів-медиків, що забезпечує динамічний розвиток особистості фахівця, активізує його творче та клінічне мислення, допомагає реалізації індивідуального підходу до навчання та відповідає вимогам сучасної медичної освіти.

**Ключові слова:** інноваційні технології, мережа Інтернет, внутрішня медицина.

**Автор, відповідальний за листування:** kudria.irynd@gmail.com

## Вступ

Інтеграція вищої медичної освіти до конкурентоздатного Європейського простору потребує інноваційних підходів у підготовці кваліфікованих фахівців, що базуватиметься на збільшенні організаційного, дидактичного та методичного ресурсу самостійної роботи майбутніх лікарів [1, 2]. На сучасному етапі професійної освіти, згідно з засадами та вимогами Болонського процесу, посилюється акцент на підвищенні ролі самостійної роботи студентів [1].

Сьогодні підготовка майбутнього фахівця має сприяти та формувати у нього потребу в постійному самостійному навчанні з опануванням практичних навичок та вмінь. Вищі медичні заклади повинні підвищувати підготовку висококваліфікованих лікарів, з використанням та оволодінням сучасних стандартів надання медичної допомоги, що значно вплине на ефективність лікування та прогноз захворювання [3].

В теперішній час застосування інноваційних технологій в навчанні студентів-медиків сприяє розвитку у них клінічного мислення, формуванню високої компетентності, професіоналізму, що забезпечує якість конкурентоспроможного фахівця в майбутній діяльності [4].

З реформуванням медичної освіти зростають і обсяги інформації, яку повинен засвоїти студент, що змушує викладачів шукати сучасні та досконалі шляхи організації навчальної діяльності з використанням інноваційних технологій, які розширюють інформаційні ресурси.

Організація самостійної роботи студентів з активним використанням інноваційних освітніх технологій відкриває нові можливості для оптимізації навчального процесу у медичному виші та ставить перед викладачами завдання, які спрямовані на розробку нових форм та ме-

тодик його проведення, що сприяє формуванню професійної діяльності на якісно новому рівні [5].

За умовами Болонського процесу велика роль приділяється самостійній роботі студентів, яка є засобом опанування навчальним матеріалом у вільний час від обов'язкових занять та невід'ємною частиною підготовки майбутнього фахівця [1]. Метою самостійної роботи студента є набуття додаткових знань з дисципліни, зокрема внутрішньої медицини, перевірка отриманих знань на практиці, вироблення певних дослідницьких та фахових вмінь і навичок [1, 5]. Для удосконалення самостійної роботи майбутніх лікарів потрібно забезпечити їх різноманітними формами навчальної інформації в сучасній сфері інновацій, щоб відкрити перед кожним можливість найефективнішого засвоєння матеріалу згідно з його фізіологічними особливостями нервової системи та типом темпераменту.

Підготовка нового покоління фахівців у безмежному інноваційному середовищі в умовах реформування системи охорони здоров'я не можливо уявити без змоги опанування ними під час навчання найновішими досягненнями медичної науки, зокрема, при вивченні внутрішньої медицини [6].

Сучасні студенти повинні бути професійно мобільними, володіти самостійністю мислення та гнучким менталітетом у вирішенні складних завдань при діагностиці та лікуванні захворювань, наданні невідкладної допомоги [2]. Формування таких якостей необхідно направити на розвиток пізнавальної та професійної самостійності, як основних рис майбутнього фахівця.

Наявність мотивації у студентів-медиків спонукає їх до активної самостійної роботи, що є запорукою подальшої майбутньої ефективної професійної діяльності.

**Мета статті** – проаналізувати різні аспекти і методики проведення самостійної роботи студентів у світлі інноваційних освітніх технологій при вивченні внутрішньої медицини з метою оптимізації навчального процесу.

**Основна частина.** Основним завданням навчального процесу, зокрема самостійної роботи є навчити студента клінічно мислити, аналізувати інформацію, вміти обґрунтувати правильність вибраного рішення серед великої кількості різних варіантів [7].

Впровадження освітніх інноваційних технологій є важливою ланкою втілення компетентнісного підходу у нашій вищій медичній освіті, що наближає її до міжнародних вимог [8]. В теперішній час інновації у навчальному процесі в вищій школі широко обговорюються та пов'язують з вдосконаленням, трансформацією існуючого традиційного педагогічного процесу, впровадженням інноваційних технологій, що потребують постійного ретельного вивчення та науково-практичного обґрунтування [9]. Успішне навчання студентів з подальшою професійною діяльністю залежить від їх ерудиції, логічного та клінічного мислення, працьовитості та комунікабельності [9].

Організація та удосконалення самостійної роботи студентів з використанням інноваційних технологій стало набагато простіше, тому що з використанням Інтернет-технологій всі матеріали можна знайти на спеціалізованих веб-сторінках у вільному доступі [10]. Сьогодні неможливо уявити вищу медичну освіту без комп'ютерної техніки та глобальної мережі Інтернет [6, 11]. Підготовка до практичних занять, зокрема, на кафедрі внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії проводиться з обов'язковим використанням електронних підручників та посібників з внутрішніх хвороб, веб-сайтів кафедр, мультимедійних презентацій, ресурсів Всесвітньої мережі Інтернет, навчальних відеофільмів, фотоматеріалів та рентгенограм, ситуаційних задач. Наукові фільми надають можливість правильно освоїти практичні навички. Впровадження таких інновацій у педагогічний процес забезпечує підвищення якості навчання студентів.

Впровадження мережі Інтернет в самостійну роботу студентів передбачає їх самоосвіту, велику індивідуалізацію завдань у позааудиторний час. Завдяки комунікаційним можливостям глобальної мережі майбутній фахівець у будь-який час може отримати потрібні види інформа-

ції (текст, графіка, відео, аудіо, гіпертекст) та різні форми її подання (освітній портал, веб-сайт, веб-квест, електронний підручник тощо) [10]. Вимоги, що висуваються до медичної освіти швидко змінюються: крім базових знань і постійного оволодіння новими сучасний лікар-професіонал повинен вміти продуктивно використовувати інформаційні ресурси.

Значний позитивний вплив на підвищення якості підготовки майбутніх фахівців справляє застосування електронних носіїв інформації в процесі навчання, що сприяє більш успішному процесу здобування знань. Електронний підручник – це інформаційна база навчального матеріалу, що міститься на електронних носіях та відповідає дидактичним принципам освітнього процесу. В ньому використовуються традиційні та новітні форми пізнання інформації, що допомагає студентству досягнути високого рівня успішності в навчанні. Електронні підручники стимулюють пізнавальний інтерес майбутнього фахівця до опрацювання певного матеріалу, виконання поставлених завдань, забезпечують інтерактивність, зворотний зв'язок та дозволяють ефективно впоратися з самостійним освоєнням матеріалу [10, 12]. Вони постійно змінюють свій зміст, залежно від змін в суспільстві та медицині, при розробці нових методів діагностики та лікування тих чи інших захворювань [13].

Головне завдання вищого медичного навчального закладу – не тільки забезпечити освоєння студентом певного об'єму обов'язкової інформації, але й спонукати майбутнього лікаря самостійно вчитися впродовж усього життя: підвищувати свою професійну компетентність на фахових тематичних курсах, відвідувати конференції та конгреси, брати участь у різнопрофільних вебінарах, що допомагає підтримувати високий рівень професіоналізму при проведенні адекватної діагностики та успішному лікуванні хворих [14, 15].

Студент під час самостійної роботи повинен саморозвиватися та самовдосконалюватися: працювати, думати, осмислювати навчальний матеріал, засвоювати його та вміти застосовувати свої знання, що стає запорукою ефективного формування професійної самостійності та успішного навчання [2, 5, 7].

Сьогодні у вищих медичних закладах навчається покоління людей інформаційного суспільства та комп'ютерних технологій, професійна діяльність яких будується на використанні інформа-

ційних технологій, ресурсів комп'ютерних систем та Інтернет-технологій [11].

Інтернет-технології – це комунікаційні, інформаційні та інші технології та сервіси, ґрунтуючись на які здійснюється діяльність в Інтернеті або за допомогою нього. Застосування сучасних web-технологій, які щодня оновлюються та прогресують, відкриває нові можливості в організації самостійної роботи майбутніх лікарів, що сприяє розвитку пізнавального інтересу студентів до предмета та формуванню клінічного мислення [10, 12].

Інтернет-технології дозволяють отримати доступ до необмежених масивів інформації, що дає можливість як студенту, так і викладачу організувати навчальний процес згідно Болонського процесу. Всесвітня мережа є засобом, інструментом для пошуку та аналізу освітньої інформації з гігантською невичерпною базою. Безмежні можливості Інтернету необхідні студентам для отримання фахових знань, набуття практичних навичок, певних вмій та є джерелом їх активної професійної діяльності [3, 10].

Виділяють основні напрямки використання Інтернет-технологій в навчальному процесі та в діяльності студентства:

- пошук матеріалів в мережі Інтернет для дослідницької роботи;
- отримання інформації про конференції, конкурси і гранти;
- відправка заявок, доповідей на конференції;
- публікація результатів дослідних робіт;
- взаємодія з центрами, що організують дослідницьку діяльність;
- листування з однодумцями в інших містах і країнах;
- виконання самостійних завдань;
- складання рефератів тощо [3].

Враховуючи велику кількість напрямків застосування Інтернет-технологій у майбутніх фахівців з'являється проблема відсутності розуміння ступеню необхідності інформації та можливостей її застосування [2]. Тому сьогодні в освіті основним завданням викладача є не тільки надання сучасної інформації, але й організація процесу доступу до неї та засобів обробки. Тобто вчитель повинен запропонувати перелік електронних адрес за тематикою, що буде розглядатися на занятті, пояснити особливості роботи у різних пошукових системах, орієнтувати здобувачів освіти на творчий, усвідомлений відбір інформації.

Робота студентів у мережі Інтернет охоплює різні види діяльності:

- самостійну роботу з медичною інформацією;
- самостійну навчальну діяльність (у режимі самоосвіти);
- поглиблення знань у певній галузі;
- підготовку до іспитів;
- дистанційне навчання під керівництвом викладача;
- спілкування в мережі [12].

Такі види діяльності завжди виявляють роботу студента з інформацією, якої в глобальній мережі безліч, тому важливо визначити максимально ефективні ресурси в навчальному процесі.

В просторі Інтернет існує необмежений спектр електронних ресурсів, які можна використовувати під час підготовки до занять з внутрішньої медицини. Велика кількість медичних і освітніх видань публікують на своїх сайтах і порталах статті, навчальні посібники, книги та іншу літературу, яка використовується в якості навчальної [4].

Для кращої організації самоосвіти та самовдосконалення в мережі Інтернет необхідно всі медичні інформаційні ресурси умовно поділити на:

- портали – вузькопрофільні та загальні, які є найкращими джерела для отримання медичної інформації та контактів з колегами;
- каталоги та рейтингові системи зі списками фахових ресурсів мережі Інтернет, відповідно по тематикам;
- пошукові та довідкові системи;
- медичні бази даних;
- сайти медичних видань;
- сайти навчальних, наукових закладів та організацій;
- сайти клінік та медичних центрів;
- приватні сторінки лікарів.

Інформація отримана за допомогою таких медичних ресурсів завжди сучасна, новітня, достовірна за змістом, доступна за формою, високоякісна, із фотографіями, графіками, діаграмами, що підвищує інтерес майбутнього лікаря до навчання.

В самостійній роботі студента-медика є його мотивація, підготування до професійної діяльності в умовах сучасних вимог та інноваційних технологій до медичної практики.

Щоденне використання ресурсів Інтернет у самоосвіті готує студента-медика до інтелектуальної діяльності в інформаційному суспільстві, допомагає накопичувати, систематизувати знання, обмінюватися ними, змушує розвивати творче, логічне та клінічне мислення [3, 16].

На сайті Української медичної стоматологічної академії є web-сторінка кафедри внутрішньої медицини № 1, де студенти можуть знайти для себе всю необхідну інформацію, як навчального, так і організаційного характеру, зокрема, там викладені методичні вказівки для самостійної роботи студентів IV та VI курсів під час підготовки до практичного заняття та на заняття українською, російською та англійською мовами за допомогою мережі Інтернет. В них зазначено актуальність теми; конкретні цілі; базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція); завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття та на занятті (перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття; теоретичні питання до заняття та практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті); зміст теми; матеріали для самоконтролю; література (основна, додаткова), яка представлена достовірними web-ресурсами по навчальній, довідниковій, методичній та науковій літературах. Дуже важливим є швидке оновлення Міжнародної комп'ютерної мережі Інтернет, на відмінну від навчальних посібників, монографій, наукових журналів. Тому на початку кожного навчального року викладачі кафедри оновлюють і доповнюють методичні вказівки, лекційний матеріал, використовуючи найбільш сучасні джерела інформації, що має пріоритет у порівнянні з паперовими носіями, які нерідко втрачають актуальність уже на етапі їх видання.

Таким чином, студенти IV і VI курсів медичних факультетів та факультету іноземних студентів, що навчаються на кафедрі внутрішньої медицини № 1, використовуючи мережі Інтернет, де викладені дані матеріали, мають можливість гарно підготуватися до практичних занять, де розглядаються найбільш сучасні погляди на етіологію, патогенез різних захворювань внутрішніх органів, проводиться огляд хворих з обґрунтуванням клінічного діагнозу, проведенням диференціальної діагностики, призначенням адекватного лікування.

Також на web-сторінці кафедри внутрішньої медицини № 1 також можна ознайомитися з

результатами лікувальної, виховної, науково-дослідної діяльності професорсько-викладацького колективу. Це допомагає студентів долучитися до різних напрямків роботи колективу кафедри, деяким визначитися з темою своєї майбутньої наукової роботи, адже це є одним із видів самоосвіти, що поглиблює та закріплює їх знання. Майбутні лікарі вчаться самостійно здійснювати пошук наукової літератури та аналізувати її, планувати та проводити певні дослідження з подальшою статистичною обробкою за допомогою сучасних комп'ютерних програм. Діяльність юного науковця передбачає розвиток здатності формувати нові знання, отримувати фактичний матеріал, робити наукові узагальнення, розвивати в процесі розв'язання теоретичних проблем і практичних завдань клінічне мислення. Успішність даного виду самоосвіти пов'язана з мотиваційною спрямованістю, яка визначає готовність майбутнього фахівця до навчання, набуття професійних знань та в подальшому забезпечення фахового росту [17]. Інформаційна база мережі Інтернет – це найефективніший шлях ознайомлення студентів з останніми досягненнями науки. Тому використання його ресурсів у науково-дослідній роботі допомагає студенту більш глибоко і детально ознайомитися з тематикою дослідження, аналізувати наявну літературу, визначити актуальність та аналізувати результати уже проведених в даній галузі досліджень, що сприяє збагаченню та розширенню діапазону знань студентів [17].

На кафедрі кожного місяця проводиться засідання студентського наукового товариства, на якому студенти IV-VI курсів під керівництвом викладача представляють за допомогою мультимедійних презентацій результати власної наукової роботи, тематику якої обирають використовуючи найбільш актуальні та проблемні питання з внутрішньої медицини.

За допомогою Всесвітньої мережі Інтернет це стало набагато зручнішим, тому що не потрібно витрачати багато часу у пошуках необхідної інформації у бібліотеці враховуючи, що майже всі необхідні матеріали можна знайти на спеціальних web-сторінках, що є досить зручним у наш час. Використання мультимедійних технологій є дуже важливими в набутті знань студентами. Вони дають змогу поєднати різні види інформації: тексти, таблиці, фрагменти відеофільмів [4]. У своїх презентаціях молоді науковці інформацію по обраній тематичі супроводжують яскравими ілюстраціями, що значно підви-

щуче зацікавленість та сприяє кращому сприйняттю матеріалу. Результати власних досліджень студенти представляють у вузівських, Всеукраїнських та Міжнародних наукових конференціях за допомогою мультимедіа, що створює нове навчальне середовище, розширює пізнавальні можливості. Все це максимально активізує пізнавальну діяльність студентів під час навчання [13]. Така форма проведення студентського товариства забезпечує майбутнім фахівцям вміння володіти інноваційними технологіями для пошуку та аналізу інформації, розвивати творче, креативне та клінічне мислення, стимулювати їхню допитливість, прищеплювати інтерес до наукової роботи, що є запорукою подальшої успішної діагностичної та лікувальної діяльності.

Мультимедійні технології майбутні лікарі активно використовують у проведенні освітніх заходів та відкритих уроків для учнів шкіл, організації виховних годин серед студентської аудиторії, що розширює можливості для творчості, розвиває компетентність та мобільність, посилює роль самостійної роботи.

З активним впровадженням мережі Інтернет набули популярності соціальні мережі, без яких неможливо уявити сучасного студента. Вони є універсальним засобом комунікації. Одним зі способів удосконалення навчального процесу, зокрема самостійної роботи студентів, є створення на найбільшій у світі соціальній мережі Facebook групи «кафедри внутрішньої медицини № 1». В ній можна ознайомитися з інформацією про проведення наукових і навчальних конференцій, засідань студентського наукового товариства, олімпіад. Також висвітлені останні новини медицини, накази МОЗ України та сучасні протоколи введення хворих із захворюваннями внутрішніх органів, розміщені електронні версії підручників та навчальних посібників, посилання на тематичні лекції, відеоуроки,

### Висновки

Використання інноваційних освітніх технологій в організації самостійної роботи майбутніх лікарів на кафедрі внутрішньої медицини № 1 сприяє більш глибокому вивченню внутрішньої медицини, формуванню професійних знань та їх застосуванню на практиці, посиленню зв'язку між навчальною та науковою робо-

спеціалізовані web-сторінки, мультимедійні презентації з внутрішньої медицини різними мовами. В групі постійно йде обмін інформацією, що значно покращує комунікацію зі студентами, сприяє активному набуттю фахових знань. Навчаючись в соціальних мережах, майбутні лікарі опановують сучасні навички пошуку та аналізу інформації в епоху інформаційного суспільства.

На кафедрі внутрішньої медицини № 1 функціонує комп'ютерний клас, який обладнаний ноутбуками з відповідним програмним забезпеченням для проведення тестування студентів VI курсу медичних факультетів та факультету підготовки іноземних студентів. Майбутні лікарі мають можливість проходити тестовий комп'ютерний контроль різних рівнів знань на практичних заняттях, тестові завдання з ліцензійного іспиту "Крок-2", що постійно оновлюються та рекомендовані Центром тестування при МОЗ України; працювати з ресурсами Інтернет, що спонукає їх до більш ретельної підготовки до занять з внутрішньої медицини. Використання сучасних комп'ютерних технологій на кафедрі дозволяє модернізувати, автоматизувати, уніфікувати форми та способи контролю вихідного й кінцевого рівнів знань студентів.

Майбутні фахівці активно долучаються до інноваційних технологій, створюючи власні електронні навчальні матеріали, як правило, записи лекцій по внутрішній медицині, які викладаються на профільні сайти, якими користується молодь.

В ході вивчення внутрішньої медицини важливим є створення та оптимізація умов самостійної роботи студентів для подальшого формування професійних компетенцій лікаря: здатності працювати з інформацією у глобальній мережі Інтернет, застосовувати можливості сучасних комп'ютерних систем та інноваційних технологій для розв'язання професійних задач.

тою, а також оптимізує процес навчання студентів-медиків, що забезпечує динамічний розвиток особистості фахівця, активізує його творче та клінічне мислення, допомагає реалізації індивідуального підходу до навчання та відповідає вимогам сучасної медичної освіти.

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Відомості про авторів

**Кудря Ірина Павлівна** – к. мед. н., асистент кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії, м. Полтава, Україна, 36011, вул. Шевченка 23, e-mail: kudria.iryua@gmail.com, мобільний телефон: 0662069161.

**Шевченко Тетяна Іванівна** – к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії, м. Полтава, Україна, 36011, вул. Шевченка 23, e-mail: shevchenkot67@gmail.com, мобільний телефон: 0507464169.

**Шапошник Ольга Анатоліївна** – к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії, м. Полтава, Україна, 36011, вул. Шевченка 23, e-mail: olga.shaposhnyk2017@gmail.com, мобільний телефон: 0993057095.

**Третяк Наталія Григорівна** – к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії, м. Полтава, Україна, 36011, вул. Шевченка 23, e-mail: natalytretyak@gmail.com, мобільний телефон: 0978114935.

## References (список літератури)

- Dyman TM, Bonkovskiy OA, Vovkohon AN. *Yevropeyskiy prostir vyshchoi osvity ta Bolonskiy protses* [The European higher education area and the Bologna process]. Odesa: NU «OMA» Publ., 2017. 106 p.
- Steblova KK. [Organization of independent work of students of institute of higher for help of facilities of information technologies]. *Problemy ta perspektivy formuvannya natsionalnoi humanitarno-tekhnichnoi elity: zbirnyk naukovykh prats* [Collection of scientific works: problems and prospects of formation of national humanitarian and technical elite]. Kharkiv: NTU “KHP” Publ., 2012, pp. 317-325. (In Ukrainian).
- Polat YeS, Bukharkina MYu. *Sovremennyye pedagogicheskiye i informatsionnyie tekhnologii v sisteme obrazovaniia* [Modern pedagogical and information technologies in the education system]. M.: Academia, 2011. 368 p.
- Bakirova RYe, Nursultanova SD, Muravlova LYe, Tusupbekova KT, Turchanova ZhZh, Ashirbekova BD. [Innovative technologies in training of students of medicine]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniia*. 2018;3:101-108.
- Kazakov VM, Talalaienko OM, Harina MH. *Metodolohiia i realizatsiia systemy upravlinnia yakistiu medychnoi osvity* [Methodology and realization of control system by quality of medical education]. Donetsk: Prapor Publ., 2016. 213 p.
- Kuriata OV, Karapetian KH, Mytrokhina OS. [The role of computer technologies in educational process of teaching of internal medicine in 5 students of course in medical faculty]. *Medychna osvita*. 2017;1:77-81. doi 10.11603/me.2414-5998.2017.1.7331
- Kocherzhat OI. [Features of students independent work at the higher medical school]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2019;1(150):223-225. doi: 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-223-225.
- Pavlov VN, Tsyglin AA. [Optimization of higher education by means of modern innovative technologies implementation]. *Meditynskskie obrazovaniie i vuzovskaia nauka*. 2015;1(7):83-86.
- Brennan J, Broek S, Durazzi N, Kamphuis B, Ranga M, Ryan S. *Study on innovation in higher education: final report*. European Commission Directorate for Education and Training Study on Innovation in Higher Education. Luxembourg, 2014. 334 p.
- Posternak NO. [Use of Internet technologies in the work of the teacher of higher education institution]. *Molody vchenyi*. 2017;4:425-428.
- Vorobeichikova OV. [Application of computer technologies in teaching of medical students]. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2014;13(4):27-31. doi:10.20538/1682-0363-2014-4-27-31
- Vdovenko IS. [The Internet usage in higher educational institutions' educational process]. *Visnyk. Seria: Pedagogichni nauku*. 2016;137:7-10.
- Skrypnyk IM, Malyk LV, Kudrya IP. [The using and Integration of internet

- technologies in students education of higher medical educational establishments of Ukraine] *Mezhdunarodnyi nauchnyi zhurnal Acta Universitatis Pontica Euxinus: materialy VIII Mezhdunarodnoi konferentsii* [Materials of the VIII International conference: quality strategy in industry and education]. Dnipropetrovsk-Varna, 2012, pp. 448-451. (In Ukrainian).
14. Marzo RR. Role of medical education in cultivating lifelong learning skills for future doctors. *Education in Medicine Journal*. 2018;10(3),63-66. doi: 10.21315/eimj2018.10.3.7
  15. *Lifelong learning Council Queensland Inc. Supporting and promoting adult and community learning*. Retrieved from: <http://www.llcq.org/wp-content/uploads/2018/04/what-is-lifelong-learning.pdf>
  16. Zakharova HB. [Use of information technologies as an innovative vector of higher education didactics development]. *Naukovi pratsi. Pedahohika*. 2013;215(203):63-66.
  17. Tretiak NH, Dudchenko MO, Shaposhnyk OA., Kudria IP. [The role of the student scientific society as the way in the formation of students' independent work]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2017;1(135):232-234.
- (received 17.05.2020, published online 29.06.2020)**  
**(одержано 17.05.2020, опубліковано 29.06.2020)**

**Abstract**

**V. V. Horokh,**

*Communal non-profit enterprise of Sumy Regional Council "Sumy Regional Clinical Hospital", Troitskaya str., 48, Sumy, Ukraine, 40022*

**CHARACTERISTICS OF THE OPTIMIZED MODEL OF MEDICAL CARE FOR THE POPULATION WITH DISEASES OF BLOOD AND BLOOD-FORMING ORGANS AT THE REGIONAL LEVEL**

The article presents an optimized model of medical care for the population with diseases of the blood and blood-forming organs at the regional level in modern conditions of health care reform based on the current legislation of Ukraine on health care reform and scientific literature on the organization of medical care for patients with diseases of the blood and blood-forming organs. The scientific substantiation of the optimized model of hematological medical care at the regional level in the conditions of reforming the health care system of the country was carried out within the existing medical-demographic and socio-economic situation, taking into account the positive changes in the future. The model envisages the structure and organization of medical care for patients at all stages and levels of medical care. The structural basis of the model of providing medical care to patients with diseases of the blood and blood-forming organs is the available resources of the current health care system. Its implementation requires additional financial resources for logistics in accordance with industry standards, which should be provided in the provision of medical care and without the implementation of the proposed model. The model provides a concentration of resources, which determines its economic efficiency. The implementation of the proposed optimized model of medical care for the population with diseases of the blood and blood-forming organs at the regional level will provide the population suffering from these diseases to provide affordable medical care in stages and levels of its provision depending on health status.

**Key words:** diseases of blood and hematopoietic organs, medical care, provision, management.

**Corresponding author:** [sokl\\_omo@email.ua](mailto:sokl_omo@email.ua)

**Резюме**

**Горох В. В.,**  
Комунальне некомерційне підприємство Сумської обласної ради "Сумська обласна клінічна лікарня", вул. Троїцька, 48, м. Суми, Україна, 40022

**ХАРАКТЕРИСТИКА ОПТИМІЗОВАНОЇ МОДЕЛІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ З ХВОРОБАМИ КРОВІ ТА КРОВОТВОРНИХ ОРГАНІВ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ РІВНІ**

В статті представлено розроблену оптимізовану модель медичної допомоги населенню з хворобами крові та кровотворних органів на регіональному рівні в сучасних умовах реформування галузі охорони здоров'я базуючись на чинній законодавчій базі України з питань реформування галузі охорони здоров'я та даних наукової літератури з питань організації медичної допомоги хворим з хворобами крові та кровотворних органів. Наукове обґрунтування оптимізованої моделі гематологічної медичної допомоги на регіональному рівні в умовах реформування системи охорони здоров'я країни проводилося в рамках існуючої медико-демографічної та соціально-економічної ситуації з урахуванням в перспективі позитивних змін. Ключовою ідеєю запропонованих інновацій є послідовне вирішення пріоритетної проблеми забезпечення пацієнтів з хворобами крові та кровотворних органів які проживають в регіоні якісною та доступною медичною допомогою шляхом оптимізації структури і процесів надання гематологічної медичної допомоги в рамках сучасних системних перетворень галузі охорони здоров'я та запровадження якісно нової системи фінансування галузі охорони здоров'я. Модель передбачає структуру та організацію медичної допомоги пацієнтам на всіх етапах та рівнях надання медичної допомоги. Структурну основу моделі надання медичної допомоги хворим на хвороби крові та кровотворних органів складають наявні ресурси діючої системи охорони здоров'я. Її впровадження вимагає додаткових фінансових ресурсів на матеріально-технічне забезпечення відповідно до галузевих стандартів, що має бути забезпечено при наданні медичної допомоги і без впровадження запропонованої моделі. Модель забезпечує концентрацію ресурсів, що і визначає її економічну ефективність. Впровадження запропонованої оптимізованої моделі медичної допомоги населенню з хворобами крові та кровотворних органів на регіональному рівні дозволить забезпечити населення, яке страждає на вказані хвороби забезпечити доступною медичною допомогою за етапами і рівнями її надання в залежності від стану здоров'я

**Ключові слова:** хвороби крові та кровотворних органів, медична допомога, надання, управління.

**Автор, відповідальний за листування:** [sokl\\_omo@email.ua](mailto:sokl_omo@email.ua)

**Вступ**

В Україні проводиться комплексне реформування системи охорони здоров'я [1]. На першому етапі її проведення було проведено автономізацію закладів охорони здоров'я [2], створення Національної служби здоров'я України [3] та укладання договорів НСЗУ з первинною ланкою охорони здоров'я [4]. Наразі вступив в дію другий етап реформи системи охорони здоров'я. В ході його проведення передбачається перехід

фінансування закладів охорони здоров'я спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги шляхом укладання договорів з НСЗУ.

В процесі обґрунтування оптимізованої моделі медичної допомоги населенню з хворобами крові та кровотворних органів на регіональному рівні нами враховані затверджені КМУ України (Постанова КМУ від 27 листопада 2019 р. № 1124 «Про затвердження Порядку реалізації державних гарантій медичного обслуговування

населення за програмою медичних гарантій у 2020 році») [5] порядок реалізації державних гарантій медичного обслуговування населення за програмою медичних гарантій у 2020 році та умови закупівлі медичних послуг за напрямками:

- первинна медична допомога;
- амбулаторна вторинна (спеціалізована) та третинна (високоспеціалізована) медична допомога дорослим та дітям, включаючи медичну реабілітацію та стоматологічну допомогу;
- стаціонарна допомога дорослим та дітям без проведення хірургічних операцій.

Згідно даних документів амбулаторна спеціалізована та високоспеціалізована медична допомога хворим на хвороби крові та кровотворних органів має надаватися і буде фінансуватися за умови наявності лікаря-гематолога за направленням лікаря загальної практики-сімейного лікаря або при само зверненні, якщо пацієнт знаходиться під наглядом відповідного лікаря-спеціаліста. Надання спеціалізованої та високоспеціалізованої стаціонарної гематологічної допомоги можливе за умови наявності в закладі охорони здоров'я штатного лікаря-гематолога.

Можливість надання як амбулаторно-поліклінічної так і стаціонарної медичної допомоги передбачає наявність необхідного обладнання та проведення затвердженого обсягу клінічних та біохімічних лабораторних обстежень, а також функціональних та інструментальних обстежень.

Розробка практичної оптимізованої моделі проводилася з позиції системного підходу на рівні системи гематологічної допомоги сільськогосподарського регіону в цілому.

**Мета роботи:** розробити та представити оптимізовану модель медичної допомоги населенню з хворобами крові та кровотворних органів на регіональному рівні в сучасних умовах реформування галузі охорони здоров'я.

**Матеріали та методи.** Матеріалами дослідження слугували чинна законодавча база України з питань реформування галузі охорони здоров'я та дані наукової літератури з питань організації медичної допомоги хворим з хворобами крові та кровотворних органів. При виконанні роботи використано бібліосемантичний метод та метод структурно-логічного аналізу.

#### **Результати та їх обговорення**

Наукове обґрунтування оптимізованої моделі гематологічної медичної допомоги на регіо-

нальному рівні в умовах реформування системи охорони здоров'я країни проводилося в рамках існуючої медико-демографічної та соціально-економічної ситуації з урахуванням в перспективі позитивних змін.

Ключовою ідеєю запропонованих інновацій є послідовне вирішення пріоритетної проблеми забезпечення пацієнтів з хворобами крові та кровотворних органів які проживають в регіоні якісною та доступною медичною допомогою шляхом оптимізації структури і процесів надання гематологічної медичної допомоги в рамках сучасних системних перетворень галузі охорони здоров'я та запровадження якісно нової системи фінансування галузі охорони здоров'я.

Обґрунтована і розроблена оптимізована функціонально-організаційна модель надання гематологічної МД на рівні сільськогосподарської області в рамках реформи охорони здоров'я в країні (рис. 1).

Модель передбачає структуру та організацію медичної допомоги пацієнтам з хворобами крові та кровотворних органів на всіх етапах та рівнях надання медичної допомоги:

*I етап:* первинна медична допомога – лікарі загальної практики/сімейної медицини проводять виявлення вказаних хвороб, диспансерний нагляд за хворими та разом з лікарями-спеціалістами їх амбулаторне лікування та реабілітацію.

*II етап:* спеціалізована медична допомога – на базі лікарень інтенсивного лікування створюються діагностично-консультативні кабінети – один на госпітальний округ з денним стаціонаром та стаціонарні спеціалізовані відділення – в розрахунок 0,35 ліжок на 10 тис дорослого населення.

*III етап:* високоспеціалізована медична допомога – на базі обласної клінічної лікарні передбачено функціонування спеціалізованого гематологічного центру до складу якого входять:

- консультативний амбулаторний кабінет з функцією виїзду в ЗОЗ області для надання консультативної та методичної допомоги;
- стаціонарне гематологічне відділення;
- діагностична служба для проведення спеціальних лабораторних, інструментальних, функціональних досліджень;
- тренінговий центр для безперервної післядипломної підготовки спеціалістів.

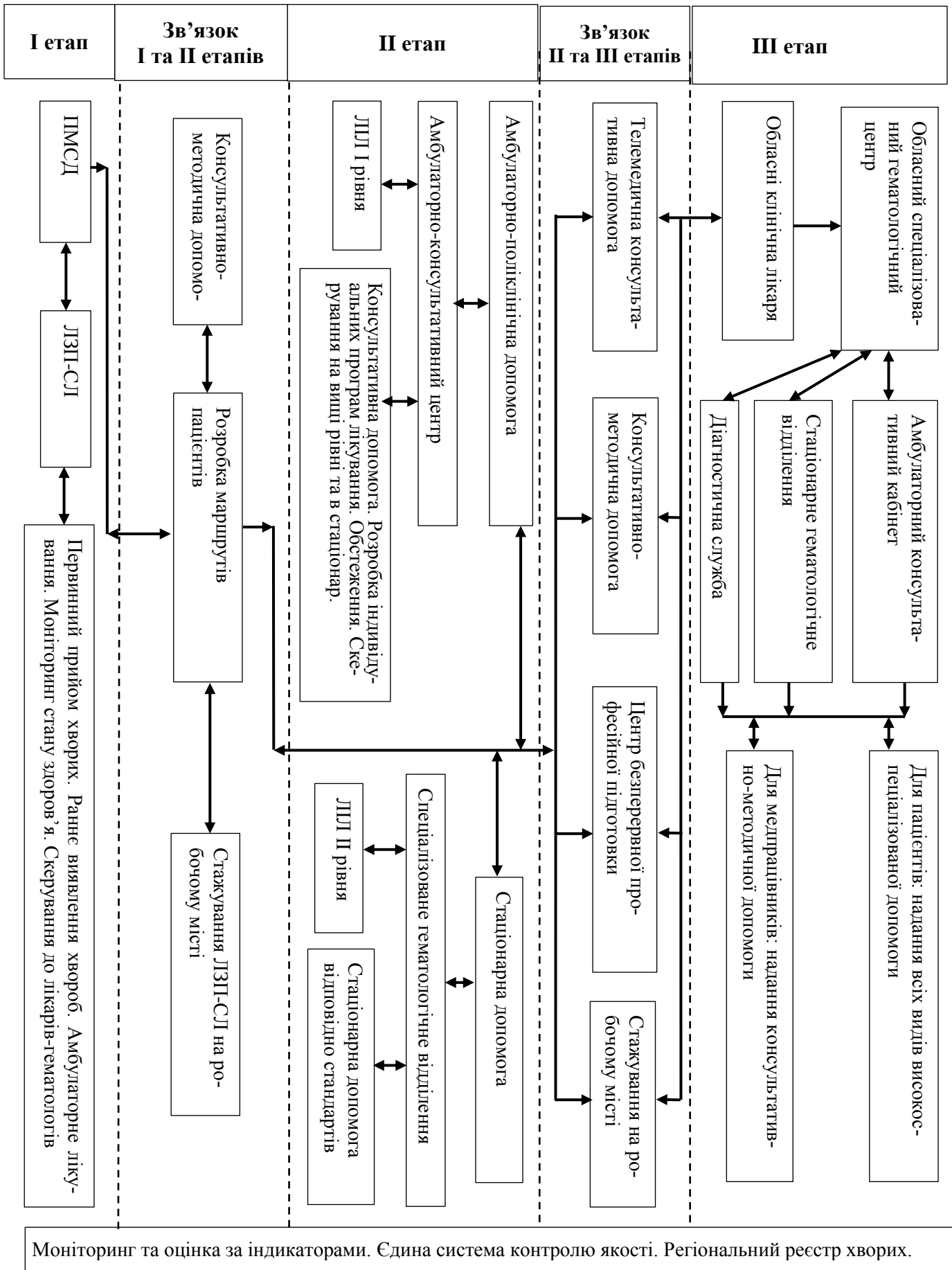


Рисунок 1 – Оптимізована функціонально-організаційна модель надання гематологічної медичної допомоги на рівні сільськогосподарської області

В запропонованій моделі представлено зв'язок між рівнями надання медичної допомоги.

Зв'язок між первинним та вторинним рівнями медичної допомоги здійснюється шляхом розробки оптимальних маршрутів пацієнтів з хворобами крові та кровотворних органів, забезпечення ЛЗП-СЛ лікарями-гематологами консультативно-методичною допомогою та стажуванням ЛЗП-СЛ спеціалізованих гематологічних підрозділах ЗОЗ спеціалізованої медичної допомоги.

Зв'язок спеціалістів обласної клінічної лікарні з спеціалістами ЗОЗ нижчих рівнів надання гематологічної медичної допомоги здійснюється шляхом:

1) проведення начальних семінарів, тренінгів та практичних занять для лікарів-гематологів, лікарів-спеціалістів іншого профілю, які задіяні в наданні медичної допомоги пацієнтам про хворобах крові та кровотворних органів та лікарів загальної практики-сімейних лікарів на базі створеного при обласному гематологічному центру тренінгового центру з метою безперервної професійної підготовки медичних працівників;

2) організації виїзних планових та ургентних консультацій спеціалістів обласної лікарні в ЗОЗ спеціалізованої медичної допомоги;

3) організації телемедичних консультацій (планових за графіком та ургентних), що дасть можливість прискорити надання висококваліфікованої гематологічної допомоги в складних випадках.

Центральним елементом запропонованої оптимізованої функціонально-організаційної моделі надання гематологічної медичної допомоги на рівні сільськогосподарської області стає житель області, який страждає на хвороби крові та кровотворних органів. Таким чином запропонована модель є пацієнтоорієнтованою.

Стратегічним напрямком обґрунтованої та розробленої оптимізованої моделі стало підвищення якості, ефективності та доступності медичної допомоги пацієнтам при захворюваннях крові та кровотворних органів через реалізацію заходів управлінського та організаційного характеру.

Тактичним напрямком моделі стала структуризація гематологічної медичної допомоги за рівнями її надання: первинним, спеціалізованим та високоспеціалізованим.

В структурному плані інноваційним є створення на базі лікарні інтенсивного лікування гематологічного діагностично-консультативного кабінету (один на госпітальний округ) та стаціонарного спеціалізованого гематологічного відділення (0,27 ліжок на 10 тис населення) та формування на базі обласної клінічної лікарні обласного високоспеціалізованого гематологічного центру з визначеними консультативними, діагностичними, лікувальними, організаційними та методичними функціями.

Важливою складовою моделі стало включення до неї первинної ланки надання медичної допомоги лікарі якої являються не тільки лікарями першого контакту населення із системою охорони здоров'я, а основним медичним працівником по забезпеченню динамічного нагляду за хворими із хворобами крові та кровотворних органів.

Фінансування медичної допомоги пацієнтам з хворобами крові та кровотворних органів має відбуватися в рамках укладених договорів між ЗОЗ та НСЗ України.

Особливістю структурної побудови системи стало включення до неї:

1. Існуючих елементів системи охорони здоров'я, причетних до забезпечення надання медичної допомоги пацієнтам з хворобами крові та кровотворних органів.

2. Існуючих складових, але частково змінених за рахунок функціональної їх оптимізації.

3. Якісно нових елементів (діагностично-консультативні кабінети, спеціалізовані гематологічні відділення, система підготовки спеціалістів, управління, контролю якості гематологічної медичної допомоги), інтеграція яких з раніше існуючими та функціонально удосконаленими надали моделі як системі нових якостей із досягненням головної мети дослідження.

Таким чином, структурну основу моделі надання медичної допомоги хворим на хвороби крові та кровотворних органів складають наявні ресурси діючої системи охорони здоров'я. Її впровадження вимагає додаткових фінансових ресурсів на матеріально-технічне забезпечення відповідно до галузевих стандартів, що має бути забезпечено при наданні медичної допомоги і без впровадження запропонованої моделі. Модель забезпечує концентрацію ресурсів, що і визначає її економічну ефективність.

**Висновки**

Впровадження запропонованої оптимізованої моделі медичної допомоги населенню з хворобами крові та кровотворних органів на регіональному рівні дозволить забезпечити

населення, яке страждає на вказані хвороби забезпечити доступною медичною допомогою за етапами і рівнями її надання в залежності від стану здоров'я.

**Конфлікт інтересів**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Відомості про авторів**

**Горох Володимир Васильович** – директор комунального некомерційного підприємства Сумської обласної ради "Сумська обласна клінічна лікарня", адреса: 40022 Сумська обл., м. Суми, вул. Троїцька, 48 (e-mail: sokl\_omo@email.ua).

**References (список літератури)**

1. Lekhan VM, Slabkiy GO, Shevchenko MV. [Health care development strategy: the Ukrainian dimension]. *Ukraine. Nation's Health*. 2010;1(13):5–23.
2. Zakon Ukrainy «Pro vnesennya zmin do deyakykh zakonodavchykh aktiv Ukrainy shchodo udoskonalennya zakonodavstva z pytan' diyal'nosti zakladiv okhorony zdorov'ya» vid 06.04.2017 r. № 2002 [Law of Ukraine «On Amendments to Certain Legislative Acts of Ukraine Concerning the Improvement of Legislation on the Activities of Health Care Institutions» of April 6, 2017 № 2002]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2002-19>
3. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy «Pro utvorennya natsional'noyi sluzhby zdorov'ya Ukrainy» vid 27.12.2017 № 1101 [Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine «On the establishment of the National Health Service of Ukraine» dated 27.12.2017 № 1101]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1101-2017-%D0%BF>
4. Postanova KМУ «Pro zatverdzhennya Poryadku realizatsiyi derzhavnykh harantiy medychnoho obsluhovuvannya naseleennya za prohramoyu medychnykh harantiy dlya pervynnoyi medychnoyi dopomohy na 2018 rik» vid 25.04.2018 r. № 407 [Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine «On approval of the Procedure for implementation of state guarantees of medical care for the population under the program of medical guarantees for primary health care for 2018» dated April 25, 2018 № 407]. Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/458646>
5. Pro zatverdzhennya Poryadku realizatsiyi derzhavnykh harantiy medychnoho obsluhovuvannya naseleennya za prohramoyu medychnykh harantiy u 2020 rotsi. Postanova KМУ vid 27 lystopada 2019 r. № 1124 [About the statement of the Order of realization of the state guarantees of medical service of the population under the program of medical guarantees in 2020. Resolution of the Cabinet of Ministers of November 27, 2019 № 1124]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1124-2019-%D0%BF>

(received 29.04.2020, published online 29.06.2020)

(одержано 29.04.2020, опубліковано 29.06.2020)

Abstract

- <sup>1)</sup> Petriv T. I.;  
<sup>1)</sup> Tsymbalyuk Y. V.;  
<sup>2)</sup> Potapov O. O.;  
<sup>3)</sup> Honcharuk O. O.;  
<sup>4)</sup> Kvasnits'kyu M. V.;  
<sup>1)</sup> Tatarchuk M. M.,

1) SI "Romodanov Institute of Neurosurgery of National Academy of Medical Sciences of Ukraine";

2) Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine;

3) SNI "Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine" of the State Administration;

4) Higher Educational Institution "International Academy of Ecology and Medicine"

STEM CELL TECHNOLOGY IN PERIPHERAL NERVE RESTORATION

Peripheral nerve injuries are significant problem in the medical and socio-economic plan, as they are accompanied by a high incidence of disability by people of working age.

In recent decades, significant progress has been made in the restorative surgery of the peripheral nervous system, in particular through the introduction into clinical practice of microsurgical techniques. However, the problem of restoring the peripheral nerve after its traumatic injury has not been resolved yet.

Review article addresses the current state of developing stem cell technologies for peripheral nerve repair. Basic concepts of peripheral nerve regeneration after traumatic injury, methods of their restoration in experimental and clinic conditions are considered. The prospect of using stem cells of different origins is shown in the experiment by many authors, and the positive effect of stem cells on peripheral nerve regeneration is explained by their ability to secrete many trophic factors and differentiation to a neural phenotype. An essential issue in the tissue engineering approach is the choice of the optimal material to be used as a scaffold for large size peripheral nerve defects grafting.

The article focuses on the main types of stem cells, as well as their combinations with biopolymers, which have shown efficiency in the experiment. Despite the advances in the use of the latest technologies, the search for the necessary components is underway to provide the most favorable conditions for peripheral nerve regeneration in the clinic.

**Keywords.** Peripheral nerve injury, stem cells, biopolymers, tissue engineering, experiment.

Corresponding author: [petrivtaras@gmail.com](mailto:petrivtaras@gmail.com)

Резюме

- <sup>1)</sup> Петрів Т. І.;  
<sup>1)</sup> Цимбалюк Ю. В.;  
<sup>2)</sup> Потапов О. О.;  
<sup>3)</sup> Гончарук О. О.;  
<sup>4)</sup> Квасніцький М. В.;  
<sup>1)</sup> Татарчук М. М.;

КЛІТИННІ ТЕХНОЛОГІЇ У ВІДНОВЛЕННІ ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕРВІВ

Травми периферичних нервів є важливою проблемою медичного і соціально- економічного плану, адже супроводжуються високою частотою інвалідизації, а пацієнтами є, в більшості випадків, люди працездатного віку.

Протягом останніх десятиліть відбувся значний прогрес у відновній хірургії периферичної нервової системи, зокрема завдяки впровадженню в клінічну практику мікрохірургічної техніки. Про-

<sup>1)</sup>ДУ “Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України”;

<sup>2)</sup>Сумський державний університет МОН України;

<sup>3)</sup>ДНУ “Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини” Державного управління справами;

<sup>4)</sup>ПВНЗ “Міжнародна академія екології та медицини”

те, проблема відновлення периферичного нерва після його травматичного ушкодження ще не вирішена.

Дана оглядова стаття присвячена сучасному стану питання з розробки клітинних технологій для відновлення периферичних нервів. Розглянуті базові поняття регенерації периферичних нервів після травматичного ушкодження, способи їх пластики в умовах експерименту та у клініці. Перспектива використання стовбурових клітин різного походження показана у експерименті багатьма авторами, а позитивний вплив стовбурових клітин на регенерацію периферичного нерва пояснюється їх здатністю до секреції низки трофічних факторів та диференціювання в нейральний фенотип. Важливим питанням тканинно-інженерного підходу є вибір оптимального матеріалу, який буде використовуватися в якості матрикса для пластики дефектів периферичних нервів великого розміру.

У статті зроблено акцент на основних видах стовбурових клітин, а також на їх комбінаціях з біополімерами, які показали ефективність у експерименті. Попри успіхи у використанні новітніх технологій, триває пошук необхідних складових, які б забезпечували максимально сприятливі умови для регенерації периферичного нерва у клініці.

**Ключові слова.** Травма периферичних нервів, стовбурові клітини, біополімери, тканинна інженерія, експеримент.

**Автор, відповідальний за листування:** [petrivtaras@gmail.com](mailto:petrivtaras@gmail.com)

## Вступ

Травми периферичних нервів є важливою проблемою, як у медичному так і в соціально економічному плані, адже супроводжуються високою частотою інвалідизації, а пацієнтами є, в більшості випадків, люди працездатного віку. У розвинутих країнах частота травм периферичних нервів складає від 13 до 23 випадків на 100000 населення щороку [1]. Основними причинами ушкодження периферичних нервів є транспортний та побутовий травматизм, а також вогнепальні поранення. При політравмі ушкодження периферичних нервів поєднується з переломами кісток та вивихами у 50–79 % потерпілих, ушкодженням судин - у 23 %, пошкодженням м'язів та сухожиль - у 20–22 %. Ушкодження периферичних нервів виявляють у 77 % спостережень при травмі верхньої кінцівки, у 23 % нижньої, а під час військових дій цей показник складає 12 % [2]. У структурі травм опорно-рухового апарату, ушкодження периферичних нервів становить від 1,5 до 6 % [3, 4].

Протягом останніх десятиліть відбувся значний прогрес у відновній хірургії периферичної нервової системи, зокрема завдяки впровадженню в клінічну практику мікрохірургічної техніки. Найбільш проблемною є ситуація, коли пот-

рібно відновлювати периферичний нерв при його великому дефекті (> 3см). У таких випадках проводиться операція аутонейропластики. Проте, на сьогоднішній день аутонейропластика не може вважатися “золотим стандартом” через недоліки притаманні їй. Це необхідність додаткової операції для забору нерва-донора і наступний дефіцит у ділянці його іннервації, ліміт довжини трансплантата [5]. Крім цього використання чутливих нервів у якості ауто трансплантата для пластики дефектів рухових нервів спричиняє морфологічну невідповідність природного мікрооточення, діаметру аксонів, що затримує проліферацію шванівських клітин та їх здатність мієлінізувати нервові волокна [6].

Найбільш перспективним підходом у вирішенні цієї проблеми є тканинна інженерія периферичних нервів, що передбачає використання біополімерів та стовбурових клітин для пластики дефектів нерва великого розміру [7].

## Сучасні уявлення про процеси регенерації периферичних нервів

Якщо травмуючий фактор спричиняє повне порушення цілісності ПН, це закономірно викликає процес, який відомий під назвою валлерівська дегенерація. Це явище описане у 1850р. фізіологом Augustus Waller і було назване на його честь [8]. Стадійний розвиток морфологіч-

них змін ПН після такої травми залежить від типу нервового волокна та дистанції від місця пошкодження [9].

Згідно досліджень J.V.Griffin та співавторів у експерименті латентний час перед початком валлерівської дегенерації для тонких мієлінізованих волокон складав 25 годин, а для товстих 45 годин. Швидкість прогресування процесу в дистальному напрямку складав для тонких мієлінізованих волокон 250 мм в день, а для товстих 46 мм в день [10].

Відразу після пошкодження аксонів відбувається розпад мієлінової оболонки, і окремі фрагменти її набувають форми овоїдів [8, 11]. Спершу такі фрагменти з'являються у перехопленнях Ранв'є, а надалі захоплюють всю мієлінову оболонку. Частина нейронів піддається апоптозу у відповідь на пошкодження їхніх аксонів на периферії і кількість регенеруючих аксонів стає меншою. Тіла нейронів набрякають, що пов'язано із підвищеними метаболічними потребами внаслідок активації репаративних процесів [9]. Подальший розпад мієлінової оболонки відбувається за участю шванівських клітин, які можуть змінювати свій фенотип відповідно до потреб мікрооточення: мієлінізувати нервові волокна чи викликати хемотаксис макрофагів у вогнище пошкодження та стимулювати фагоцитоз, що має у таких випадках санаційні властивості. Під час фагоцитозу залишків мієлінової оболонки макрофаги виділяють значну кількість цитокінів та нейроактивних факторів для того, щоб підготувати субстрат для запуску репарації аксонів [8, 9].

Поряд із санаційними процесами запускаються регенеративні процеси, які включають проліферацію шванівських клітин. Перші їх мітози можна виявити вже через 2–4 дні після травми, і залежно від типу нервових волокон їх кількість може збільшуватися у 8 разів. Цей процес досягає максимуму через 20–30 днів. Шванівські клітини утворюють поздовжньо орієнтовані колонії клітин які називаються “стрічки Бюнгнера” [9, 11, 12]. Змінюється також стан і сполучнотканинних оболонок нерва. Ендоневрій спочатку набрякає, а після перериву аксона і розпаду мієлінової оболонки знову зморщується. За відсутності можливості направленої росту аксонів збільшується вміст колагену в регенеруючому нерві, прогресує атрофія шванівських клітин та “стрічок Бюнгнера”. Одночасно із процесами дегенерації, які мають дистальну спрямованість стосовно місця травми, відбува-

ється і ретроградна дегенерація, у напрямку до тіла нейрона [8, 9, 12].

Після процесу ретроградної дегенерації, регенерація нервових волокон починається із аксонів проксимального відрізка, де протягом кількох днів утворюється потовщення, яке називається “колбою росту” із якого виростає кілька колатеральних відростків аксона. Ключовим є питання досягнення “стрічками Бюнгнера” дистального відрізка, які є направляючими для росту аксонів. Чим ближче до тіла нейрона відбулася травма, тим швидкість регенерації аксонів вища, і вона значно сповільнюється при збільшенні дистанції від місця пошкодження до тіла нейрона [13, 14].

Надзвичайно важливим чинником є те, що навіть після ретроградної дегенерації аксонів велика частина нейронів не дегенерують, і більшість із них залишаються збереженими. Вагому роль у цьому процесі відіграють численні нейротрофічні фактори, що поділяються на 3 групи: нейротрофіні (NGF, BDNF, NT3, NT4), нейротрофічні фактори, що продукуються гліальними клітинами (GDNF) та нейротрофічні цитокіни або нейрокіні (CNTF) [15]. Серед них фактор росту нерва (NGF) є найбільш вивченим і сприяє проліферації та диференціації нейронів [16].

Нейротрофічний фактор, який продукується мозком (BDNF) відіграє важливу роль у індукції відповіді тіла нейрона на пошкодження його аксона і впливає на процеси збільшення діаметру нервових волокон. При додаванні BDNF до культури стовбурових клітин, вони починають диференціюватися по нейральній лінії [17]. Тромбоцитарний фактор росту (PDGF) при синергічній дії з нейротрофінами (NT-3, NT-4/5) сприяє виживанню та диференціюванню шванівських клітин [18], інсуліноподібний фактор росту (IGF-1) сприяє регенерації моторних та сенсорних нейронів, стимулює спраутинг аксонів при високій його концентрації у денервованому м'язі [19]. Крім того, доведена важлива роль у виживанні та диференціюванні нейронів циліарного нейротрофічного фактора (CNTF), який належить до нейротрофічних цитокінів або нейрокінів [20, 21].

Фактор росту, що продукується гліальними клітинами (GDNF) сприяє відновленню переважно моторних нейронів. Підвищення його концентрації спостерігали в експериментальних тварин з моторними невропатіями. Також, на моделі перетину СН у щура та пластики його трубчатим протезом із додаванням ламініну та

GDNF, виявлено позитивний ефект на ріст аксонів та ступінь їх мієлінізації через 6 тижнів від початку експерименту [22].

Для повноцінної регенерації нерва, необхідне адекватне кровопостачання, що забезпечується паралельною васкуляризацією регенеруючого нерва. Фактор росту ендотелію судин (VEGF) стимулює проростання капілярів, завдяки чому прискорюється регенерація аксонів та міграція шванівських клітин. В умовах гіпоксії VEGF діє як нейропротективний агент [23, 24].

#### **Принципи хірургічної тактики при ушкодженнях периферичних нервів**

Сьогодні для відновлення цілісності та провідності ПН при їх травматичному ушкодженні використовуються різноманітні методики: шов нерва кінець-у-кінець, аутонейропластика (АНП), невротизація, шов нерва кінець-у-бік, використовуються спеціально оброблені ало-трансплантати та штучні матрикси [25].

Шов ушкодженого нерва кінець-у-кінець є методом вибору при відсутності дефекту ПН великого розміру. Для оптимального протікання процесів регенерації в ушкоджену нерві, його проксимальний та дистальний кінці повинні бути зближені без натягу і зшиті за допомогою мікрохірургічної техніки без їх додаткової травматизації.

За S. J. Belkas та співавт., цей метод оперативного втручання може принести позитивний результат, коли діастаз між кінцями нерва, що зшиваються, є не більшим ніж 5 мм. Якщо ж діастаз більший ніж 5 мм, а кінці нерва все-таки можна співставити, то натяг нерва, який виникає при цьому, буде суттєво погіршувати процеси регенерації [26].

АНП застосовується при дефекті нерва великого розміру. Розмір дефекту вважають великим, коли шов кінець-у-кінець та спонтанна регенерація нерва є неможливою. На думку більшості авторів, це розмір дефекту нерва 3 см і більше) [27, 28, 29].

Операцією вибору у пацієнтів з великими дефектами нервів протягом близько п'ятдесяти останніх років залишається "золотий стандарт" – аутонейропластика [30, 31]. Вперше АНП в експерименті на собаках виконали J. Philireaux та A. Vulpian у 1870 році. У клініці першу операцію АНП виконав E. Albert у 1876 році, проте вона виявилась невдалою. Спочатку нейрохірурги використовували цілі нервові стовбури, що погано реваскуляризувалися і приживалися. У 1947 році S. Seddon використав для АНП кілька

"вставок" із нерва, меншого діаметру, що прижилися краще. H. Millesi першим почав застосовувати принципи мікрохірургії при АНП і показав, що при використанні такої методики, можна отримати кращий результат, ніж при епіневральному шві "кінець-у-кінець" під натягом [32].

Проте АНП має ряд недоліків. Для отримання ауто-трансплантата використовують чутливі нерви та найпоширенішим в якості донора є п. suralis. Використання чутливих нервів у якості ауто-трансплантата для пластики дефектів рухових нервів спричиняє морфологічну невідповідність природного мікрооточення, діаметру аксонів, що затримує проліферацію шванівських клітин та їх здатність мієлінізувати нервові волокна [29, 30, 33]. Крім цього небажаними є додаткова операція (для забору трансплантата), функціональний дефіцит в автономній зоні нерва донора, утворення двох зон нейрорафії, виникнення невром та рубців, що утруднює проростання аксонів [34].

#### **Використання синтетичних матриксів для відновлення ушкоджених периферичних нервів**

Алотрансплантація – це методика, що передбачає використання в якості трансплантата нерв, забраний від іншої особи в межах одного виду, і ксенотрансплантація – пластика дефекту нервом, забраним від особи іншого виду. Ці методики не знайшли широкого застосування у клініці. Алотрансплантація та ксенотрансплантація вимагають застосування тривалої імуносупресивної терапії, є високий ризик контамінації та вторинного інфікування [35, 36]. Наступним кроком була розробка ацелюлярного трансплантата нерва, який отримували шляхом поєднання ферментативних, фізичних та хімічних методів для того, щоб виключити його імуногенність та зберегти екстрацелюлярний компонент, створюючи фактично природний матрикс для направленого росту аксонів. Недоліками такого підходу є пошкодження білків, нуклеїнових кислот, лізис клітин трансплантата під впливом хімічних реагентів та фізичних методів впливу, що є вкрай небажаним. До того ж ферменти та хімічні реагенти повинні бути повністю еліміновані із трансплантата, щоб при його використанні не спричинити пошкодження навколишніх тканин донора, що теж практично неможливо. Не зважаючи на це, у кількох дослідженнях була показана можливість пластики дефекту ПН завдовжки 1–2 см ацелюлярним трансплантатом у щурів [34, 37]. Також було показано, що аксо-

ни не завжди проростають з проксимального кінця нерва у дистальний без додаткового застоювання факторів, що сприяють цьому, як, наприклад, хондроїтиназа [38]. Результати дослідження, метою якого було порівняння результатів пластики дефекту нерва ацелюлярним алотрансплантатом і матриксом на основі колагену в експерименті, показали, що різниця у регенерації нерва через 12 тижнів практично відсутня [23]. Оброблений хімічними детергентами та хондроїтиназою ацелюлярний алотрансплантат використовувався для пластики дефекту лицевого нерва [39] та дефекту чутливих нервів руки довжиною 3 см у клініці [40].

У кінці XIX ст. з'явилася ще одна методика оперативних втручань при дефектах ПН великого розміру. Це тубаж, суть якого полягає у тому, що кінці ушкодженого нерва з'єднуються порожнистою трубкою, матриксом, із природних чи штучно синтезованих матеріалів, і аксони із проксимального кінця ростуть у напрямку дистального кінця [41].

Т. Gluck у 1880 році запропонував з'єднати кінці ушкодженого нерва декальцинованою кіс-

ткою. О. Bungner у 1891 році використовував для тубажу сегмент артерії. Т. Chiu наприкінці 80-х років провів серію експериментів, у яких показав ефективність пластики нерва аутовеною [32].

Багато біоматеріалів випробовувалося у експериментах [42], найбільш обнадійливі результати були досягнуті за допомогою полігліколевої кислоти (ПГК). Була показана здатність полігліколевих трубок покращувати регенерацію ПН при його критичних дефектах, як у експерименті [43], так і у клініці [44].

С. Kragup зі співавторами опублікували результати успішної пластики дефекту середнього нерва завбільшки 5 см у приматів за допомогою колагенової трубки [45]. Трохи раніше F. J. Rodriguez зі співавторами зробили висновок, що комбінована пластика з використанням шваннівських клітин, матригелю і полілактаткапролактонових трубок є достойною альтернативою традиційній АНП [46]. Розроблено кілька синтетичних порожнистих матриксів для тубажу нервів (табл. 1). Вони є альтернативою АНП у клініці, але їх застосування обмежується дефектами розміром 3 см [44].

**Таблиця 1 – Види матриксів для регенерації ПН [26]**

Біоматеріал	Діаметр (d), довжина (L)	Час біодеградації
Ацелюлярний алотрансплантат трупного нерва	d = 1–5 мм L = 1,5–7 см	невідомо
Полівініл алкоголь	d = 2–10 мм L = 6,35 см	не біодеградує
Полігліколева кислота	d = 2,3–8 мм L = 2–4 см	6–12 місяців
Колаген I типу	d = 1,5–7 мм L = 2–3 см	36–48 місяців
Колаген I типу	d = 2–6 мм L = 2,5 см	4–8 місяців
Колаген I типу	d = 2–6 мм L = 2,5 см	4–8 місяців
Підслизова оболонка тонкого кишківника свиней	d = 1,5–7 мм L = 4 см	невідомо
Полі (лактид-капролактон)	d = 1,5–10 мм L = 3 см	16 місяців
Колаген I типу	d = 3–10 мм L = 2–4 см	36–48 місяців
Колаген I типу	d = 4–12 мм L = 2,5–5 см	4–8 місяців
Полівініл алкоголь	d = 2–10 мм L = 6,35 см	не біодеградує

Синтетичні порожнисті матрикси сприяють зменшенню інфільтрації зони шва міофібробластами та утворенню рубців і невром, гальмують колатеральний спраутинг, створюють сприятли-

ві мікрооточення шляхом сприяння накопиченню нейротрофічних факторів.

Однак, бажаного відновлення ПН у клініці неможливо досягти через відсутність у синтети-

чних трубках шванівських клітин, які є регуляторами направленою росту аксонів.

#### **Принципи тканинної інженерії для відновлення периферичних нервів**

Тканинна інженерія є одним із напрямків розв'язання проблеми пошкодження нервової системи, як центральної, так і периферичної. Триває розробка конструкцій, що будуть захищати кінці нерва від залучення у рубець, топічно доставляти специфічні трофічні фактори, сприяти направленому росту аксонів, завдяки включенню в їх склад прорегенеративних медіаторів: медикаментів та стовбурових клітин [50].

Сучасний розвиток тканинної інженерії передбачає застосування синтетичних трубчатих протезів, якими можна з'єднати кінці ушкодженого нерва і забезпечити проростання аксонів, але інертне мікрооточення в таких ситуаціях дозволяє проводити нейропластику при невеликих дефектах (до 3 см у людей) [9, 12, 47, 48].

Наступним кроком є комбінація матриксів із природних чи синтетичних матеріалів з потрібними фізико-хімічними властивостями та пептидів екстрацелюлярного матриксу, факторів росту, стовбурових клітин [9, 12, 50].

#### **Джерела і види стовбурових клітин для відновлення периферичних нервів**

Надзвичайно перспективним є застосування стовбурових клітин, що є джерелом нейротрофічних факторів та молекул екстрацелюлярного матриксу для регенеруючих аксонів, і в перспективі можуть прискорювати їх відновлення, а також попереджувати ретроградну дегенерацію та дегенерацію відповідних нейронів спинного мозку у відповідь на пошкодження на периферії [9, 51–53].

Критерії “ідеальних” стовбурових клітин включають швидкий та малоінвазивний спосіб їх отримання, швидке нарощування у культурі *in vitro*, здатність до виживання, проліферації та інтеграції в тканини центральної та периферичної нервової систем реципієнта, здатність до стабільної трансфекції віральними векторами та експресії відповідних екзогенних генів [9, 54, 55].

При використанні стовбурових клітин для відновлення ушкоджених ПН, акцент робиться на збільшенні кількості та активності шванівських клітин, які є ключовою клітинною ланкою в регенерації ПН. Але важкість та трудомісткість виділення аутологічних шванівських клітин, що передбачає біопсію нерва, довгий період очищення та нарощування культури, змушує шукати альтернативні джерела стовбурових клітин.

Тривала денервація приводить до апоптозу нейронів та атрофії цільових м'язів, тому використання аутологічних шванівських клітин зараз у практичному плані є не вигідним [56].

Одним із ключових факторів у використанні стовбурових клітин будь-якого походження для покращення регенерації ПН є концепція “мінімальних маніпуляцій”. За визначенням E.J. Culme-Seymour та C. Mason [57] “маніпуляції з клітинами не повинні ушкоджувати їхні біологічні властивості”. Нарощування клітин у культурі, для того, щоб збільшити їх кількість перед імплантацією, вимагає додавання різноманітних хімічних реагентів та факторів росту, що можуть змінити лінію диференціювання стовбурових клітин [58].

До сьогодні не існує єдиної думки яка ж кількість стовбурових клітин повинна бути імплантована для того, щоб отримати позитивний ефект від їх застосування. Одні дослідники використовують  $4 \times 10^3$  клітин для трансплантації на одну тварину [59], інші –  $2 \times 10^7$  [60]. Цікаво, що при використанні шванівських стовбурових клітин у кількості  $80 \times 10^6$  на одну тварину були отримані гірші результати відновлення нерва ніж при використанні  $20 \times 10^6$  клітин [9]. Тому, у даному дослідженні використовувалася кількість клітин  $1 \times 10^6$ , для того щоб визначити ефект від їх застосування і при цьому забезпечити достатню кількість місця та ресурсів для контакту з природним мікрооточенням ушкодженого нерва.

Інтенсивний поділ клітин може пошкодити їх генотип, і збільшити кількість мутацій, тому, краще використовувати клітинні культури з меншою кількістю пасажів [61, 62].

Сьогодні, всі зусилля науковців спрямовані на пошук джерела стовбурових клітин дорослого організму, які були б не менш ефективними у плані тканинної інженерії, але спосіб їх отримання був малоінвазивним, неболючим та виключав використання загальної анестезії. Стовбурові клітини дорослого організму присутні практично у всіх тканинах. Вони можуть бути отримані зі строми кісткового мозку, жирової тканини, пульпи зуба, м'яза, пуповинної крові, Вартонових драглів, піднебіння, волосяного фолікула, як у експериментальних тварин так і у людей [9, 64–66].

Стовбурові клітини можна імплантувати у недиференційованому стані або після процесу предиференціювання у стовбурові клітини з фенотипом, подібним до шванівських. Останні

мають здатність інтегруватися у стрічки Бюнгнера і стимулювати направлений ріст аксонів. Потенційні переваги такого предиференційованого полягає у кращій здатності таких клітин до виживання у новому середовищі після імплантації, посиленні секреції нейротрофічних факторів та мієлінізації аксонів [67, 68].

Проте, позитивний вплив недиференційованих стовбурових клітин також виявлений у дослідженнях [9, 69–73]. Прихильники такого виду клітин вважають, що пре диференціювання *in vitro* затримує імплантацію, що у свою чергу відтерміновує процеси регенерації тканин, що вкрай небажано у клінічному застосуванні [74, 75].

Одним з ефектів впливу на відновлення ПН є стимуляція стовбуровими клітинами нейротрофічних та ангіогенних факторів, а також молекул екстрацелюлярного матриксу. Ці ефекти можуть реалізуватися за допомогою паракринних механізмів та стимуляції ендогенних шванівських клітин до посилення власної активності. Такі молекули екстрацелюлярного матриксу як колаген I типу, колаген IV типу, фібронектин та ламінін сприяють регенерації нерва [9, 59, 68].

У багатьох роботах описано секрецію фактору росту нерва, нейротрофічного фактору, що продукується мозком, нейротрофічного фактору, що продукується гліальними клітинами, циліарного нейротрофічного фактору та нейротрофіну-3, як ендогенними шванівськими клітинами, так і стовбуровими клітинами дорослого організму різного походження [77, 78].

Імуномодуючий та помірний імуносупресивний ефект стовбурових клітин дорослого організму різного походження забезпечується ймовірно секрецією гранулоцитарного та макрофагального колоніестимулюючих факторів, інтерлейкінів 6, 7, 8 та 11 типів та фактора некрозу пухлин. Пригнічення імунної відповіді реципієнта допомагає попередити запалення та фіброз після операцій на ПН, а також, дозволяє використовувати алогенну трансплантацію, що є одним із найважливіших моментів у трансплантології та регенеративній медицині [54, 77].

Перші спроби трансплантації закладок ембріональної нервової тканини в ушкоджений нерв були зроблені ще у 80-90-х роках ХХ століття. Первиною метою цих експериментів було намагання довести принципову можливість такого виду трансплантації та дослідження подальшого диференціювання клітин ембріональної нервової тканини і їх вплив на регенерацію ушкодженого нерва [79]. Гарні результати були

отримані при алогенній трансплантації ембріональної нервової тканини в експерименті, що підтверджено даними електрофізіологічного та морфологічного досліджень [80, 81].

У 1998 р. бурхливий розвиток технологій дозволив виділяти ембріональні стовбурові клітини (ЕСК) із бластоцисти. Вперше ці клітини із людської бластоцисти були виділені групою вчених під керівництвом J. A. Thomson [82]. ЕСК здатні формувати тканини трьох зародкових листків, мають значно вищий потенціал проліферації у порівнянні із мезенхімальними стовбуровими клітинами (МСК) [83]. Проте диференціація цих клітин у нейральні лінії проблемна, а спеціальні протоколи розроблені тільки для обмеженої кількості цих типів клітин [84]. Додаткові проблеми пов'язані з їхньою імуногенністю, туморогенністю та морально-етичними проблемами, адже забір ЕСК передбачає руйнування ембріона на стадії бластоцисти [82, 84]. Кількість робіт, що стосуються трансплантації ЕСК при ушкодженні ПН невелика, що обумовлено вищевказаними проблемами, а також труднощами подальшого клінічного використання.

Нейральні стовбурові клітини мають здатність диференціюватися у нейрони та клітини глії і знаходяться у субвентрикулярній зоні неокортексу і зубчатій звивині гіпокампа. Однак, їх активна проліферація відбувається під час ембріогенезу, а у дорослому організмі – тільки після ушкодження центральної нервової системи. W. Heine зі співавт. показали, що застосування нейрогенних стовбурових клітин справляє позитивний ефект не тільки при гострій травмі нерва, а і при хронічній денервації, що підтверджувалося електрофізіологічними та морфологічними методами [9, 85]. Застосування їх обмежується тому, що використання нейральних стовбурових клітин при різних видах травми ПН супроводжується високим ступенем утворення нейробластом [86], тому увагу дослідників привернули більш диференційовані клітини, а саме клітини нюхової цибулини [87]. Виявлено, що вони здатні продукувати речовини, які стимулюють регенерацію ПН: FGF, NGF, BDNF, GDNF, білки екстрацелюлярного матриксу [88, 89]. Трансплантація цих клітин в ушкоджений ПН справляла позитивний вплив, що було підтверджено результатами електрофізіологічних та морфологічних досліджень. Коли ж проводили трансплантацію клітин нюхової цибулини сумісно зі шванівськими клітинами, результати ви-

явилися ще кращими ніж при трансплантації цих двох видів клітин поодиноці. Такий ефект, очевидно, пов'язаний зі стимулюючим впливом клітин нюхової цибулини на шванівські клітини [90]. До того ж методом із GFP-позитивними клітинами була доведена здатність клітини нюхової цибулини мієлінізувати регенеруючі аксоли ПН [89].

Однак, для подальшого використання клітин нюхової цибулини в якості кандидата для клітинної терапії ушкоджень ПН потрібно більш детально вивчити їх гістобіологічні властивості, механізми дії та способи їх ідентифікації [89, 90].

МСК вперше були виявлені А. J. Fridenstein в стромі кісткового мозку у 1963 році [9]. Пізніше МСК були знайдені у багатьох тканинах організму: жировій, пульпи зуба, пуповинній крові, вартонових драгльях пуповини [91–95]. Мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку (МСК-КМ) позбавлені таких недоліків, як туморогенність і морально-етичні проблеми, можуть бути отримані за допомогою пункції кісткового мозку, а в спеціальних умовах культивування можуть диференціюватися у нейрони, астроцити та шванівські клітини [96, 97]. Багато дослідників показали, що використання МСК-КМ сумісно з матриксами для тубажу нерва чи ацелюлярними нервами дає кращі результати ніж використання самих порожнистих матриксів без МСК-КМ [74, 98–100], інші, що позитивний ефект від застосування МСК-КМ гірший ніж при використанні культивованих шванівських клітин [101], але більшість погоджуються з думкою, що ефект приблизно однаковий [102, 103].

Іншою проблемою є висока інвазивність і болючість процедури забору кісткового мозку, тому для успішного впровадження у клініку потрібні стовбурові клітини, забір яких менш інвазивний, зокрема це жирова тканина, волосяний фолікул, тканини плоду. Крім цього МСК-КМ володіють меншим коефіцієнтом диференціації та проліферації ніж ЕСК, нейральні стовбурові клітини чи культивовані шванівські клітини [9].

Жирова тканина людини є багатим джерелом мультипотентних стовбурових клітин. Крім адипоцитів та преадипоцитів вона містить гетерогенну групу клітин, що складається із фібробластів, мікрovasкулярних ендотеліальних клітин, стовбурових клітин. Завдяки адгезивним властивостям стовбурових клітин, можна виділити мезенхімальні стовбурові клітини жирової тканини (МСКЖТ) [104–106].

Основними перевагами застосування МСКЖТ, є можливість отримання жирової тканини у достатньому об'ємі від будь-якого пацієнта, а також відносно прості умови її культивування. Загальна кількість стовбурових клітин у ліпоаспіраті складає в середньому 2 % (із 300 мл жиру можна виділити від 10 до  $20 \times 10^6$  клітин), а здатність викликати імунну реакцію шляхом експресії молекул головного комплексу гістосумісності є тільки у 1 % цих клітин. Для порівняння: строма кісткового мозку містить від 0,001 до 0,1 % стовбурових клітин, які володіють нижчим коефіцієнтом проліферації при аналогічній здатності до диференціації. Все вищесказане робить МСКЖТ надзвичайно перспективними для стимуляції регенерації тканин, зокрема периферійної нервової системи при аlogenній трансплантації [107, 108].

МСКЖТ продукують різноманітні трофічні та ростові фактори незалежно від віку донора та локалізації анатомічної ділянки забору. Завдяки цьому, навіть, поживне середовище у якому вони культивувалися, також стимулює ріст аксонів і попереджує загибель нейронів [109].

У кількох роботах було показано, що за здатністю МСКЖТ стимулювати регенерацію ПН, вони не поступаються аутологічним шванівським клітинам [110–112]. Ще у кількох дослідженнях автори не виявили різниці у відновленні ПН при використанні матриксів із МСКЖТ та АНП [113–115].

Навколоплодові тканини є джерелом популяції більш онтогенетично ранніх МСК. Їх можна виділити з амніотичної рідини, безпосередньо із амніона, пуповинної крові та вартонових драглів пуповини. Таким МСК притаманна менша частота мутацій, так як вони починають своє існування із закладки ембріона і продовжують існувати, в більшості випадків, не довше 42 тижнів (протягом виношування вагітності). Після пологів їх можна виділити із навколоплодових тканин і у відповідних умовах культивування вони також проявляють нейральний фенотип [9, 116].

Стовбурові клітини амніотичної рідини можуть проявляти фенотип як МСК, так і нейральних стовбурових клітин і при їхній трансплантації на моделі дефекту СН у щура, мають здатність стимулювати його регенерацію [117]. Стовбурові клітини пуповини також мають здатність прискорювати відновлення ПН на моделях його розчавлення чи перерізання [118].

Проте, стовбурові клітини такого походження викликають імунну реакцію організму при алогенній трансплантації, що не характерно для стовбурових клітин дорослого організму (МСКЖТ, МСК-КМ) а ауотрансплантація не завжди можлива, так як стовбурові клітини навколоплідних оболонок потрібно заготовляти після народження плода і зберігати впродовж усього життя людини. Можливо у майбутньому проблема буде вирішена шляхом збільшення кількості спеціальних банків, де зберігатимуться такі клітини [9].

У 2002 році М. Tamaki зі співавторами повідомили, що мультипотентні стовбурові клітини присутні у скелетних м'язах [120]. Пізніше було виявлено, що вони здатні диференціюватися у клітини мезодермальної (скелетні м'язи та ендотелій) та ектодермальної лінії *in vivo* [121]. Однією із переваг цих клітин є їхня здатність проліферувати та виживати в умовах гіпоксії та оксидантного стресу [122].

У експерименті виявлена здатність стовбурових клітин скелетних м'язів набувати фенотипу шванівських клітин та мієлінізувати регенеруючі аксони, а також стимулюють ріст ендотеліальних клітин, перичитів та фібробластів. Ці властивості були виявлені у експерименті на моделі аксонотмезису (розчавлення нерва) та невротмезису (дефект нерва з пластикою ацелюлярним трансплантатом) [123].

У 2006 році описано відкриття ще одного типу стовбурових клітин: індукованих плюрипотентних стовбурових клітин, що вперше виділені у мишей. Це соматичні клітини дорослого організму, індуковані у плюрипотентні, шляхом ектопічної ко-експресії факторів транскрипції [124]. Існує спеціальний протокол для індукції плюрипотентних стовбурових клітин нейральній лінії [125], і кілька досліджень показали позитивний ефект від застосування їх для відновлення як центральної, так і периферичної нервової систем [126–128]. Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини подібні до ЕСК, проте не мають недоліків: морально-етичних проблем у застосуванні та необхідності імуносупресії при їх трансплантації. Однак, епігенетична інформація, яка залишилася від соматичних клітин попередників, у вигляді хромосомних аберацій як наслідок генетичного ре-програмування, може зробити ці клітини ще більш туморогенними ніж ЕСК [129].

Наявність серед клітин НГ стовбурових клітин було встановлено відносно недавно [130].

НГ – це транзиторна ембріональна структура, яка утворюється під час змикання нервових валіків у нервову трубку (нейруляції). Надалі клітини НГ мігрують в товщу тканини сомітів і дають початок клітинним елементам периферичної нервової системи та структурам не нейронального типу [131].

Власне термін “стовбурові клітини нервового гребеня” вперше використали D. Stemple та D. Anderson, після того, як виділили культуру клітин НГ, шляхом флуоресцеїн активованого сортирування тканин ембріона щура, використовуючи антитіла проти низькоафінного рецептора росту нерва p75 [132]. Наступне культивування цих клітин показало, що більшість із них стали нейронами та невелика кількість незрілими шванівськими клітинами. У популяції клітин наступного клону виявлялися клітини нейрального типу і неспецифічні не нейральні клітини зі здатністю давати генерацію мультипотентних субклонів. Згодом у такий самий спосіб авторам вдалося виділити стовбурові клітини нервового гребеня (СКНГ), що представляли постміграторну популяцію, із фетального СН щура. Клітини постміграторної культури СКНГ *in vitro* диференціювалися у нейрони, шванівські клітини, міофібробласти. При трансплантації цієї культури без періоду культивування безпосередньо в курячі ембріони спостерігався ріст нейрональних та гліальних структур у різних відділах периферичної нервової системи [133].

СКНГ ростральної частини НГ дають початок більшості кістково-хрящових структур обличчя, нервовим гангліям та гладким міоцитам судин голови, вагусної та сакральної частин – нейронам стінки кишечника, трункусної – структурам периферичної нервової системи, пігментним клітинам шкіри, ендокринним клітинам наднирників [134, 135].

Із СКНГ утворюються не тільки клітини гліального та нейрального типу, а й фібробласти ендоневрію, тобто утворення всіх елементів ПН залежить від мультилінійної диференціації одного типу клітин – похідних НГ [135].

Волосяний фолікул складається із концентрично розташованих циліндрів, що містять клітини, які продукують високоспеціалізовані протеїни, зокрема кератин, основний компонент волосся і перебуває у постійному динамічному стані: фаза росту (анаген), перехідна фаза (катаген), фаза спокою (телоген) [136]. Такий активний життєвий цикл передбачає наявність стовбурових клітин [137].

Валик бруньки волосяного фолікула є нішею для епідермальних та меланоцитарних стовбурових клітин. Також у волосяному фолікулі є популяція клітин, які є похідними НГ, що мають надзвичайно широкий потенціал до диференціювання та експресують нестин, маркер стовбурових клітин нейрального типу [130, 135, 136].

Група вчених під керівництвом M.Sieber-Blum відкрили їх у 2004 році й довели походження цих клітин із НГ [130].

На сьогодні доведено, що СКНГ, виділені із волосяного фолікула, можуть диференціюватися у нейрони, гліальні клітини, кератиноцити, гладком'язові клітини, меланоцити *in vitro* [139–141]. Нестин-позитивні, кератин 15-негативні клітини, можуть диференціюватися у нейрони при їх підшкірній імплантації білими мишам [140, 142]. Фенотип та особливості культивування СКНГ доводять, що вони мають високий проліферативний потенціал, здатні до мультилінійного диференціювання, експресують антигени, характерні для мультипотентних стовбурових клітин (CD44, CD73, CD90 і Sca-1) та CD117 (маркер мігруючих клітин НГ). В культурі *in vitro* СКНГ демонструють здатність до клонального росту та самооновлення [137, 138]. Виділені із волосяних фолікулів гризунів та людини СКНГ, залежно від умов культивування перетворювалися у нейрони та S100-імунопозитивні гліоцити, що експресували  $\beta$ -3-тубулін та кислий гліальний протеїн фібрил

### Висновки

Таким чином, щоб розробити ефективну методику відновлення ПН при їх дефектах великого розміру, необхідно використовувати регенеративні клітинні технології, які передбачають розробку біологічних субститутів, що підтриму-

### Перспективи подальших досліджень

Перспективним є розробка комплексного підходу з використанням новітніх полімерів біологічного та небіологічного походження, електроспінінгу, магнітоспінінгу, нанотехнологій з

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Відомості про авторів

**Петрів Тарас Ігорович**, канд. мед. наук, лікар-нейрохірург відділення відновлювальної нейрохірургії з рентгеноопераційною, ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України", вул. П. Майбороди 32, Київ, Україна, 04050.

(GFAP) [137, 143]. Пізніше було встановлено, що використання цих стовбурових клітин може стимулювати регенерацію ушкодженого ПН щура [137]. Введення СКНГ, отриманих із волосяного фолікула щурів, у аутонейротрансплантат також стимулювало відновлення ПН при його значному дефекті [144, 145].

У кількох дослідженнях вивчався вплив недиференційованих СКНГ на регенерацію СН та великогомілкового нерва на моделі краш-ушкодження. Результати показали здатність СКНГ диференціюватися у GFAP-позитивні клітини, що були подібні до шванівських, і мієлінізувати аксони. У таких експериментальних групах результати функціонального відновлення були значно вищими [145, 146].

Вивчався також вплив на регенерацію нерва диференційованих СКНГ імплантованих у ацелюлярний ксенотрансплантат. Підтверджена здатність клітин тривалий час підтримувати диференційований стан кількість регенеруючих аксонів та ступінь мієлінізації у таких ксенотрансплантатах була значно вищою, ніж у трансплантатах без СКНГ [147].

Попри те, що СКНГ подібні до ЕСК, вони не є туморогенними та не втрачають потенціалу до диференціювання після заморожування та розморожування, що вкрай важливо з точки зору їх застосування у клініці та надає перевагу над індукованими плюрипотентними стовбуровими клітинами та ЕСК [141, 147].

ватимуть, відновлюватимуть чи покращуватимуть функцію певного виду тканини чи цілого органу. Використання комплексного підходу, а не тільки вдосконалення якогось окремого напрямку.

інкорпорованими стовбуровими клітинами чи ростовими факторами з дозованим виділенням для розробки трансплантатів, які володіли б якостями, максимально наближеними до інтактного периферичного нерва.

**Цимбалюк Юлія Віталіївна**, д-р. мед. наук, лікар-нейрохірург відділення відновлювальної нейрохірургії з рентгеноопераційною, ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України", вул. П. Майбороди 32, Київ, Україна, 04050.

**Потапов Олександр Олександрович**, д-р. мед. наук, професор, завідувач кафедри неврології та нейрохірургії, Сумський державний університет МОН України, вул. Римського-Корсакова 2, Суми, Україна, 40007.

**Гончарук Олег Олександрович**, д-р. мед. наук, професор, завідувач кафедри хірургії ПВНЗ "Міжнародна академія екології та медицини", вул. Верхня 5, Київ, Україна, 02000.

**Квасніцький Микола Васильович**, д-р. мед. наук, професор, головний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії, Державна наукова установа "Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини" Державного управління справами, Харківське шосе 121, Київ, Україна, 02000.

**Татарчук Михайло Михайлович**, канд. мед. наук, лікар-нейрохірург відділення відновлювальної нейрохірургії з рентгеноопераційною, ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України", вул. П. Майбороди 32, Київ, Україна, 04050.

### References (список літератури)

- Torres RY, Miranda GE. Epidemiology of Traumatic Peripheral Nerve Injuries Evaluated by Electrodiagnostic Studies in a Tertiary Care Hospital Clinic. *P R Health Sci J.* 2016;35(2):76-80. PMID: 27232868
- Puzović V, Samardžić M, Jovanović M, Živković B, Savić A, Rasulić L. Etiology and mechanisms of ulnar and median forearm nerve injuries. *Vojnosanitetski Pregled.* 2015;72(11):961-7. PMID: 26731969
- Tymbaliuk VI, Strafun SS, Haiko OG, Gaiovych VV. [The concept of limb function recovery in traumatic injury of peripheral nerves]. *Ukrainian neurosurgical journal.* 2016;(3):48-54.
- Tymbaliuk VI, Mogila VV, Nicholas ZhI. [Principles of surgical treatment of traumatic lesions of the median nerve at different levels]. *Ukr Med Chasopis.* 2005;47(3):64-8.
- Rasulić L, Puzović V, Rotim K, Jovanović M, Samardžić M, Živković B, et al. The epidemiology of forearm nerve injuries – a retrospective study. *Acta Clinica Croatica.* 2015;54(1):19-24. PMID: 26058238
- Jonsson S, Wiberg R, McGrath AM, Novikov LN, Wiberg M, Novikova LN, et al. Effect of Delayed Peripheral Nerve Repair on Nerve Regeneration, Schwann Cell Function and Target Muscle Recovery. *PLoS ONE.* 2013;8(2): e56484. doi: 10.1371/journal.pone.0056484.
- Belanger K, Dinis TM, Taourirt S, Vidal G, Kaplan DL, Egles C. Recent Strategies in Tissue Engineering for Guided Peripheral Nerve Regeneration. *Macromol Biosci.* 2016;16(4):472-81. doi: 10.1002/mabi.201500367
- Fairbairn NG, Meppelink AM, Ng-Glazier J, Randolph MA, Winograd JM. Augmenting peripheral nerve regeneration using stem cells: A review of current opinion. *World J Stem Cells.* 2015;7(1):11-26. doi: 10.4252/wjsc.v7.i1.11
- Griffin JW, Hogan MV, Chhabra AB, Deal DN. Peripheral nerve repair and reconstruction. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(23):2144-51. doi: 10.2106/JBJS.L.00704
- Hansen C, Dinis TM, Vidal G, Ben-Mansour K, Bresson D, Egles C, et al. In-vivo analysis of nerve regeneration after sciatic nerve injury in a rat model. *International Biomechanics.* 2016;3(1):57-65. DOI: 10.1080/23335432.2016.1233077
- Faroni A, Mobasseri SA, Kingham PJ, Reid AJ. Peripheral nerve regeneration: experimental strategies and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;82-83:160-7. doi: 10.1016/j.addr.2014.11.010
- Tymbaliuk VI, Tretyak IB, Gatsky OO. [The research of sciatic nerve combined plastics efficiency at it's large defect by it's functional recovery quantification in rats in experiment]. *Ukrainian neurosurgical journal.* 2012;(3):48-51.
- Tymbalyuk VI, Tretyak IB, Gatsky OO, Vernygorodskiy SV. [Morphometric evaluation of efficacy of modified nerve guidance tubes at bridging large rat sciatic

- nerve gap: experimental study]. *Ukrainian neurosurgical journal*. 2013;(1):32-9.
14. Sebben AD, Lichtenfels M, Braga da Silva JL. Peripheral nerve regeneration: cell therapy and neurotrophic factors. *Rev Bras Ortop*. 2011;46(6):643-9. doi: 10.1016/S2255-4971(15)30319-0
  15. Seidel MF, Wise BL, Lane NE. Nerve growth factor: an update on the science and therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1223-8. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.004
  16. Gómez-Palacio-Schjetnan A, Escobar ML. Neurotrophins and synaptic plasticity. Neurogenesis and neural plasticity. In: Belzung C, Wigmore P, eds. *Neurogenesis and Neural Plasticity*. Springer; 2013. Current Topics in Behavioral Neurosciences. Vol.15.p.117-136. doi: 10.1007/7854\_2012\_231
  17. Funa K, Sasahara M. The roles of PDGF in development and during neurogenesis in the normal and diseased nervous system. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2014;9(2):168-81. doi: 10.1007/s11481-013-9479-z
  18. Ramburrun P, Kumar P, Choonara YE, Bijukumar D, du Toit LC, Pillay V. A review of bioactive release from nerve conduits as a neurotherapeutic strategy for neuronal growth in peripheral nerve injury. *BioMed Research International*. Vol.2014, Article ID 132350, 19 pages, 2014. doi: 10.1155/2014/132350.
  19. Godinho MJ, Teh L, Pollett MA, Goodman D, Hodgetts SI, Sweetman I, et al. Immunohistochemical, ultrastructural and functional analysis of axonal regeneration through peripheral nerve grafts containing Schwann cells expressing BDNF, CNTF or NT3. *PLoS One*. 2013;8(8):e69987. doi: 10.1371/journal.pone.0069987
  20. Zhang Y, Zhang H, Katiella K, Huang W. Chemically extracted acellular allogeneic nerve graft combined with ciliary neurotrophic factor promotes sciatic nerve repair. *Neural Regen Res*. 2014;9(14):1358-64. doi: 10.4103/1673-5374.137588. PubMed PMID: 25221592; PubMed Central PMCID: PMC4160866
  21. Liu G-Y, Jin Y, Zhang Q, Li R. Peripheral nerve repair: a hot spot analysis on treatment methods from 2010 to 2014. *Neural Regen Res*. 2015;10(6):996-1002. doi: 10.4103/1673-5374.158368. PMID: 26199620; PMCID: PMC4498365
  22. Whitlock EL, Tuffaha SH, Luciano JP, Yan Y, Hunter DA, Magill CK, et al. Processed allografts and type I collagen conduits for repair of peripheral nerve gaps. *Muscle Nerve*. 2009;39(6):787-99. doi: 10.1002/mus.21220. PubMed PMID: 19291791
  23. Paczkowska E, Kaczyńska K, Pius-Sadowska E, Rogińska D, Kawa M, Ustianowski P, Safranow K, et al. Humoral activity of cord blood-derived stem/progenitor cells: implications for stem cell-based adjuvant therapy of neurodegenerative disorders. *PLoS One*. 2013;8(12):e83833. doi: 10.1371/journal.pone.0083833. eCollection 2013. PubMed PMID: 24391835; PubMed Central PMCID: PMC3877125
  24. Battiston B, Titolo P, Ciclamini D, Panero B. Peripheral Nerve Defects: Overviews of Practice in Europe. *Hand Clin*. 2017;33(3):545-550. doi: 10.1016/j.hcl.2017.04.005. Review. PubMed PMID: 28673630
  25. Belkas JS, Shoichet MS, Midha R. Peripheral nerve regeneration through guidance tubes. *Neurol Res*. 2004;26(2):151-60. Review. doi: 10.1179/016164104225013798. PubMed PMID: 15072634
  26. Brooks DN, Weber RV, Chao JD, Rinker BD, Zoldos J, Robichaux MR, et al. Processed nerve allografts for peripheral nerve reconstruction: a multicenter study of utilization and outcomes in sensory, mixed, and motor nerve reconstructions. *Microsurgery*. 2012;32(1):1-14. doi: 10.1002/micr.20975. PubMed PMID: 22121093
  27. Kim BS, Yoo JJ, Atala A. Peripheral nerve regeneration using acellular nerve grafts. *J Biomed Mater Res A*. 2004;68(2):201-9. doi: 10.1002/jbm.a.10045. PubMed PMID: 14704961
  28. Ikegami Y, Ijima H. Development of heparin-conjugated nanofibers and a novel biological signal by immobilized growth factors for peripheral nerve regeneration. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2020;129(3):354-362

29. Pabari A, Yang SY, Seifalian AM, Mosahebi A. Modern surgical management of peripheral nerve gap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63(12):1941-8. doi: 10.1016/j.bjps.2009.12.010. PMID: 20061198
30. Birch R. Nerve Repair. In: Wolfe S, Pederson W, Kozin SH. *Green's Operative Hand Surgery.* 6th ed. Philadelphia; 2011p.1035-1074.
31. Zolotov AS, Pak OY. [K voprosu ob istoriyi xirurgicheskix operaciy pry raneniyax peryfericheskix nervov]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii.* 2013;(3):162-166.
32. Gatsky OO. [Kombinovana plastyka peryferichnykh nerviv pry yich velykix defektax (eksperymentalne doslidzhennya) [dysertaciya]. Kyiv: In-t nejrochirurgiyi im. A.P. Romodanova NAMN Ukraine; 2015. p23.
33. Kehoe S, Zhang XF, Boyd D. FDA approved guidance conduits and wraps for peripheral nerve injury: a review of materials and efficacy. *Injury.* 2012;43(5):553-72. doi: 10.1016/j.injury.2010.12.030
34. Safa B, Buncke G. Autograft Substitutes: Conduits and Processed Nerve Allografts. *Hand Clin.* 2016;32(2):127-40. doi: 10.1016/j.hcl.2015.12.012. Review. PubMed PMID: 27094886
35. Yan Y, MacEwan MR, Hunter DA, Farber S, Newton P, Tung TH, et al. Nerve regeneration in rat limb allografts: evaluation of acute rejection rescue. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(4):499e-511e. doi: 10.1097/PRS.0b013e31828275b7. PubMed PMID: 23542267; PubMed Central PMCID: PMC3613760
36. García-Medrano B, Mesuro Domínguez N, Simon Perez C, Garrosa García M, Gayoso del Villar S, Mayo Íscar A, et al. Repair of nerve injury by implanting prostheses obtained from isogenic acellular nerve segments. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (English Edition).* 2017;61(5):359-366. doi: 10.1016/j.recote.2017.08.011
37. Neubauer D, Graham JB, Muir D. Chondroitinase treatment increases the effective length of acellular nerve grafts. *Exp Neurol.* 2007;207(1):163-70. doi:10.1016/j.expneurol.2007.06.006. PMID: 17669401; PMCID: PMC2956445
38. Gunn S, Cosetti M, Roland JT Jr. Processed allograft: novel use in facial nerve repair after resection of a rare racial nerve paraganglioma. *Laryngoscope.* 2010;120(4):S206. doi: 10.1002/lary.21674. PubMed PMID: 21225804
39. Karabekmez FE, Duymaz A, Moran SL. Early clinical outcomes with the use of decellularized nerve allograft for repair of sensory defects within the hand. *Hand (NY).* 2009 Sep;4(3):245-9. doi: 10.1007/s11552-009-9195-6. PubMed PMID: 19412640; PubMed Central PMCID: PMC2724628
40. Braga Silva J, Marchese GM, Cauduro CG, Debiasi M. Nerve conduits for treating peripheral nerve injuries: A systematic literature review. *Hand Surg Rehabil.* 2017;36(2):71-85. doi: 10.1016/j.hansur.2016.10.212. PubMed PMID: 28325431
41. Mackinnon SE, Dellon AL. Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polyglycolic acid tube. *Plast Reconstr Surg.* 1990;85(3): 419-24. PMID:2154831. doi: 10.1097/00006534-199003000-00015
42. Costa MP, Teixeira NH, Longo MV, Gemperli R, Costa HJ. Combined polyglycolic acid tube and autografting versus autografting or polyglycolic acid tube alone. A comparative study of peripheral nerve regeneration in rats. *Acta Cirurgica Brasileira.* 2015;30(1):46-53. doi: 10.1590/S0102-86502015001000006. PubMed PMID:25627270
43. Konofaos P, Ver Halen JP. Nerve repair by means of tubulization: past, present, future. *J Reconstr Microsurg.* 2013;29(3):149-64. doi: 10.1055/s-0032-1333316. PMID: 23303520
44. Krarup C, Archibald SJ, Madison RD. Factors that influence peripheral nerve regeneration: an electrophysiological study of the monkey median nerve. *Ann Neurol.* 2002;51(1):69-81. PubMed PMID:11782986
45. Rodríguez FJ, Verdú E, Ceballos D, Navarro X. Nerve guides seeded with autologous schwann cells improve nerve regeneration. *Exp Neurol.* 2000;161(2):571-84. PubMed PMID: 10686077. DOI: 10.1006/exnr.1999.7315

46. Benga A, Zor F, Korkmaz A, Marinescu B, Gorantla V. The neurochemistry of peripheral nerve regeneration. *Indian J Plast Surg.* 2017;50(1):5-15. doi: 10.4103/ijps.IJPS\_14\_17. PubMed PMID: 28615804; PubMed Central PMCID: PMC5469235
47. Rbia N, Shin AY. The Role of Nerve Graft Substitutes in Motor and Mixed Motor/Sensory Peripheral Nerve Injuries. *J Hand Surg Am.* 2017;42(5):367-377. doi: 10.1016/j.jhsa.2017.02.017. PMID: 28473159
48. Lui H, Vaquette C, Bindra R. Tissue Engineering in Hand Surgery: A Technology Update. *J Hand Surg Am.* 2017;42(9):727-735. doi: 10.1016/j.jhsa.2017.06.014. PMID: 28751113
49. Sensharma P, Madhumathi G, Jayant RD, Jaiswal AK. Biomaterials and cells for neural tissue engineering: Current choices. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;77:1302-15. doi: 10.1016/j.msec.2017.03.264. PMID: 28532008
50. Wang EW, Zhang J, Huang JH. Repairing peripheral nerve injury using tissue engineering techniques. *Neural Regen Res.* 2015;10(9):1393-4. doi: 10.4103/1673-5374.165501. PMID: 26604891; PMCID: PMC4625496
51. Gao Y, Wang YL, Kong D, Qu B, Su XJ, Li H, et al. Nerve autografts and tissue-engineered materials for the repair of peripheral nerve injuries: a 5-year bibliometric analysis. *Neural Regen Res.* 2015;10(6):1003-8. doi: 10.4103/1673-5374.158369. PMID: 26199621; PMCID: PMC4498331.
52. Jones S, Eisenberg HM, Jia X. Advances and Future Applications of Augmented Peripheral Nerve Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9). pii: E1494. doi: 10.3390/ijms17091494. Review. PubMed PMID: 27618010; PubMed Central PMCID: PMC5037771
53. Jiang L, Jones S, Jia X. Stem Cell Transplantation for Peripheral Nerve Regeneration: Current Options and Opportunities. *Int J Mol Sci.* 2017;18(1):94. doi: 10.3390/ijms18010094. PMID: 28067783; PMCID: PMC5297728
54. Sullivan R, Dailey T, Duncan K, Abel N, Borlongan CV. Peripheral Nerve Injury: Stem Cell Therapy and Peripheral Nerve Transfer. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):2101. doi: 10.3390/ijms17122101. PMID: 27983642; PMCID: PMC5187901
55. Walsh S, Midha R. Practical considerations concerning the use of stem cells for peripheral nerve repair. *Neurosurg Focus.* 2009;26(2):E2. doi: 10.3171/FOC.2009.26.2.E2. PMID: 19435443
56. Culme-Seymour EJ, Davies JL, Hitchcock J, Mason J, Carpenter MK, Mason C. Cell Therapy Regulatory Toolkit: an online regulatory resource. *Regen Med.* 2015;10(5):531-4. doi: 10.2217/rme.15.33. PMID: 26237697
57. Grochmal J1, Midha R. Recent advances in stem cell-mediated peripheral nerve repair. *Cells Tissues Organs.* 2015;200(1):13-22. doi: 10.1159/000369450. PMID: 25825283
58. Hundepool CA, Nijhuis TH, Mohseny B, Selles RW, Hovius SE. The effect of stem cells in bridging peripheral nerve defects: a meta-analysis. *J Neurosurg.* 2014;121(1):195-209. doi: 10.3171/2014.4.JNS131260. PubMed PMID: 24816327
59. Nijhuis TH, Bodar CW, van Neck JW, Walbeehm ET, Siemionow M, Madajka M, et al. Natural conduits for bridging a 15-mm nerve defect: comparison of the vein supported by muscle and bone marrow stromal cells with a nerve autograft. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66(2):251-9. doi: 10.1016/j.bjps.2012.09.011. PubMed PMID: 23063384.
60. Sverdlov ED, Mineev K. Mutation rate in stem cells: an underestimated barrier on the way to therapy. *Trends Mol Med.* 2013;19(5):273-80. doi: 10.1016/j.molmed.2013.01.004. Review. PubMed PMID: 23481596
61. Wang Y, Zhang Z, Chi Y, Zhang Q, Xu F, Yang Z, et al. Long-term cultured mesenchymal stem cells frequently develop genomic mutations but do not undergo malignant transformation. *Cell Death & Disease.* 2013;4(12):e950. doi: 10.1038/cddis.2013.480.
62. Dąbrowska AM, Skopiński P. Stem cells in regenerative medicine – from laboratory to

- clinical application – the eye. *Cent Eur J Immunol.* 2017;42(2):173-180. doi: 10.5114/ceji.2017.69360. PMID: 28860936. PMCID: PMC5573891.
63. Hakki SS, Turaç G, Bozkurt SB, Kayis SA, Hakki EE, Şahin E, et al. Comparison of Different Sources of Mesenchymal Stem Cells: Palatal versus Lipoaspirated Adipose Tissue. *Cells Tissues Organs.* 2017;204(5-6):228-240. doi: 10.1159/000478998
64. Heo JS, Choi Y, Kim HS, Kim HO. Comparison of molecular profiles of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, umbilical cord blood, placenta and adipose tissue. *Int J Mol Med.* 2016;37(1):115-25. doi: 10.3892/ijmm.2015.2413. PMID: 26719857 PMCID: PMC4687432
65. Macrin D, Joseph JP, Pillai AA, Devi A. Eminent Sources of Adult Mesenchymal Stem Cells and Their Therapeutic Imminence. *Stem Cell Rev.* 2017;13(6):741-756. doi: 10.1007/s12015-017-9759-8. PMID: 28812219
66. Lynch K, Pei M. Age associated communication between cells and matrix: a potential impact on stem cell-based tissue regeneration strategies. *Organogenesis.* 2014;10(3):289-98 doi: 10.4161/15476278.2014.970089. Review. PubMed PMID: 25482504; PubMed Central PMCID: PMC4594597
67. Chen J, Zhang D, Li Q, Yang D, Fan Z, Ma D, et al. Effect of different cell sheet ECM microenvironment on the formation of vascular network. *Tissue Cell.* 2016;48(5):442-51. doi: 10.1016/j.tice.2016.08.002. PubMed PMID: 27561623
68. Lopatina T, Kalinina N, Karagyaour M, Stambolsky D, Rubina K, Revischin A, et al. Adipose-derived stem cells stimulate regeneration of peripheral nerves: BDNF secreted by these cells promotes nerve healing and axon growth de novo. *PLoS One.* 2011;6(3):e17899. doi: 10.1371/journal.pone.0017899. PubMed PMID: 21423756; PubMed Central PMCID: PMC3056777
69. Liu G, Cheng Y, Guo S, Feng Y, Li Q, Jia H, et al. Transplantation of adipose-derived stem cells for peripheral nerve repair. *Int J Mol Med.* 2011;28(4):565-72. doi: 10.3892/ijmm.2011.725. PubMed PMID: 21687931
70. Jia H, Wang Y, Tong XJ, Liu GB, Li Q, Zhang LX, et al. Sciatic nerve repair by acellular nerve xenografts implanted with BMSCs in rats xenograft combined with BMSCs. *Synapse.* 2012;66(3):256-69. doi: 10.1002/syn.21508. PubMed PMID: 22127791
71. Mohammadi R, Azizi S, Delirez N, Hobbenaghi R, Amini K, Malekhetabi P. The use of undifferentiated bone marrow stromal cells for sciatic nerve regeneration in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(5):650-6. doi: 10.1016/j.ijom.2011.10.028. PMID: 22154576
72. Nijhuis TH, Bodar CW, van Neck JW, Walbeehm ET, Siemionow M, Madajka M, et al. Natural conduits for bridging a 15-mm nerve defect: comparison of the vein supported by muscle and bone marrow stromal cells with a nerve autograft. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66(2):251-9. doi: 10.1016/j.bjps.2012.09.011. PubMed PMID: 23063384
73. Nijhuis TH, Brzezicki G, Klimczak A, Siemionow M. Isogenic venous graft supported with bone marrow stromal cells as a natural conduit for bridging a 20 mm nerve gap. *Microsurgery.* 2010;30(8):639-45. doi: 10.1002/micr.20818. PMID: 20842703
74. Salomone R, Bento RF, Costa HJ, Azzi-Nogueira D, Ovando PC, Da-Silva CF, et al. Bone marrow stem cells in facial nerve regeneration from isolated stumps. *Muscle and Nerve.* 2013;48(3):423-9. doi: 10.1002/mus.23768. PMID: 23824709
75. Kingham PJ, Kolar MK, Novikova LN, Novikov LN, Wiberg M. Stimulating the neurotrophic and angiogenic properties of human adipose-derived stem cells enhances nerve repair. *Stem Cells Dev.* 2014;23(7):741-54. doi: 10.1089/scd.2013.0396. PMID: 24124760
76. Lin L, Du L. The role of secreted factors in stem cells-mediated immune regulation. *Cell Immunol.* 2018;326:24-32. doi: 10.1016/j.cellimm.2017.07.010. PMID: 28778535
77. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider J, Perez-Fernandez R. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free

- Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9): pii: E1852. doi: 10.3390/ijms18091852. PMID: 28841158.; PMCID: PMC5618501
78. Petrova ES. [The use of stem cells to stimulate regeneration of damaged nerve]. *Cytology.* 2012; 54(7):525-540.
79. Kerman BE, Kim HJ, Padmanabhan K, Mei A, Georges S, Joens MS, et al. In vitro myelin formation using embryonic stem cells. *Development.* 2015;142(12):2213-25. doi: 10.1242/dev.116517. PMID: 26015546
80. Petrova ES, Isaeva EN, Korzhevskii DE. Differentiation of dissociated rat embryonic brain after allotransplantation into damaged nerve. *Bull Exp Biol Med.* 2013 Nov;156(1):136-8. PMID: 24319710. doi: 10.1007/s10517-013-2296-9
81. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science.* 1998;282(5391):1145-7. PMID: 9804556. doi: 10.1126/science.282.5391.1145
82. Barberi T, Willis LM, Socci ND, Studer L. Derivation of multipotent mesenchymal precursors from human embryonic stem cells. *PLoS Med.* 2005;2(6):e161. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020161. PMCID: PMC1160574; PMID: 15971941
83. Li Y, Wang R, Qiao N, Peng G, Zhang K, Tang K, et al. Transcriptome analysis reveals determinant stages controlling human embryonic stem cell commitment to neuronal cells. *J Biol Chem.* 2017;292(48):19590-19604. doi: 10.1074/jbc.M117.796383. PMID: 28972157.
84. Alić I, Kosi N, Kapuralin K, Gorup D, Gajović S, Pochet R, et al. Neural stem cells from mouse strain Thy1 YFP-16 are a valuable tool to monitor and evaluate neuronal differentiation and morphology. *Neurosci Letter.* 2016;634:32-41. doi: 10.1016/j.neulet.2016.10.001
85. Johnson TS, O'Neill AC, Motarjem PM, Nazzal J, Randolph M, Winograd JM. Tumor formation following murine neural precursor cell transplantation in a rat peripheral nerve injury model. *J Reconstr Microsurg.* 2008;24(8): 545-50. doi: 10.1055/s-0028-1088228. PMID: 18819061
86. Roche P, Alekseeva T, Widaa A, Ryan A, Matsiko A, Walsh M, et al. Olfactory Derived Stem Cells Delivered in a Biphasic Conduit Promote Peripheral Nerve Repair In Vivo. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(10): 1894-1904. doi: 10.1002/sctm.16-0420. PMID: 28960910
87. Batioglu-Karaaltin A, Karaaltin MV, Oztel ON, Ovali E, Sener BM, Adatepe T, et al. Human olfactory stem cells for injured facial nerve reconstruction in a rat model. *Head Neck.* 2016;38 (Suppl 1):E2011-20. doi: 10.1002/hed.24371. PubMed PMID: 26829770
88. Kabiri M, Oraee-Yazdani S, Shafiee A, Hanaee-Ahvaz H, Dodel M, Vaseei M, et al. Neuroregenerative effects of olfactory ensheathing cells transplanted in a multi-layered conductive nanofibrous conduit in peripheral nerve repair in rats. *J Biomed Sci.* 2015;22:35. doi: 10.1186/s12929-015-0144-0. PMID: 25986461; PMCID: PMC4437686.
89. Guérout N, Duclos C, Drouot L, Abramovici O, Bon-Mardion N, Lacoume Y, et al. Transplantation of olfactory ensheathing cells promotes axonal regeneration and functional recovery of peripheral nerve lesion in rats. *Muscle Nerve.* 2011;43(4):543-51. doi: 10.1002/mus.21907. PMID: 21305567
90. Guo J, Guo S, Wang Y, Yu Y. Promoting potential of adipose derived stem cells on peripheral nerve regeneration. *Mol Med Rep.* 2017;16(5):7297-304. doi: 10.3892/mmr.2017.7570. PMID:28944869. PMCID:PMC5865858
91. Ullah I, Park JM, Kang YH, Byun JH, Kim DG, Kim JH, et al. Transplantation of Human Dental Pulp-Derived Stem Cells or Differentiated Neuronal Cells from Human Dental Pulp-Derived Stem Cells Identically Enhances Regeneration of the Injured Peripheral Nerve. *Stem Cells Dev.* 2017;26(17):1247-57. doi: 10.1089/scd.2017.0068. PMID: 28657463.
92. Sanen K, Martens W, Georgiou M, Ameloot M, Lambrechts I, Phillips J, et al. Engineered neural tissue with Schwann cell differentiated human dental pulp stem cells: potential for peripheral nerve repair? *J Tissue Eng Regen Med.* 2017;11(12):3362-



107. Klein SM, Vykoukal J, Li DP, Pan HL, Zeitler K, Alt E, et al. Peripheral Motor and Sensory Nerve Conduction following Transplantation of Undifferentiated Autologous Adipose Tissue-Derived Stem Cells in a Biodegradable U.S. Food and Drug Administration-Approved Nerve Conduit. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(1):132-9. doi: 10.1097/PRS.0000000000002291. PubMed PMID: 27348645
108. Sowa Y1, Imura T, Numajiri T, Nishino K, Fushiki S. Adipose-derived stem cells produce factors enhancing peripheral nerve regeneration: influence of age and anatomic site of origin. *Stem Cells Dev.* 2012;21(11):1852-62. doi: 10.1089/scd.2011.0403. PMID: 22150084
109. Tomita K, Madura T, Mantovani C, Terenghi G. Differentiated adipose-derived stem cells promote myelination and enhance functional recovery in a rat model of chronic denervation. *J Neurosci Res.* 2012;90(7): 1392-402. doi: 10.1002/jnr.23002. PMID: 22419645
110. Erba P, Mantovani C, Kalbermatten DF, Pierer G, Terenghi G, Kingham PJ. Regeneration potential and survival of transplanted undifferentiated adipose tissue-derived stem cells in peripheral nerve conduits. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63(12):e811-7. doi: 10.1016/j.bjps.2010.08.013. PubMed PMID: 20851070
111. Sun F, Zhou K, Mi WJ, Qiu JH. Repair of facial nerve defects with decellularized artery allografts containing autologous adipose-derived stem cells in a rat model. *Neurosci Lett.* 2011;499(2): 104-8. doi: 10.1016/j.neulet.2011.05.043. PMID: 21651959
112. Kappos EA, Engels PE, Tremp M, Meyer zu Schwabedissen M, di Summa P, Fischmann A, et al. Peripheral Nerve Repair: Multimodal Comparison of the Long-Term Regenerative Potential of Adipose Tissue-Derived Cells in a Biodegradable Conduit. *Stem Cells Dev.* 2015;24(18):2127-41. doi: 10.1089/scd.2014.0424. PubMed PMID: 26134465
113. di Summa PG, Kingham PJ, Campisi CC, Raffoul W, Kalbermatten DF. Collagen (NeuraGen®) nerve conduits and stem cells for peripheral nerve gap repair. *Neurosci Lett.* 2014;572:26-31. doi: 10.1016/j.neulet.2014.04.029. PMID: 24792394
114. di Summa PG, Kalbermatten DF, Raffoul W, Terenghi G, Kingham PJ. Extracellular matrix molecules enhance the neurotrophic effect of Schwann cell-like differentiated adipose-derived stem cells and increase cell survival under stress conditions. *Tissue Eng Part A.* 2013;19(3-4): 368-79. doi: 10.1089/ten.TEA.2012.0124. PMID: 22897220; PMCID: PMC3542878
115. Fairbairn NG, Randolph MA, Redmond RW. The clinical applications of human amnion in plastic surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67(5):662-75. doi: 10.1016/j.bjps.2014.01.031. PMID: 24560801
116. Gärtner A, Pereira T, Alves MG, Armada-da-Silva PA, Amorim I, Gomes R, et al. Use of poly(DL-lactide-ε-caprolactone) membranes and mesenchymal stem cells from the Wharton's jelly of the umbilical cord for promoting nerve regeneration in axonotmesis: in vitro and in vivo analysis. *Differentiation.* 2012;84(5):355-65. doi: 10.1016/j.diff.2012.10.001. PMID: 23142731
117. Matsuse D, Kitada M, Kohama M, Nishikawa K, Makinoshima H, Wakao S, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells differentiate into functional Schwann cells that sustain peripheral nerve regeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010 Sep;69(9):973-85. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181eff6dc. PubMed PMID: 20720501
118. Cottle BJ, Lewis FC, Shone V, Ellison-Hughes GM. Skeletal muscle-derived interstitial progenitor cells (PICs) display stem cell properties, being clonogenic, self-renewing, and multi-potent in vitro and in vivo. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1): 158. doi: 10.1186/s13287-017-0612-4. PubMed PMID: 28676130; PubMed Central PMCID: PMC5496597
119. Tamaki T, Hirata M, Soeda S, Nakajima N, Saito K, Nakazato K, et al. Preferential and comprehensive reconstitution of severely damaged sciatic nerve using murine skeletal

- muscle-derived multipotent stem cells. *PLoS One*. 2014;9(3):e91257. doi: 10.1371/journal.pone.0091257. eCollection 2014. PubMed PMID: 24614849; PubMed Central PMCID: PMC3948784
120. Johnson TS, O'Neill AC, Motarjem PM, Amann C, Nguyen T, Randolph MA, et al. Photochemical tissue bonding: a promising technique for peripheral nerve repair. *J Surg Res*. 2007;143(2):224-9. PubMed PMID: 17543988. DOI: 10.1016/j.jss.2007.01.028
121. Yoshikawa M, Nakasa T, Ishikawa M, Adachi N, Ochi M. Evaluation of autologous skeletal muscle-derived factors for regenerative medicine applications. *Bone Joint Res*. 2017;6(5): 277-83. doi: 10.1302/2046-3758.65.BJR-2016-0187.R1. PMID: 28473335; PMCID:PMC5457645
122. Tamaki T, Hirata M, Nakajima N, Saito K, Hashimoto H, Soeda S, et al. A Long-Gap Peripheral Nerve Injury Therapy Using Human Skeletal Muscle-Derived Stem Cells (Sk-SCs): An Achievement of Significant Morphological, Numerical and Functional Recovery. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166639. PubMed PMID: 27846318; PubMed Central PMCID: PMC5112878. doi: 10.1371/journal.pone.0166639
123. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4): 663-76. PMID: 16904174. DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024
124. Kang S, Chen X, Gong S, Yu P, Yau S, Su Z, et al. Characteristic analyses of a neural differentiation model from iPSC-derived neuron according to morphology, physiology, and global gene expression pattern. *Sci Rep*. 2017;7(1):12233. doi: 10.1038/s41598-017-12452-x. PubMed PMID: 28947763; PubMed Central PMCID: PMC5612987
125. Ikeda M, Uemura T, Takamatsu K, Okada M, Kazuki K, Tabata Y, et al. Acceleration of peripheral nerve regeneration using nerve conduits in combination with induced pluripotent stem cell technology and a basic fibroblast growth factor drug delivery system. *J Biomed Mater Res A*. 2014;102(5):1370-8. doi: 10.1002/jbm.a.34816. PubMed PMID: 23733515
126. Satarian L, Javan M, Kiani S, Hajikaram M, Mirnajafi-Zadeh J, Baharvand H. Engrafted human induced pluripotent stem cell-derived anterior specified neural progenitors protect the rat crushed optic nerve. *PLoS One*. 2013;8(8):e71855. doi:10.1371/journal.pone.0071855. PubMed PMID: 23977164; PubMed Central PMCID: PMC3747054
127. Uemura T, Takamatsu K, Ikeda M, Okada M, Kazuki K, Ikada Y, et al. Transplantation of induced pluripotent stem cell-derived neurospheres for peripheral nerve repair. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;419(1):130-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.01.154. PMID: 22333572
128. Ben-David U, Benvenisty N. The tumorigenicity of human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(4): 268-77. doi: 10.1038/nrc3034
129. Sieber-Blum M, Grim M, Hu Y, Szeder V. Pluripotent neural crest stem cells in the adult hair follicle. *Dev Dyn*. 2004;231(2):258-69. doi: 10.1002/dvdy.20129. PMID: 15366003
130. Tsybalyuk VI, Molotkovets VYu, Medvedev VV, Luzan BM, Petriv TI. [Efficiency weld the damaged peripheral nerve rat according to estimates sciatic nerve functional index]. *Ukrainian neurological journal*. 2017;(2):63-68
131. Achilleos A, Trainor PA. Neural crest stem cells: discovery, properties and potential for therapy. *Cell Res*. 2012;22(2):288-304. doi: 10.1038/cr.2012.11. PMID: 22231630; PMCID: PMC3271580
132. Mii S, Duong J, Tome Y, Uchugonova A, Liu F, Amoh Y, et al. Nestin-Expressing Hair-Follicle-Associated Pluripotent (HAP) Stem Cells Promote Whisker Sensory-Nerve Growth in Long-Term 3D-Gelfoam® Histoculture. *Methods Mol Biol*. 2016;1453:39-47. doi: 10.1007/978-1-4939-3786-8\_6. PubMed PMID: 27431245
133. Tsybaliuk VY, Medvedev VV. [Neurogenic stem cells]. Kiev:Koval; 2005. P.596
134. Hoffman RM. Introduction to Hair-Follicle-Associated Pluripotent Stem Cells. *Methods*

- Mol Biol.* 2016;1453:1-5. doi: 10.1007/978-1-4939-3786-8\_1. PMID: 27431240
135. Hoffman RM. Nestin-expressing hair follicle-accessible pluripotent stem cells for nerve and spinal cord repair. *Cells Tissues Organs.* 2014 Jul; 200(1): 42-7. doi: 10.1159/000366098. PMID: 25766743
136. Vasyliiev RG, Rodnichenko AE, Shamalo SN, Demidchouk AS, Labunets IF, Chaikovskii YuB, et al. Effects of Neural Crest-Derived Multipotent Stem Cells on Regeneration of an Injured Peripheral Nerve in Mice. *Neurophysiology.* 2015;47(1): 80-3. doi:10.1007/s11062-015-9501-6.
137. Vasyliiev RG. [Multipotent Stem Cells of Bulbar Region of Hair Follicle with Properties of Neural Crest Derivatives]. *Problems of cryobiology.* 2012; 22 (2):165-68
138. Motohashi T, Yamanaka K, Chiba K, Aoki H, Kunisada T. Unexpected multipotency of melanoblasts isolated from murine skin. *Stem Cells.* 2009;27(4):888-97. doi: 10.1634/stemcells.2008-0678. PMID: 19350691
139. Amoh Y, Li L, Katsuoka K, Penman S, Hoffman RM. Multipotent nestin-positive, keratin-negative hair-follicle bulge stem cells can form neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(15):5530-4. PubMed PMID: 15802470; PubMed Central PMCID: PMC556262. DOI: 10.1073/pnas.0501263102
140. Najafzadeh N, Esmailzade B, Dastan Imchek M. Hair follicle stem cells: In vitro and in vivo neural differentiation. *World J Stem Cells.* 2015;7(5):866-72. doi:10.4252/wjsc.v7.i5.866. PMID: 26131317; PMCID: PMC4478633
141. Amoh Y, Kanoh M, Niiyama S, Kawahara K, Sato Y, Katsuoka K, et al. Hoffman. Human and mouse hair follicles contain both multipotent and monopotent stem cells. *Cell Cycle.* 2009;8(1):176-7. doi: 10.4161/cc.8.1.7342. PMID: 19106614
142. Amoh Y, Hoffman RM. Hair follicle-associated-pluripotent (HAP) stem cells. *Cell Cycle.* 2017;16(22):2169-2175. PMID: 28749199. doi: 10.1080/15384101.2017.1356513
143. Amoh Y, Aki R, Hamada Y, Niiyama S, Eshima K, Kawahara K, et al. Nestin-positive hair follicle pluripotent stem cells can promote regeneration of impinged peripheral nerve injury. *J Dermatol.* 2012;39(1):33-8. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01413.x. PMID: 22098554
144. Amoh Y, Kanoh M, Niiyama S, Hamada Y, Kawahara K, Sato Y, et al. Human hair follicle pluripotent stem (hfPS) cells promote regeneration of peripheral-nerve injury: an advantageous alternative to ES and iPS cells. *J Cell Biochem.* 2009;107(5): 1016-20. doi: 10.1002/jcb.22204. PMID: 19507228
145. Amoh Y, Li L, Campillo R, Kawahara K, Katsuoka K, Penman S, et al. Implanted hair follicle stem cells form Schwann cells that support repair of severed peripheral nerves. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(49):17734-8. doi: 10.1073/pnas.0508440102. PubMed PMID: 16314569; PubMed Central PMCID: PMC1308908
146. Lin H, Liu F, Zhang C, Zhang Z, Guo J, Ren C, et al. Pluripotent hair follicle neural crest stem-cell-derived neurons and schwann cells functionally repair sciatic nerves in rats. *Mol Neurobiol.* 2009;40(3):216-23. doi: 10.1007/s12035-009-8082-z. PMID: 19728182
147. Yamazaki A, Obara K, Tohgi N, Shirai K, Mii S, Hamada Y, et al. Implanted hair-follicle-associated pluripotent (HAP) stem cells encapsulated in polyvinylidene fluoride membrane cylinders promote effective recovery of peripheral nerve injury. *Cell Cycle.* 2017;16(20):1927-32. doi: 10.1080/15384101.2017.1363941. PMID: 28886268; PMCID: PMC5638363

(received 21.04.2020, published online 29.06.2020)

(одержано 21.04.2020, опубліковано 29.06.2020)

Abstract

**M. Chemych,**

**I. Lutai,**

*Sumy State University, 2, Rymkogo-Korsakova st., 40007 Sumy, Ukraine*

**LYME DISEASE. MODERN ISSUE CONDITION (LITERATURE REVIEW)**

Nowadays Lyme disease (systemic tick-borne borreliosis, Lyme borreliosis) remains one of the most widespread zoonotic diseases with inoculable transmission mechanism, with ixodic ticks as carriers and *Borrelia burgdorferi sensu lato* as causative agent. The disease is characterized by a staged course and severe damage to various organs and systems.

In Ukraine, the natural foci of this disease are almost throughout the country. Sumy region occupies a leading place in terms of morbidity. In Ukraine, the most affected regions are: Kyiv (29.00 cases per 100 thousand population), Cherkasy (25.4), Vinnitsa (23.9), Sumy (25.89) regions and Kyiv city (22.54). Lyme disease is mainly registered in the spring-autumn period, this may be due to increased visits to recreation areas and seasonal activity of ticks (May–June, September–October).

Scientific data about etiology, epidemiology, clinical course, diagnostics, therapy and disease preventive measures were analyzed.

It was found that *B. burgdorferi s. l.* is one of the most widespread agents with inoculable transmission mechanism on the European continent, including Ukraine. There is no single worldwide conception concerning preventive measures, diagnostics and treatment, which necessitates further study of this problem. Detection of antibodies to *B. Burgdorferi s. l.* in the human blood serum is not an evidence of infection, but testifies previous contact with these pathogens and presence of high risk of Lyme disease development.

To improve the epidemiologic situation concerning Lyme disease it is required to study sites of the disease in Ukraine more thoroughly, to improve epidemiological surveillance system by creating disease spread map for diseases which are transferred by ticks in Sumy region, to plan a series of anti-epidemic and preventive measures, which are of practical use for population, to prevent asymptomatic disease course and chronization.

**Keywords:** Lyme borreliosis, features, etiology, epidemiology, clinic, diagnostics.

**Corresponding author:** [i.lutai@kinf.sumdu.edu.ua](mailto:i.lutai@kinf.sumdu.edu.ua)

## Резюме

М. Д. Чемич,

І. В. Лутай,

Сумський державний університет,  
вул. Римського-Корсакова,  
2, м. Суми, Україна, 40007

## ХВОРОБА ЛАЙМА. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

На даний час хвороба Лайма (системний кліщовий бореліоз, Лайм-бореліоз, лаймська хвороба, Lyme disease), залишається одним з найпоширеніших природно-осередкових захворювань із трансмісивним механізмом передачі збудника, переносниками якої є іксодові кліщі, а збудниками це спірохети комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Захворювання характеризується стадійним перебігом та тяжкими ураженнями різних органів та систем.

В Україні природні осередки цієї хвороби є практично на всій території. Сумська область за рівнем захворюваності посідає провідне місце. Найбільш ураженими є: Київська (29,00 випадків на 100 тис. населення), Черкаська (25,4), Вінницька (23,9), Сумська (25,89) області та м. Київ (22,54). Переважно хвороба Лайма реєструється у весняно-осінній період, це може бути пов'язано зі збільшенням відвідування зон відпочинку та сезонною активністю кліщів (травень–червень, вересень–жовтень місяці).

Проаналізовано сучасні наукові данні про етіологію, епідеміологію, клінічний перебіг, діагностику, терапію та профілактику захворювання.

Встановлено, що *B. burgdorferi s. l.* є одним з найбільш поширених збудників з трансмісивним механізмом передавання, на європейському континенті, у тому числі і в Україні. Відсутня єдина світова думка з питань профілактики, методів діагностики та лікування, що вимагає подальшого вивчення цієї проблеми. Виявлення антитіл до *B. burgdorferi s. l.* у сироватці крові людей не є доказом інфекції, але свідчить про їх контакт з цими патогенами і наявності високого ризику розвитку хвороби Лайма.

Для поліпшення епідемічної ситуації хвороби Лайма необхідно більш глибоко вивчати осередки даного захворювання як в Україні, вдосконалити систему епідеміологічного нагляду, розробивши карту поширення хвороб, які передаються через укуси кліщів на Сумщині. Спланувати низку протиепідемічних і профілактичних заходів, що мають практичне значення для населення, попередити прихований перебіг хвороби та хронізацію.

**Ключові слова:** Лайм бореліоз, особливості, етіологія, епідеміологія, клініка, діагностика.

Автор, відповідальний за листування: [i.lutai@kinf.sumdu.edu.ua](mailto:i.lutai@kinf.sumdu.edu.ua)

## Вступ

Хвороба Лайма (ХЛ) в Україні займає провідне місце серед природно-осередкових інфекцій з трансмісивним механізмом передачі збудника, пов'язана з іксодовими кліщами. Природні осередки зареєстровані у країнах СНД, Східній Європі, Канаді, Австралії, США (досягають до 500 випадків на 100 тис. населення) [6]. Що до Європи, то несприятлива ситуація з ХЛ складається у країнах Прибалтики, Фінляндії, Словенії, Польщі, Чехії, Угорщини, (100 випадків на 100 тис. населення) [7].

В Україні природні осередки цієї хвороби простягаються по всій лісовій і лісостеповій зоні від Східних до Західних кордонів. Фіксація випадків ХЛ та тенденція до її зростання спостерігається в усіх регіонах нашої країни [12, 13]. Офіційно реєстрація хвороби ведеться з 2000 р., але про перші випадки захворювання відомо ще з 1994 р. У 2015 р. інцидентність складала 7,96 на 100 тис. населення, а у 2019 р. вона зросла до 10,62. Перевищення середнього рівня показників реєструється у Київській (29,0), Черкаській (25,4), Вінницькій (23,09), Сумській (25,89) обла-

стях та м. Київ (2,54). Пік активності кліщів в Україні реєструється в травні, який збільшився у 4,23 раза у порівнянні з 2018 р.). Найбільший відсоток хворих припадає на працездатне населення, що призводить до значних збитків державі [58].

Для того, щоб попередити її розповсюдження, необхідно вивчити епідеміологічні, клінічні, патогенетичні особливості хвороби та знайти сучасні шляхи їх вирішення. Оскільки іксодові кліщі є переносниками не лише ХЛ але й кліщового енцефаліту, ерліхіозу, бабезіозу людини і тварин, коксієльозу, моноцитарного ерліхіозу та гранулоцитарного анаплазмозу людини, необхідно з'ясувати діагностичні особливості, які вирізняють ХЛ від інших недуг [10].

**Мета.** Проаналізувати сучасні наукові данні щодо епідеміології, клініки, патогенезу, діагностики, лікування, профілактики хвороби Лайма та визначити можливі напрямки покращання діагностики, лікування хвороби і профілактики хвороби.

**Результати та обговорення.** Найперші повідомлення про системний кліщовий бореліоз з'явилися у 1975 р. у США, у штаті Коннектикут, містечку Лайм, де були і проведені перші дослідження та де пізніше вона отримала назву хвороба Лайма [1]. Але окремі клінічні форми ХЛ були описані у науковій літературі ще раніше. Так, наприклад, результати дослідження кільцеподібної мігруючої еритеми, яку ми зараз розглядаємо як «золотий маркер» первинного шкірного вияву хвороби Лайма, були опубліковані у 1910 р. Арвідом Афцеліусом у його роботі «Eritema chronica migrans». Вперше випадки хвороби дітей і дорослих були названі як ювенільний ревматоїдний артрит. Згодом Аленом Стиром у 1997 р. було діагностовано хворобу після присмокування кліщів і поєднання артриту з мігруючою кільцеподібною еритемою [2, 3]. Деякі дослідники вважали, що шкірні вияви хвороби мають алергічну природу, частина схилилася до думки, що однією з форм кліщового енцефаліту є захворювання, які супроводжувались кільцеподібною еритемою після укусу кліща. Лише дослідження проведені у 60-х роках минулого століття К. Г. Уманським (1962 р.) та Б. П. Боржеком (1965 р.) довели відсутність вірусу кліщового енцефаліту у кліщовій еритемі, що дозволило їм віднести кліщові еритеми до захворювань не енцефалітної етіології. При проведенні ряду мікробіологічних, імунологічних, клінічних тестів, в яких було взято виді-

лення спірохет від хворих, тварин-господарів та інших видів іксодових кліщів у США та у Європі, дозволило встановити, що спорідненість за етіологією хронічної мігруючої еритеми та кліщового бореліозу. [1, 2].

Завдяки французькому мікробіологу Амадею Боррелю рід *Borrelia* і отримав свою назву. Рід *Borrelia* входить у сімейство *Spirochaetaceae*, ще включає в себе два роди, крім борелій: *Treponema* і *Leptospira*. У 1884 році на честь американського вченого Віллі Бургдорфера, який навчався у Швейцарії (м. Базель) було надано самостійну видову назву *B. burgdorferi* [4]. Вперше назва збудника хвороби Лайма *B. burgdorferi* була використана у роботі Jonson R. в 1984 році.

Відкриття збудника, вивчення клінічних аспектів захворювання дозволило у 1977 р. виділити кліщовий бореліоз в окрему нозологічну форму.

Сімейство *Spirochaetaceae*, рід *Borrelia*, охоплює значне число збудників інфекції людини і тварин. У світі виділено понад 20 генетичних груп, що відносяться до комплексу *B. burgdorferi sensu lato*. Патогенними для людини вважають *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. Valaisiana*, *B. afzelii*, *B. lusitanae*, *B. spielmani*, *B. miyamotoi*, *B. miyoni* [11].

Форма *B. burgdorferi* спіралевидна, що складається з осьової нитки, навколо розміщена цитоплазма, її довжина від 11 мкм до 25 мкм і ширина  $0,18 \div 0,25$  мкм але розміри можуть дещо змінюватися [8, 11]. Життєздатність культивованих *B. burgdorferi* може сягати декілька років при температурі  $70-90^{\circ}$  C. Бактерії швидко гинуть під дією УФ опромінення і кип'ятіння, чутливі до дезінфектантів та не існують поза організмом хазяїна. В організмі людини борелії можуть зберігатися до 10 років.

Антигенна гетерогенність борелій, здатність змінювати антигенну структуру, гальмування комплемент залежного фагоцитозу, трансформація у L форму та можливість утворення цист у ході інфекційного процесу є чинниками, що забезпечують довготривалу персистенцію збудника та вислизання від імунної відповіді і переходу у хронічну форму [17]. У морфологічному відношенні вони більш схожі з трепонемами [15], мають групи поверхневих антигенів *Osp A*, *Osp B* і *Osp C*, *Osp D*, *OspE*, *OspF*, *OspG*, але найбільша варіабельність виявляється у *B. garinii* (*Osp C* – 13 варіантів; *Osp A* – 7), і *B. afzelii* (за *Osp C* – 8, *Osp A* – 2).

Імуногенами (поверхневими білками) й визначають відмінність окремих штамів. Встановлено і інші антигени борелій: р83/100, Р-73, Oms66 (Р66), HSP60 (р60), Р 58, флагеліну (Р41), VmpA (р39), Osp17, р 21, р 30, р18, VlsE, які розподілені не рівномірно по Земній кулі. В Євразії виявляються групи *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garini*, *B. garini* (тип NT29), *B. valaisiana* (група VS 116), *B. lusitanae* (група PotiB2), *B. tanukii*, *B. Turdae*, *B. Japonica*. В Америці це: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. andersonii* (група DN127), CA55, 25015, 21038. [12, 13].

За останні роки при оцінці результатів досліджень та клінічних спостережень можемо припускати що характер органних уражень у пацієнта залежний від виду борелій: взаємозв'язок між *B. burgdorferi sensu stricto* і Лайм-артритом, *B. garinii* і неврологічною клінікою, *B. afzelii* з хронічним атрофічним дерматитом. У різних нозоареалах цієї інфекції, що можуть мати у своїй основі генетичну гетерогенність комплексу *B. Burgdorferi*, спостерігаються деякі відмінності у клінічній картині перебігу хвороби Лайма. Велика кількість видів антигенів у зовнішній оболонці борелій, які схожі з антигенами інших мікроорганізмів, зумовлює наявність перехресних імунологічних реакцій [18].

Деякі автори пропонують виділити захворювання, спричинене *B. miyamotoi*, окремо від хвороби Лайма, що викликається групою *B. burgdorferi sensu lato*. Патогенність *B. miyamotoi*, виділеної з кліщів *I. persulcatus* і ідентифікованої в Японії у 1995 р., як невідомий вид, належить до групи збудників поворотних гарячок, пізніше *B. miyamotoi* була виявлена у кліщах виду *I. ricinus* і *I. persulcatus* у Німеччині, Швеції, Естонії, Словенії, Польщі, а також у кліщах *I. pacificus* і *I. scapularis* – у США. Недуга, яка викликається *B. miyamotoi*, за клінічною симптоматикою подібна до безеритемної форми Лайм-бореліозу та характеризується виразнішим інтоксикаційним, гарячковим, больовим та астено-вегетативним синдромами, підвищенням активності трансаміназ, лейко- та тромбоцитопенією [14, 15].

В Україні циркулюють 5 генотипів борелій: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garini*, *B. Valaisiana*, *B. afzelii*, , *B. A14S*. Але патогенними для людини є три види борелій: *B. burgdorferi sensu stricto*, збудник класичної американської хвороби Лайма, який розповсюджений також у Європі; *B. garini* та *B. afzelii* мають євразійські ареали [ 18].

При цьому один й той же кліщ може містити два та більше збудника, що створює умови для розвитку мікст-інфекції.

Захворюваність на ХЛ характеризується сезонністю, яка триває з травня по вересень [8, 9, 19]. На сьогодні досліджено та підтверджено 4 головних шляхи передачі збудника хвороби: трансмісивний (через присмокування кліща), контактний (контамінація випорожненнями або частинками тіла кліща), аліментарний (при споживанні сирого козячого, рідше коров'ячого молока), трансплацентарний [5, 9]. Життєвий цикл більшості видів іксодових кліщів зазвичай триває 2 роки [8]. В природі резервуаром інфекції *B. burgdorferi* s. l. являються миші і птахи, у яких даний мікроорганізм не викликає захворювання. Теплокровні тварини, зокрема олені, собаки, лисиці та ін., відіграють важливу роль у життєвому циклі кліщів роду *Ixodes*. Личинки кліщів частіше паразитують на дрібних гризунах, німфи і статевозрілі особини – в основному на лісових тваринах, при цьому значна епідеміологічна роль у розповсюдженні іксодових кліщів належить собакам [8, 9].

Сприятливість людини до борелій дуже висока. До групи ризику відносяться особи працездатного віку (30–60 років), при цьому відсоток жінок, що хворіють найвищий, 10 % від загальної кількості хворих становлять діти (рідше хворіють діти раннього віку)[9].

Дослідники з Університету Масарика у Брно (Чехія), провели дослідження, які засвідчили: кліщі полюбляють людей з групою крові А(II) (36 % випадків), найменше – з групою В(III) (15 %). Ті, у кого група крові 0(I) або АВ(IV), можуть, звичайно, стати жертвою цих паразитів, проте – згідно з дослідженнями – вони не є бажаним об'єктом нападу кліщів [56].

На даний час патогенез хвороби Лайма вивчений недостатньо. В організмі голодного кліща борелії містяться у епітелії середнього відділу кишечника, там відбувається розмноження з виходом спочатку в гемолімфу, а потім у слинні залози. Інфікування людини відбувається при присмокуванні кліща, через його слину. Проникнення у дерму і виходу борелій в судини являється початком гематогенної дисемінації спірохет. Збудник поширюється лімфогенно і периневрально, у залежності від місця присмокування кліща. Борелії можуть набувати неактивної форми: сферопласти і L-форми, при сприятливих умовах для збудника можуть мати антигенний вплив [21].

Унікальність патогенезу інфекції *B. burgdorferi* s. l. у людському організмі обумовлена декількома взаємопов'язаними факторами: складним життєвим циклом мікроорганізму, у якого відбувається зміна біотичних середовищ існування: гризуни / птахи > кліщ (яйце > лярва > німфа > імаго) > тварини / людина; високою часткою плазмодійної генетичної інформації; здатністю до дисемінації і персистування; відсутністю феномена токсинування; патогеніндукованим (антигенна мімікрія) автоімунним процесом; генетично детермінованою реакцією імунної системи людини [8].

Існує 3 стадії хвороби Лайма. 1-ша – або стадія локальної інфекції (еритемна, первинне накопичення збудника), яка характеризується розвитком патологічного процесу у місці проникнення збудника у вигляді мігруючої еритеми, яка може і не мати кільцеподібну форму, але є достовірним клінічним маркером бореліозу. За рахунок захисної запальної реакції макроорганізму борелії можуть елімінувати, а саме захворювання на цьому етапі – завершитися. Але у цей період захист організму забезпечують клітинні і гуморальні фактори неспецифічної резистентності, які не здатні справитися з бактерією, особливо зі стійкими штамми, що призводить до прогресування захворювання та переходу його до наступної стадії дисемінації [8, 17].

2-га стадія – дисемінації борелій, від місця потрапляння збудника із током лімфи і крові у внутрішні органи, суглоби, лімфатичні вузли, а потім, навіть, і в мозкові оболонки. Судинні реакції у місці запалення створюють сприятливі умови для проникнення збудника у кров'яне русло або їх рух через ендотеліальні клітини шляхом прямої пенетрації у просвіт судини. Активізація імунної системи проходить на ранніх етапах з реалізації Т-клітинної імунної відповіді, а пізніше залучається В-клітинна відповідь з утворенням специфічних імуноглобулінів IgM (у період з 3 до 6 тижня) та IgG (підвищуються поступово протягом місяців та років) [17].

На 3-ій стадії хронічної (пізньої) інфекції (персистуюча, автоімунна, стадія органних уражень) вражаються органи-мішені – шкіра, нервова система, суглоби, очі. На цій стадії інфекційного процесу спостерігається підвищення індексу стимуляції лімфоцитів крові, їх проліферація та збільшення окремих клонів клітин (Т-супресори, Т-хелпери, сенсibilізовані до більшості білків борелій) [17, 22, 23]. Збільшення IgM та IgG до збудника спостерігаємо за ра-

хунок наростання числа функціональної активності В-лімфоцитів. Це підтверджує можливість перехресної реакції імунної системи з антигенами мікробної клітини та макроорганізму, внаслідок чого формується (утворюється) автоімунний механізм патологічних змін в органах та довготривала персистенція збудника у тканинах та міжклітинних просторах [17, 24]. У наступному прогресуванні захворювання цей механізм відіграє важливу роль у патогенезі Лайм-бореліозу.

Від інфікування до маніфестації хвороби проходить у середньому 8–12 днів. Клінічно, локалізована стадія ранньої інфекції, у 50 % супроводжується швидкою втомлюваністю, загальним нездужанням, помірним головним болем, запамороченням, порушенням сну, підвищеною дратівливістю, мігруючими болями у м'язах, кістках, суглобах, у деяких випадках нудотою та болями у животі, рідше генералізованою лімфаденопатією, болем у горлі, кашлем, набряком яєчок. Для цієї стадії характерно виникнення мігруючої еритеми (*erythema migrans*) (ME). ME являється основною клінічною ознакою захворювання. З'являється через 3–32 дні у вигляді червоної плями або папули на місці укусу кліща, у центрі ураження інтенсивність зміни менш виражена. Розміром 0,5–1 см, що збільшується на 0,5 см/добу і може сягати 15–20 см (проте ступінь тяжкості захворювання не пов'язаний з їх розмірами), овальної чи округлої форми з чіткими, яскравими, інколи піднятими над рівнем здорової шкіри краями. На місці початкового ураження іноді спостерігається еритема, з'являються везикула і некроз (первинний афект). У межах зовнішньої межі можемо бачити кілька червоних кілець, центральна частина яких із часом блідне. На місці колишньої еритеми часто зберігається пігментація і лущення шкіри, тому хворі часто скаржаться на помірний свербіж та локальний дискомфорт. Можливе виникнення інших симптомів ураження шкіри: висипань на обличчі, кропив'янки, скороминучих точкових і дрібних кільцеподібних кон'юнктивіту. Перші симптоми недуги поступово починають зникати протягом декількох днів (тижнів) навіть без лікування [17, 25].

Друга стадія – це дисемінована стадія ранньої інфекції, її пов'язують із дисемінацією борелій від первинного вогнища у різні органи, вона характеризується переважним ураженням нервової, серцево-судинної систем, шкіри, суглобів, очей. Найчастіший вияв цього періоду

захворювання це поява дисемінованих множинних еритем, через 3–5 тижнів після укусу кліща. У хворих на безеритемні форми захворювання часто перебігає тяжче. З боку нервової системи з'являються синдроми серозного менінгіту, менінгоенцефаліту; неврит лицьового нерва, мононеврити, полірадікулоневрит, мієліт; синдроми ураження периферичної нервової системи (міалгії, невралгії, радікулоалгії). При ураженні ССС це атріовентрикулярна блокада I або II ступеня, порушення ритму, внутрішньошлуночкові порушення провідності, дифузні ураження серця. При ураженні очей – увеїт. Хворі відмічають біль у кістках, м'язах, сухожиллях, навколосуглобових сумках [26–28].

Третя стадія, яка від початку захворювання може тривати від декількох місяців до декількох років, характеризується хронічним безперервним або рецидивуючим перебігом із переважанням ураженням суглобів, шкіри, нервової системи, та виявляється олігоартритом великих суглобів, хронічним енцефаломієлітом, спастичними парепарезами, атаксією, стертими розладами пам'яті, хронічною аксональною радікулопатією, поширеним дерматитом, атрофічним акродерматитом і склеродермоподібними змінами шкіри, кератитом, ендодфальмітом. Часто реєструється при безеритемній формі захворювання [29–31].

При залученні в процес нервової системи при ХЛ на різних стадіях її перебігу під час гострого періоду захворювання у більшості випадків спостерігаються неврологічні ознаки ураження центральної (основними формами є менінгіт та менінгоенцефаліт) [9] та периферичної частини нервової системи (можна описати двома синдромами – алгічним та аміотрофічним). Ряд дослідників вказують на значний відсоток (30 %) невритів лицьового нерва, які пов'язують з ураженням VII пари черепних нервів. Так, D. Hyden досліджуючи етіопатогенез ізольованого лицьового невриту у 147 хворих, встановив, що у 11 % випадків причиною захворювання стала *B. burgdorferi*. Антибіотикотерапія у цих хворих забезпечила стійкий регрес неврологічної симптоматики [32].

У хронічному періоді недуги ураження центральної та периферичної нервової системи характеризуються схожою симптоматикою: супроводжується енцефалопатією, енцефалітом, енцефаломієлітом, цереброваскулярним нейробореліозом, хронічною радікулонейропатією, полінейропатією. Діагностика нейробореліозів є

досить проблемною. Європейською Федерацією Неврологічних Товариств (EFNS) розроблені критерії діагнозу «Нейробореліозу»: наявність неврологічної симптоматики, плеоцитозу у цереброспінальній рідині (ЦСР), інтратекціальних імуноглобулінів до *B. burgdorferi*. При наявності 2 з 3 перерахованих вище ознак можливо діагностувати нейробореліоз [35].

Дослідники з Швеції (Skogman et al.) запропонували клінічний тест, який зможе оцінити ймовірності нейробореліозу у дітей – NeBoP score, який має високу діагностичну потужність (90 %) і корисний для прийняття рішення про курс ранньої антибактеріальної терапії [36].

Також є повідомлення, в яких обговорюється теорія спірохетозної інфекції при розсіяному склерозі. Клінічно підтвердження цієї теорії показало, що рання антибіотикотерапія мала позитивний ефект у 70 % хворих. А у результаті застосування протиспірохетозної терапії препаратом срібла у деяких випадках розсіяного склерозу, вдавалося досягти тривалої ремісії захворювання [33].

Окремі дослідження присвячені ролі борелій у розвитку хвороби Альцгеймера, що є однією з форм пресинільної деменції. Так, авторами було встановлено наявність спірохет у сироватці та лікворі у 13 пацієнтів із 14 обстежених з хворобою Альцгеймера [34].

Епідеміологічний анамнез захворювання і клінічні симптоми, мають важливе значення у діагностиці хвороби Лайма. Можливе встановлення клінічного діагнозу на підставі факту присмокування кліща або прибуття з неблагополучної території, перебування у лісовій зоні ендемічного району, та наявності первинного афекту – мігруючої еритеми (достовірним клінічним діагностичним ознакою є наявність мігруючої еритеми, при цій формі захворювання не вимагається серологічного підтвердження) та при наявності інтоксикаційного синдрому протягом місяця після присмокування кліща [5].

Основними методами діагностики Лаймбореліозу є лабораторна верифікація бореліозної інфекції, яка допомагає прийняти рішення у більш складному випадку захворювання.

Серологічна діагностика повинна проводитися згідно двоступеневим критеріям, розробленим Centers for Disease Control and Prevention (CDC) і погодженими на Другій національній конференції з серологічної діагностики хвороби Лайма. Даний підхід полягає в застосуванні

імуноферментного аналізу (ІФА), який більш чутливий на першому етапі, і, якщо результат позитивний, підтверджуємо методом імуноблоту, що має більшу специфічність. За рекомендаціями, чинними у США для підтвердження діагнозу повинні бути виявлені імуноглобуліни класу М (IgM) як мінімум до 2-х антигенів з 3, а імуноглобуліни класу G (IgG) – до 5 з 10 [37]. IgM з'являються першими, на 2–4 тижні від початку хвороби, пік продукування антитіл припадає на 3–6 тижнів (в деяких даних на 8–10 тижнів), з подальшим повільним зниженням. IgG з'являються поступово з 4–6 тижня недуги, пік припадає на 4–6 місяць після початку захворювання. Гуморальна імунна відповідь може бути представлена антитілами більш ніж до двадцяти антигенів *B. burgdorferi*. Близько 50 % становить чутливість визначення антитіл на перших тижнях, зі збільшенням до 90 % у подальшому [37]. У спинно-мозковій рідині (СМР) можуть з'являтися специфічні інтратекальні IgG і IgM, при нейробореліозі у 80 % випадків вони визначаються через 2 тижні після присмокування, у 100 % вже після 7 тижнів. Одним з важливих методів діагностики є визначення індексу інтратекального синтезу антитіл (antibody index, AI), що полягає у співвідношенні СМР/з концентрацією антитіл у плазмі. Цей метод характеризується високою чутливістю, особливо у дітей, але повинен оцінюватися разом з іншими параметрами через на низьку специфічність [38].

У деяких роботах [44] було показано, що використання у якості критерію позитивного результату наявність IgG до VlsE методом імуноблоту замість критеріїв CDC здатне збільшити чутливість тесту на ранніх стадіях хвороби Лайма. Перевагою цього методу є виявлення специфічних антитіл до певних антигенів збудника, цей метод дозволяє встановити роль окремих антигенів у формуванні імунної відповіді на певній стадії інфекції. Недоліками є мала інформативність цього методу на ранніх стадіях захворювання. Його доцільно використовувати для оцінки ефективності проведеного лікування. Розробка тесту, де антигенною детермінантою виступає РерС10 (інваріантний фрагмент антигену OspC) також може бути використана для ранньої діагностики Лайм-бореліозу [39].

Необхідно зауважити, що в останні роки біохіміками Нью-Йоркського університету Стоні-Брук розроблено новий експрес-метод діагностики кліщового бореліозу, тест названий

PreVue. Метод заснований на знаходженні у крові пацієнта антитіл до збудника, що виявляються за допомогою генетичних маркерів. Позитивні результати виявлялися у 53 % хворих у доклінічній стадії ХЛ, у 70 % обстежених з вираженою клінічною картиною хвороби і у 100 % випадків на пізніх стадіях. Хибнопозитивних реакцій при проведенні тесту виявлено не було. На жаль, цей тест ще не набув широкого поширення, в тому числі і у нас в Україні [57].

Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) можемо визначити інфікованість бореліями кліщів та виявити специфічні ділянки ДНК борелій у шкірному біоптаті, крові, сечі, цереброспинальній та суглобовій рідині. У біоптатах шкіри, хворих з МЕ або акродерматитами, або синовіальної рідини у пацієнтів з Лайм-артритами, ДНК виявляється у 50–75 %, більш чутливий при дослідженні синовіальної рідини. ПЛР-дослідження може бути корисним для виявлення нещодавно відкритих генотипів *B. miyamotoi* і *B. mayonii* [37].

У даний час з'являються нові методи діагностики Лайм-бореліозу: enzyme-linked immunospot assay (ELISPOT), визначення CXCL13 у СМР, тест трансформації лімфоцитів (LTT, LTT-MELISA), визначення антигенів у сечі, популяціях CD57 + / CD3- клітин у крові, виявлення L-форм борелій [39, 41]. Але діагностична цінність цих методів не доведена.

Використання мікроскопічного методу, при якому досліджують гемолімфу кліща, шкірний біоптат, синовіальну оболонку суглоба та ліквор, ендокорд, за допомогою сріблення борелій, не дає високої достовірності отриманих результатів [42].

У СМР при неврологічних ознаках захворювання визначається не високий лімфоцитарний плеоцитоз, підвищення концентрації глюкози та білку, зниження концентрації хлоридів [43]. У загальному аналізі крові зміни не значні, можливий помірний лейкоцитоз, лімфоцитоз, еозинофілія та прискорення ШОЕ. У біохімічному аналізі крові не значне збільшення вмісту у крові трансаміназ, креатинкінази, лактатдегідрогенази [55].

На даний момент є різні рекомендації IDSA (Infectious Diseases Society of America), ILADS (The International Lyme and Associated Diseases Society) та вітчизняних дослідників, з діагностики, лікування та профілактики хвороби Лайма. Для етіотропного лікування недуги використовують антибіотики чотирьох фармакологічних

груп: пеніциліни, тетрацикліни (у дітей старше 8 років), цефалоспорины (третього і четвертого поколінь) і макроліди [45–47].

Лікування Лайм-бореліозу має бути комплексним та включати етіотропну та патогенетичну терапію, але єдиний підхід до антибактеріальної терапії на сьогодні відсутній і застосування антибіотиків широкого спектру дії різних фармакологічних груп, не дає можливості сформулювати остаточні рекомендації щодо вибору конкретного етіотропного засобу та схеми його лікування [46, 48, 49].

Застосування антибіотикотерапії на ранній стадії захворювання зменшує ризик розвитку вторинної еритеми, порушень з боку серцево-судинної та нервової системи, опорно-рухового апарату, та у подальшому має сприятливий перебіг даної патології [45, 50, 51]. У першу стадію ХЛ при ураженні шкіри за даними рекомендацій IDSA, ILADS та вітчизняних дослідників, слід застосовувати препарати тетрациклінового ряду – доксициклін, у рекомендованій дозі 200 мг на добу протягом – 14–21 день (IDSA), 10–21 день (ILADS), 10–14 днів (вітчизняні та російські рекомендації). З групи пеніцилінів рекомендовано приймати амоксицилін; у групі цефалоспоринов – цефтріаксон та цефуросим; з групи макролідів – азитроміцин та кларитроміцин. Згідно з рекомендаціями ILADS при ураженні нервової системи (гострий менінгіт, неврит шкірних гілок нервів) доцільно використовувати цефтріаксон 2 г внутрішньовенно протягом 14 днів та доксициклін 0,2 г 1 раз на день перорально. На стадії дисемінації захворювання, згідно цих рекомендацій, слід застосовувати препарати групи: тетрациклінів (доксициклін), пеніцилінів (амоксицилін, амоксиклав, міноциклін), цефалоспоринов (цефуросим, цефтріаксон), макролідів (азитроміцин, кларитроміцин). На стадії персистенції до складу етіотропної терапії при ураженнях ЦНС, опорно-рухової та серцево-судинної системи доцільно залучати – цефтріаксон. Однак немає даних про найефективніші режими терапії. Проведені дослідження не виявили відмінностей при різних режимах тривалості і дозування [37]. Крім того, порівняння доксицикліну (пероральне введення) і цефтріаксону (внутрішньовенне введення), що застосовується 14-денним курсом, не виявило різниці у ефективності лікування [39].

Летальність спостерігаються рідко, в основному хвороба характеризується доброякісним перебігом, прогноз сприятливий. Імунітет при

ХЛ нестерильний, відбуваються повторні випадки зараження через. Після перенесеної захворювання можуть зберігатися астеновегетативні реакції (порушення сну, гіперзбудливості, емоційної лабільності), це стан, який не вимагає лікування, якщо раніше був проведений курс антибіотикотерапії. Цю патологію характеризують як «Post-Lyme-Disease syndroms» (PLDS) і за Американськими та Європейськими рекомендаціями (за винятком спільнот ILADS і DBG), [43, 52].

До неспецифічної профілактики ХЛ можна віднести методи, що містять захист людини від присмокування кліща. Рекомендації Національної служби здоров'я Великобританії (NHS): прикривайте шкіру одягом; штани заправляйте в шкарпетки; збризніть одяг засобом, який відлякує комах (репелентом); намагайтесь ходити лише стежками там, де це можливо; одягайте одяг світлих кольорів, так кліща буде легше помітити [52].

Антибіотикопрофілактика Лайм-бореліозу це лікування інфекції ще у періоді інкубації. Так ми можемо значно зменшити курси та дози препаратів, ніж при клініці даної недуги. В інкубаційному періоді кількість борелій значно менша та ефект від антибіотикотерапії значно вищий, коли встановлено інфікування самого кліща збудником [47–49].

У більшості випадків дослідження кліща (методами темнопольної мікроскопії та ПЛР) не проводять, тому сам факт присмокування кліща є підставою до звернення за медичною допомогою до лікаря-інфекціоніста та проведення курсу антибіотикопрофілактики [53, 57]. Але існують роботи, у яких превентивне лікування не рекомендують, тому що менш ніж 5 % підтверджених присмокувань кліща призводять до розвитку інфекційного процесу. При спостереженні пацієнтів з присмокуванням кліщів виявлені випадки сероконверсії без розвитку недуги у випадках присмокування не контамінованих (за даними ПЛР) кліщів. Відомі також випадки розвитку хвороби при присмокуванні не заражених кліщів. Ці дані вимагають подальших досліджень у напрямку профілактики даного захворювання [53].

Для екстреної антибіотикопрофілактики хвороби Лайма за рекомендаціями IDSA, ILADS та вітчизняних дослідників пропонується призначення антибіотиків таких груп: пеніцилінів (амоксицилін та комбінований амоксицилін з клавулановою кислотою, тривалість курсу 5–14

діб, в дозах 500 мг та 625 мг – 3 рази на добу), тетрациклінів (доксциклін 100–200 мг/день, тривалість курсу 5–7 діб), цефалоспоринів (цефтріаксон у дозі 2 г на день протягом 5–7 діб; цефіксим у дозі 400 мг на добу протягом 10–14 діб), які високоефективні при лікуванні маніфестних форм захворювання [48, 49].

Вакцина від Лайм-бореліозу «LYMErix» була розроблена «Glaxo Smith Kline» (Великобри-

танія), ліцензована FDA у 1999 року, і містила в собі рекомбінантний OspA антиген і гідроксид алюмінію. У цей же час була розроблена подібна OspA-вакцина «Pasteur Merieux Connaught» (Франція) [54]. Але через малий попит на ці вакцини, їх виробництво було припинено. На даний час в Україні вакцинація відсутня.

### Висновки

1. *B. burgdorferi* s. l. є одним з найбільш поширених збудників з трансмісивним механізмом передавання, на європейському континенті, у тому числі і в Україні. При поглибленому вивченні хвороби Лайма відсутня єдина світова думка з питань: профілактики, методів діагностики та лікування, що вимагає подальшого вивчення цієї проблеми.

### Перспективи подальших досліджень

Розробивши карту поширення інвазованих кліщів, можна впровадити низку протиепідемічних і профілактичних заходів, це матиме практичне значення для попередження інфікування, виявлення прихованого перебігу та хронізації хвороби.

2. Виявлення антитіл до *B. burgdorferi* s. l. у сироватці крові людей не є доказом інфекції, але свідчить про їх контакт з цими патогенами і наявності високого ризику розвитку хвороби Лайма.

3. Для покращання епідемічної ситуації хвороби Лайма потрібно більш детально вивчати осередки даного захворювання, вдосконалити систему епідеміологічного нагляду, розробивши карту розповсюдження хвороб, які передаються через укуси кліщів.

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Відомості про авторів

Чемич Микола Дмитрович – професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету (адреса: провул. Гетьманський, 23/1, буд. 5, м. Суми, 40002, тел. +380506310579; +380672510771);

Лутай Інна Валеріївна – аспірант кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету (адреса: вул. Івана Виговського 6 кв. 113, м. Суми, 40002, тел. +380990414914).

### References (список літератури)

1. Steere AC. Lyme disease. *N. Engl. J. Med.* 1989;321(9):586–596. doi:10.1056/NEJM198908313210906
2. Uchaikin VF, Shamsheva OV. *Infektsii y Ditei* [Infectious in Children]. M.:Geotar-media, 2015. 387 – 391 p.
3. Steere A, Malawista S, Hardin A. Erythema chronicummigrans and Lyme arthritis. Theen larging clinical spectrum (literature reviewer). *Intern. Med.* 1977;86(6):685–98.
4. Wormser G, Dattwyler R, Shapiro E et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1089–1134. doi: 10.1086/
5. Anan'eva LP. Lime-borreliosis or ixodid tick-borne borreliosis. Part 1. Etiology, clinic, diagnostics. *Infektsii i antimikrobnaiia terapiia.* 2002;4(2):42–45.
6. Uchaikin VF, Shamsheva OV. *Infektsii y Ditei* [Infectious in Children]. M.:Geotar-media, 2015. 387 – 391 p.
7. Rogovskyy A, Batool M, Gillis DC, Holman PJ, Nebogatkin IV, Rogovska YV, Rogovskyy MS. Diversity of *Borrelia* spirochetes and other zoonotic agents in ticks from Kyiv, Ukraine. *Ticks Tick Borne Dis.*

- 2017;9(2)404–409. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.12.006.
8. Bush LM, Vazquez-Pertejo MT. Tick borne illness-Lyme disease. *Dis Mon.* 2018;64(5):195-212. doi: 10.1016/j.disamonth
  9. Ministry of health of Ukraine. Guidelines on epidemiology, diagnosis and prophylaxis of ixodic tick borelliosis (Lyme disease) in Ukraine. In: *Ministry of health of Ukraine.* 2005(18). Retrieved from: <https://dnaop.com/html/44267>
  10. Wormser G, Dattwyler R, Shapiro E et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme diseases, human granulocytic, and babesiosis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin. Infect.* 2006;43:1089-1134. doi: 10.1086/508667
  11. Bagautdinova LI, Sarkasian DS, Dudariev MV, Malinin OV, Kustarnikov GK, Shakhov VI, Malinin IY. Clinical polymorphism of disease caused by *Borrelia miyamotoi* (literature reviewer). *Practical medicine.* 2013;5(74):125-130.
  12. Walter K, Carpi G, Caccone A, Diuk-Wasser M. Genomic insights into the ancient spread of Lyme disease across North America. *Nat Ecol Evol.* 2017;1(10):1569-1576. Doi: 10. 1038/s41559-17-0282-8.
  13. Talaska T, Krause A, Aberer E, Kaiser R. Epidemiological, biological, and ecological aspects of Lyme borreliosis. Focus on Lyme-Borreliosis (literature reviewer). *DiaSorin.* 2013:5–25.
  14. Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP, Barbour AG, Platonov AE, Brancato J, Lepore T, Dardick K, Mamula M, Rollend L, Steeves TK, Diuk-Wasser M, Usmani-Brown S, Williamson P, Sarksyian DS, Fikrig E, Fish D. Tick Borne Diseases Group. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(7):1183-90. doi: 10.3201/eid2007.131587.
  15. Szulzyk T, Flisiak R. Lyme borreliosis (literature reviewer). *Annals of Parasitologi.* 2012;58(2):63-69.
  16. Moore A, Nelson C, Molins C, Mead P et al. Current guidelines, common clinical pitfalls, and future directions for laboratory diagnosis if Lyme disease, United States. *Emerging Infectious Diseases.* 2016;22(7):1169-1177. doi: 10.3201/eid2207.151694.
  17. Golubovskaia OA, Andreichin MA, Shkruba AV et al, *Infektsionnye bolezni* [Infectious Diseases]. Kyiv: Meditsina; 2014. 784 p.
  18. Shah JS, Crus D, Ward S, Harris NS, Ramasamy R. Development of a sensitive PCR-dot blot assay to supplement serological tests for diagnosing Lyme disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(4)701-709. doi: 10.1007/s10096-017-3162-x
  19. Schwenkenbecher P. Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization. *BMC Infect. Dic.* 2017;17:90-96. doi: 10.1186/s12879-016-2112-z
  20. Shah JS, D'Cruz I, Ward S, Harris NS, Ramasamy R. Development of a sensitive PCR-dot blot assay to supplement serological tests for diagnosing Lyme disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(4)701-709. doi: 10.1007/s10096-017-3162-x
  21. Verhaegh D, Joosten LAB, Oosting M. The Role of Host Immune Cells and *Borrelia burgdorferi* Antigens in the Etiology of Lyme. *Eur Cytokine Netw.* 2017;28(2):70-84. doi: 10.1684/ecn.2017.0396.
  22. Bush LM, Vazquez-Pertejo MT. Tick borne illness-Lyme disease. *Dis Mon.* 2018.;64(5):195-212. doi: 10.1016/j.disamonth.2018.01.007
  23. Maccallini P, Bonin S, Trevisan G. Autoimmunity against a lycolytic enzyme as a Possible Cause for Persistent Symptoms in Lyme. *Med Hypotheses.* 2018;110:1-8. doi: 10.1016/j.mehy.2017.10.024
  24. Crossland NA, Alvarez X, Embers ME. Late Disseminated Lyme Disease: Associated Pathology and Spirochete Persistence Posttreatment in Rhesus. *Am J Pathol.* 2018;188(3):672-682. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.11.005
  25. Batsiura AV. The problem of Lyme borreliosis in the practice of a clinician. *Klinichna immunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia.* 2011;4(43):17-25.
  26. Gilson J, Khalighi K, Elmi F, Krishnamurthy M, Talebian A, Toor RS. Lyme disease presenting with facial palsy and myocarditis mimicking myocardial infarction. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2017;7(6):363-365. doi: 10.1080/20009666.2017.1396170

27. Fu Md J, Bhatta L. Lyme carditis: Early occurrence and prolonged recovery. *J Electrocardiol.* 2017;(17)30:493-4. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.12.035
28. Sá MC, Moreira C, Melo C, Sousa Á, Carvalho S. Lyme disease and juvenile idiopathic arthritis. A pediatric case report. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(6):620-622. doi: 10.1016/j.rbre.2015.09.006.
29. Sowula K, Składzień J, Szaleniec J, Gawlik J. Otolaryngological symptoms in patients treated for tick-borne diseases. *Otolaryngol Pol.* 2018;72(1):30-34. doi: 10.5604/01.3001.0011.5948
30. Baker PJ. Straight talk about chronic Lyme disease. *Am J Med.* 2018;131(6):592-594. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.11.050
31. Lacout A, El Hajjam M, Marcy PY, Perronne C. The Persistent Lyme Disease: “True Chronic Lyme Disease” rather than “Post-treatment Lyme Disease Syndrome”. *J Glob Infect Dis.* 2018;10(3):170-171. doi: 10.4103/jgid.jgid\_152\_17
32. Farshad-Amacker NA. Brainstem abnormalities and vestibular nerve enhancement in acute neuroborreliosis. *BMC Res Notes.* 2013;6:551. Retrieved from: <https://bmresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-6-551>
33. Lantos PM. Chronic Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29(2):325-40. doi: 10.1016/j.idc.2015.02.006
34. Shehab N. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events *Clin Infect Dis.* 2008;47(6):735-43. doi: 10.1086/591126
35. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur. J. Neurology.* 2009;17(1):8-16. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x
36. Skogman BH, Sjöwall J, Lindgren PE. The NeBoP score - a clinical prediction test for evaluation of children with Lyme Neuroborreliosis in Europe. *BMC Pediatrics.* 2015;15:214. doi: 10.1186/s12887-015-0537-y
37. Moore A, Nelson C, Molins C, Mead P et al. Current guidelines, common clinical pitfalls, and future directions for laboratory diagnosis of Lyme disease, United States. *Emerging Infectious Diseases.* 2016;22(7):1169—1177. Retrieved from: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/7/15-1694\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/7/15-1694_article)
38. Mygland A, Liostad U, Fingerle V, Rupprecht T et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *European Journal of Neurology.* 2009;17:8—16. Retrieved from: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x>
39. Sanchez E, Vannier E, Wormser GP, Hu LT. Diagnosis, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis a review. *JAMA.* 2016; 315(16):1767-77. doi: 10.1001/jama.2016.2884
40. Jakson BS. Assessment new culture method for detection of Borelia species from serum of Lyme disease patients. *J Clin. Microbiol.* 2014;52(3):721-4. doi: 10.1128/JCM.01674-13
41. Picha D, Moravcova L, Smiskova D. Prospective study on the chemokine CXCL13 in neuroborreliosis and other aseptic neuroinfections. *Journal of the Neurological Sciences.* 2016;368:214-20. doi: 10.1016/j.jns.2016.05.059
42. Cameron JD, Lorraine BJ, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(9):1103-1135. doi: 10.1586/14787210.2014.940900
43. Maraspin V, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Lyme borreliosis and *Borrelia spielmanii*. *Emerg. Infect. Dis.* 2006;12:1177. doi: 10.3201/eid1207.060077
44. Natalie S. Serious bacterial infections acquired during treatment of patients given a diagnosis of chronic Lyme disease - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(23):607-609. doi: 10.15585/mmwr.mm6623a3
45. Lim S, Kinjo S. Exacerbation of chronic pain after dental extractions in a patient with post-treatment Lyme disease syndrome. *Saudi J Anaesth.* 2018;12(1):112-114. doi: 10.4103/sja.SJA\_47\_17
46. Tseng YJ. Incidence and patterns of extended-course antibiotic therapy in patients evaluated for Lyme disease. *Clin*

- Infect Dis.* 2015;61(10):1536-42. doi: 10.1093/cid/civ636
47. 16 Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Borréliose de Lyme: démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives (literature reviewer). *Medecine et Maladies Infectieuses.* 2007;37(4):187—93.
48. Koedel U, Fingerle V. Lyme neuroborreliosis - epidemiology, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(8):446-56. doi: 10.1038/nrneurol.2015.121
49. Patrick DM. Lyme disease diagnosed by alternative methods: a phenotype similar to that of chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis.* 2015;61(7):1084-91. doi: 10.1093/cid/civ470
50. Saccomanno SJ, Hrelac DA. Recognizing and treating Lyme disease. *Nurse Pract.* 2018;43(8):13-21. doi: 10.1097/01.NPR.0000541469.54290.00
51. Middelveen MJ, Sapi E, Burke J, Filush KR, Fesler MC, Stricker RB. Persistent Borrelia Infection in Patients with Ongoing Symptoms of Lyme Disease. *Healthcare (Basel).* 2018;6(2):33. doi: 10.3390/healthcare6020033
52. Torbahn G, Hofmann H, Allert R, Freitag MH. Efficacy and safety of pharmacological agents in the treatment of erythema migrans in early Lyme borreliosis - systematic review protocol. *Systematic Reviews.* 2016;5(73). doi: 10.1186/s13643-016-0251-3
53. Briciu VT, Flonta M, Tatulescu DF, Meyer F. Clinical and serological one-year follow-up of patients after the bite of Ixodes ricinus ticks infected with Borrelia burgdorferi sensu lato. *Infectious Diseases.* 2017;49(4):277-285. doi: 10.1080/23744235.2016.1258488
54. Stricker RB, Johnson L. Lyme disease vaccination: safety first. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(1):12. Retrieved from: <https://www.lymedisease.org/lyme-disease-vaccine/>
55. Wills AB, Spaulding AB, Adjemian J, Prevots DR, Turk SP, Williams C, Marques A. Long-term follow-up of patients with Lyme disease: longitudinal analysis of clinical and quality-of-life measures. *Clin Infect Dis.* 2016;62(12):1546-1551. doi: 10.1093/cid/ciw189.
56. Žáková, A, Janeček J, Nejezchlebová H, Kučerová HL. Pilot study of ixodes ricinus ticks preference for human abo blood groups using a simple in vitro method. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* 2018;25(2):326-328. doi: 10.26444/aaem/85167
57. Cutler SJ, Rudenko N, Golovchenko M, Cramaro WJ, Kirpach J, Savic S, Christova I. Diagnosing Borreliosis. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases.* 2017;17(1):2-11. doi: 10.1089/vbz.2016.1962
58. Lutai I, Chemych M, Sinuyka V. Lyme disease dissemination in Ukraine. *Medicina.* 2020;56(1):241

(received 12.05.2020, published online 29.06.2020)

(одержано 12.05.2020, опубліковано 29.06.2020)

Наукове видання

# Eastern Ukrainian Medical Journal

Науковий журнал

e-mail: [eumj@med.sumdu.edu.ua](mailto:eumj@med.sumdu.edu.ua)  
<http://eumj.med.sumdu.edu.ua>

Стиль та орфографія авторів збережені

Технічний редактор – Коваль М. В.

Комп'ютерне складання та верстання – Красько Н. А.

Художник-оформлювач – Коваль М. В.

---

Підписано до друку 29.06.2020. Формат 60x84/8  
Папір офс. Друк офс.  
Ум. друк. арк. 14,9. Обл.-вид. арк. 15,9.  
Наклад 100 пр. Замовлення № \_\_\_\_\_

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.  
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру  
ДК № 3062 від 17.12.2007.

Надруковано у друкарні СумДУ  
Вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.