

ISSN: 2617-409X

APMM



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

9`2022

ACTUAL PROBLEMS OF MODERN MEDICINE

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В. Н. КАРАЗІНА
MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
V. N. KARAZIN KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY

**Актуальні проблеми сучасної
медицини**

**Actual problems of modern
medicine**

**Випуск 9
Issue 9**

Започатковане 2017 р.

**електронне видання
electronic edition**

Харків 2022

The journal is a professional in the field of sciences in Ukraine, **category «Б»**, 22 Health care, Specialties **222 Medicine, 224 Technologies of Medical Diagnosis and Treatment, 228 Pediatrics, 229 Public Health.**

MES Ukraine Order № 1471 of 26.11.2020.

Approved for publication by the Academic Council of V. N. Karazin KhNU (protocol № 10 from 27.06.2022).

EDITOR-IN-CHIEF: Belozorov I. V., MD, PhD, Full Prof., V. N. Karazin KhNU.

EDITORIAL COUNCIL

Deputy Editor-in-chief: Tsivenko O. I., MD, PhD, Full Prof., V. N. Karazin KhNU.

Technical editors:

Matvieienko M. S., MD, PhD, V. N. Karazin KhNU.

Holubnycha H. I., MD, PhD, V. N. Karazin KhNU.

Shevchenko O. O., MD, PhD, Assoc. Prof., V. N. Karazin KhNU.

Shamoun E. K., MD, PhD, Assoc. Prof., V. N. Karazin KhNU.

EDITORIAL BOARD

Avdosyev Yu. V., MD, PhD, Full Prof. SI «V.T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of NAMS of Ukraine».

Vasylyev D. V., MD, PhD, Assoc. Prof., V. N. Karazin KhNU.

Gryshchenko M. G., MD, PhD, Full Prof., V. N. Karazin KhNU.

Danylenko G. M., MD, PhD, Full Prof., State Enterprise "Institute for the Protection of Children and Adolescent Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Kolesnichenko V. A., MD, PhD, Full Prof. V. N. Karazin KhNU.

Kudrevych O. V., MD, PhD, Assoc. Prof., V. N. Karazin KhNU.

Makarov V. V., MD, PhD, Full Prof., KhNMU.

Martynenko O. V., PhD, Full Prof., V. N. Karazin KhNU.

Raimondi G., MD, PhD, Full Prof., Sapienza University of Rome (Italy).

Sotnikova-Melishkina Zh. V., MD, PhD, V. N. Karazin KhNU.

Nikolenko E. Ya., MD, PhD, Full Prof., V. N. Karazin KhNU.

Pastor H., MD, PhD, Full Prof., University of Barcelona (Spain).

Popov M. M., MD, PhD, Full Prof., V. N. Karazin KhNU.

Protsenko O. S., MD, PhD, Full Prof., V. N. Karazin KhNU.

Tykhonova T. M., MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU.

Chernuskyi V. H., MD, PhD, Full Prof., V. N. Karazin KhNU.

Fedotova I. F., MD, PhD, Prof., Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Khvorostov E. D., MD, PhD, Full Prof., V. N. Karazin KhNU.

Shevchenko N. S., MD, PhD, Full Prof., V. N. Karazin KhNU.

Shevchenko R. S., MD, PhD, Full Prof., KhNMU.

Sherstyuk S. O., MD, PhD, Full Prof., V. N. Karazin KhNU.

Editorial office:

V. N. Karazin Kharkiv National University School of Medicine.

Svobody sq., 6, Kharkiv, Ukraine, 61022

Phone: +38 (057) 702-04-55

E-mail: apmm.meddep@karazin.ua

Web-page: <http://periodicals.karazin.ua/apmm> (Open Journal System)

Published articles have been double-blind reviewing.

Наукове фахове видання України, **категорії «Б»**, галузь знань: 22 Охорона здоров'я, спеціальність: **222 Медицина, 224 Технології медичної діагностики та лікування, 228 Педіатрія, 229 Громадське здоров'я.** Наказ МОН України № 1471 від 26.11.2020.

Затверджено до друку рішенням Вченої ради ХНУ імені В. Н. Каразіна (протокол № 10 від 27.06.2022 р).

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР: Белозьоров І. В., д. мед. н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Заступник головного редактора: Цівенко О. І., д. мед. н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Технічні редактори:

Матвєєнко М. С., ХНУ, к. мед. н., імені В. Н. Каразіна.

Голубничка Г. І., ХНУ, к. мед. н., імені В. Н. Каразіна.

Шевченко О. О., к. мед. н., доц.,

ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Шамун К. Є., к. мед. н., доц., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Авдосьєв Ю. В., д. мед. н., проф., ДУ «ІЗНХ імені В.Т. Зайцева НАМНУ»

Васильєв Д. В., к. мед. н., доц., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Грищенко М. Г., д. мед. н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Даниленко Г. М., д. мед. н., проф., ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Колесніченко В. А., д. мед. н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Кудревич О. М., к. мед. н., доц., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Макаров В. В., д. мед. н., проф., ХНМУ.

Мартиненко О. В., д. фіз.-мат. н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Раймонди Ж., д. мед. н., проф., Римський університет Ла Сапієнца (Італія).

Сотнікова-Мелешкіна Ж. В., д. мед. н., доцент, ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Ніколенко Є. Я., д. мед. н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Пастор Х., д. мед. н., проф., Університет Барселони (Іспанія).

Попов М. М., д. мед. н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Проценко О. С., д. мед. н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Тихонова Т. М., д. мед. н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Чернуський В. Г., д. мед. н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Федотова І. Ф., д. мед. н., проф., ДУ "Інститут патології хребта та суглобів ім. М. І. Ситенка НАМНУ";

Хворостов Є. Д., д. мед. н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Шевченко Н. С., д. мед. н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Шевченко Р. С., д. мед. н., проф., ХНМУ.

Шерстюк С. О., д. мед. н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Адреса редакційної колегії:

Харківський Національний університет імені В. Н. Каразіна, Медичний факультет.

майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022

Тел.: +38 (057) 702-04-55

E-mail: apmm.meddep@karazin.ua

Web-page: <http://periodicals.karazin.ua/apmm> (Open Journal System)

Статті пройшли двойне сліпе рецензування.

ЗМІСТ	CONTENTS	
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	ORIGINAL RESEARCHES	
<p><i>Бичков С. О., Цівенко О. І., Черкова Н. В., Душик Л. М.</i></p> <p>АНАЛІЗ ДОСВІДУ СИМУЛЯЦІЙНОГО НАВЧАННЯ У ФОРМУВАННІ ГОТОВНОСТІ МАЙБУТНІХ ЛІКАРІВ ДО ПРАКТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ</p>	<p><i>Bichkov Sergii, Tsivenko Olexii, Cherkova Nataliia, Dushyk Liudmyla</i></p> <p>ANALYSIS OF THE PROGRESS OF SIMULATION TRAINING IN THE MOLDING READINESS OF FUTURE DOCTORS TO PRACTICAL ACTIVITY</p>	5
<p><i>Демченко А. В., Аравицька Дж. Н</i></p> <p>КЛІНІКО-НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОДУ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА ІІ СТАДІЇ</p>	<p><i>Demchenko Alina, Aravitska Djamilia</i></p> <p>CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL EFFICACY OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION TREATMENT IN PATIENTS WITH STAGE II PARKINSON'S DISEASE</p>	12
<p><i>Єлізарова О. Т., Гозак С. В., Дюба Н. М., Станкевич Т. В., Парац А. М.</i></p> <p>ВПЛИВ СПІЛКУВАННЯ ТА АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ НА МЕНТАЛЬНЕ ЗДОРОВ'Я ШКОЛЯРІВ У ПЕРІОД ПІСЛЯ ВІДМІНИ ЖОРСТКИХ КАРАТНТИННИХ ЗАХОДІВ ВНАСЛІДОК ПАНДЕМІЇ COVID-19: ПОЗДОВЖНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ</p>	<p><i>Yelizarova Olena, Hozak Svitlana, Diuba Nataliia, Stankevych Tetiana, Parats Alla</i></p> <p>THE INFLUENCE OF SOCIAL COMMUNICATION AND ANTHROPOMETRIC PARAMETERS ON THE SCHOOL-AGE CHILDREN'S MENTAL HEALTH AFTER THE LIFTING OF STRICT QUARANTINE RESTRICTIONS DUE TO THE COVID-19 PANDEMIC: A LONGITUDINAL STUDY</p>	21
<p><i>Каніщева О. В.</i></p> <p>ОСОБЛИВОСТІ КОРОТКОСТРОКОВОЇ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ПОРІВНЯННІ ЗІ ЗДОРОВИМИ ДОБРОВОЛЬЦЯМИ</p>	<p><i>Kanishcheva Olena</i></p> <p>SOME FEATURES OF SHORT-TERM BLOOD PRESSURE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN COMPARISON WITH HEALTHY VOLUNTEERS</p>	31
<p><i>Кузьміна І. Ю.</i></p> <p>ВПЛИВ ГОРМОНАЛЬНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ТА ПЕРЕРИВЧАСТОГО ХОЛОДУ НА МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗУ ЯЄЧНИКІВ</p>	<p><i>Kuzmina Irina</i></p> <p>INFLUENCE OF HORMONAL STIMULATION AND INTERMITTENT COLD EXPOSURE ON THE MECHANISMS OF FORMATION OF POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME</p>	39
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	LITERATURE REVIEW	

<p><i>Боброва О. В., Міхановська Н. Г., Кривонос К. А.</i></p> <p>ТРАНСЛЯЦІЙНА МЕДИЦИНА: ШЛЯХИ РОЗВИТКУ В СУЧАСНИХ УМОВАХ, ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ В УКРАЇНІ</p>	<p><i>Bobrova Oksana, Mikhanovska Nataliia, Kryvonos Krystyna</i></p> <p>TRANSLATIONAL MEDICINE: WAYS OF DEVELOPMENT IN MODERN CONDITIONS, PROBLEMS AND PROSPECTS</p>	45
<p><i>Боброва О. В., Міхановська Н. Г., Кривонос К. А.</i></p> <p>ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ДІАГНОСТИКА, ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ВІСПИ МАВП, СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ</p>	<p><i>Bobrova Oksana, Mikhanovska Nataliia, Kryvonos Krystyna</i></p> <p>FEATURES OF THE PATHOGENESIS, EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS, APPROACHES TO THE TREATMENT AND PREVENTION OF SMALL POX, THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM IN UKRAINE AND THE WORLD</p>	56
<p><i>Василенко О. О., Тихонова Т. М.</i></p> <p>ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ОЖИРІННЯ ТА ОСНОВНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ ЙОГО РОЗВИТКУ (огляд літератури)</p>	<p><i>Vasylenko Olga, Tykhonova Tetiana</i></p> <p>HETEROGENEITY OF OBESITY AND THE MAIN PATHOGENETIC FACTORS OF ITS DEVELOPMENT (a review of resources)</p>	70

АНАЛІЗ ДОСВІДУ СИМУЛЯЦІЙНОГО НАВЧАННЯ У ФОРМУВАННІ ГОТОВНОСТІ МАЙБУТНІХ ЛІКАРІВ ДО ПРАКТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Бичков С. О.^{A,D,E,F}, Цівенко О. І.^{A,D,E,F}, Черкова Н. В.^{A,B,C,D,E}, Душик Л. М.^{A,B,C,D,E}

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

Пошта для листування: nat.vict@gmail.com

Анотація: обґрунтовано, що компетентнісний підхід та результатну парадигму у вищій медичній освіті може бути забезпечено через впровадження ефективних педагогічних технологій, що спрямуватимуть зусилля майбутніх фахівців на саморозвиток та самовдосконалення у професійній діяльності, спираючись на отримані теоретичні знання та практичні вміння. Розглянуто зміст симуляційних технологій та досвід їх застосування в світовому та вітчизняному освітньому просторі. Проведено аналіз використання методу «стандартизованого пацієнта» на прикладі тренінгу, проведеного зі студентами VI курсу на кафедрі хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Проаналізовано етичність, результативність, цінність залучення симуляційної практики «стандартизований пацієнт» як під час вправлення практичних навичок майбутнього лікаря, так і під час сертифікаційного оцінювання. Обґрунтовано доцільність впровадження симуляційних технологій до освітніх програм медичного спрямування, зокрема при підготовці спеціалісти задля підвищення рівня професіоналізму майбутніх фахівців в галузі охорони здоров'я. Зроблено висновки про перспективність та доцільність подальших досліджень в напрямку впровадження симуляційних технологій як одного із аспектів активного навчання та контролю. Підставою для цього є належний рівень теоретичних знань, що дозволяє розширювати діапазон практичної взаємодії майбутніх фахівців та підвищувати рівень професіоналізму в галузі охорони здоров'я.

Ключові слова: медична освіта, симуляційне навчання, «стандартизований пацієнт», майбутні лікарі

Для цитування: Бичков ОС, Цівенко ОІ, Черкова НВ, Душик ЛМ. АНАЛІЗ ДОСВІДУ СИМУЛЯЦІЙНОГО НАВЧАННЯ У ФОРМУВАННІ ГОТОВНОСТІ МАЙБУТНІХ ЛІКАРІВ ДО ПРАКТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;9:5–11. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-01

Інформація про авторів

Бичков Сергій Олександрович, д. мед. н., професор, в. о. зав. кафедри хірургічних хвороб Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022.

e-mail: sergey.o.bychkov@karazin.ua
<https://orcid.org/0000-0001-5413-3536>

Цівенко Олексій Іванович, д. мед. н., професор кафедри хірургічних хвороб Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна; майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022.

e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua
<https://orcid.org/0000-0003-0839-9768>

Черкова Наталія Вікторівна, к. мед. н., доцент кафедри хірургічних хвороб Харківський національний університет

імені В. Н. Каразіна; майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022.

e-mail: nat.vict@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-4471-4684>

Душик Людмила Миколаївна, доцент кафедри хірургічних хвороб Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна; майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022.

e-mail: dushiklyudmila@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-8330-7221>

Вступ

Розвиток національної системи охорони здоров'я є неможливим без підготовки нового покоління висококваліфікованих медичних працівників, через подальше впровадження до освітнього процесу інноваційних технологій з урахуванням як традицій вітчизняної медичної школи, так і процесу об'єднання з Європейським освітнім простором.

Одним з головних напрямів вищої освіти сьогодення є компетентнісний підхід та результатна парадигма у поєднанні з соціальною

відповідальністю закладів вищої освіти [8,13], через успішну реалізацію випускниками отриманих знань, вмінь в майбутній професійної діяльності, спрямування їх на саморозвиток та самовдосконалення. Виконання цієї мети може бути забезпечено через застосування ефективних педагогічних технологій, що мають бути індивідуалізовані з урахуванням рівня творчих можливостей студента, його навчальних здобутків, перспектив, інтересів, активності тощо [5].

На сучасному етапі класична вища медична освіта в Україні в повній мірі неспроможна забезпечити якісну практичну підготовку майбутніх лікарів. І саме на вимогу сучасності зростає значущість набуття досвіду застосування симуляційних технологій в освітніх програмах саме під час практичної підготовки майбутніх медиків [1,7]. Все це спрямовує на створення додаткових структурних підрозділів – імітаційних центрів, основним завдання яких буде навчання практичним навичкам на фантомах, в умовах максимально наближених до реальної клінічної ситуації [1,6]. Хоча в українській медичній освіті і накопичено значного досвіду в галузі симуляційного навчання, втім деякі аспекти втілення, методи застосування навчальних симуляційних технологій, щодо підготовки, оцінювання рівня засвоєння вмінь та навичок досі не розроблено в повному обсязі. Наприклад, відкриті відповіді на ряд таких питань, як: частота проведення занять; техніка та методологія навчання практичним навичкам; модель симуляційного сценарію; стандартизація параметрів та принципів оцінювання знань, умінь здобувачів вищої освіти, уніфікованості цих знань тощо.

Мета обґрунтування доцільності впровадження симуляційних технологій до освітніх програм медичного спрямування та ознайомлення з результатами дослідження щодо досвіду застосування симуляційного навчання із залученням “стандартизованого пацієнта” як засобу вдосконалення необхідних умінь та навичок при підготовці майбутніх медичних фахівців.

Матеріали та методи

Симуляційне навчання вважається одним з безпечних та ефективних засобів навчитися керувати помилками [1,7], тому застосування симуляційних технологій медицини поширюється досить швидко. Збільшується кількість джерел, що освітлюють досвід застосування симуляцій в освітньому процесі, як в нашій державі, так і за її межами [2]. Ознайомлення з досвідом застосування симуляційних методик вказує, що на даному етапі симулятори використовуються для навчання та об'єктивної оцінки осіб, що навчаються, в багатьох сферах діяльності, де передбачено високі ризики. Отже застосування симуляційного

навчання - є прийнятним та необхідним напрямом у навчальному процесі [3].

Симуляція, в освітньому процесі, може виглядати і як послідовність подій та дій, і як розумовий процес вправління в якісному вирішенні клінічної ситуації. В світі напрацьовано достатньо досвіду щодо використання віртуальних методів навчання та сертифікації. Зокрема, опубліковані результати досліджень Т. Grantcharov [9] показали ефективність застосування симуляційних технологій в освітньому просторі, через суттєве зменшення вірогідності помилок, що допускаються початківцями-хірургами, під час виконання перших лапароскопічних операцій. Результати цих досліджень обґрунтовано підтверджують доцільність впровадження імітаційних віртуальних технологій до програм та тренінгів з медичної освіти. Це обумовлено наявністю ряду переконливих переваг перед класичною організацією процесу навчання: відсутні поточні фінансові витрати; час, режимні та часові межі процесу навчання не лімітовано; наявною є можливість вільної автоматизації навичок з не упереджено якісним та кількісним точним оцінюванням; здійснюється кінцеве об'єктивне оцінювання та сертифікація тощо [2,7,9].

Ці та інші дослідження стали підставою та переконливими аргументами для першого та обов'язкового в США, з 2004 року, тестування слухачів медичних факультетів. Це офіційно затверджена National Board of Medical Examiners (NBME) програма застосування «стандартизованого пацієнту» на IV-VI курсах навчання та частини державного ліцензування. Відтоді симуляційні методики стають невід'ємною складовою з підготовки медичних кадрів в галузі охорони здоров'я. Більшість освітніх закладів мають симуляційні атестаційні центри. Завдяки децентралізації такі підрозділи мають різну спеціалізацію, організаційну структуру, варіації обладнання, керуються різними стандартами [2,3,7].

Такі імітаційні центри є і в Україні, хоча на даний час, вони не поєднані єдиною кваліфікацією, не мають чітко встановлених задач, розроблених навчальних та робочих планів, стандартизованої затвердженої методології навчання, невизначено меж повноважень таких центрів тощо [4].

Використання освітніх програм на основі симуляційних технологій дозволяє підвищити професіоналізм медичного персоналу, що позитивно відбиватиметься на якості надання медичної допомоги та догляду за пацієнтами. Хоча для забезпечення високої якості практичної підготовки студентів тільки наявності тренажерів недостатньо. Існує велика потреба використання та розробки певних педагогічних технологій, що забезпечуватимуть спадкоємність, взаємодію в системи відпрацювання, процесу вдосконалення тактичних навичок та підготовку до виконання самостійної професійної діяльності.

В Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна, на сьогодні, створено симуляційно-тренінгові центри, там студенти можуть набувати досвіду вирішення клінічних ситуацій, відпрацьовуючи моделі поведінки. Центри, що оснащені сучасним обладнанням надають можливість не тільки засвоювати та вдосконалювати спеціальні професійні уміння та навички, а й допомагають набувати досвіду роботи в команді. При відпрацюванні навичок на манекені відбувається підготовка студентів до «зустрічі» з реальним пацієнтом. Клінічні ситуації, що вимагають надання невідкладної медичної допомоги, можуть бути змодельовано за будь-яким сценарієм. Фантоми дозволяють відпрацювати до автоматизму стандартизовані навички надання невідкладної медичної допомоги та тренувати клінічне мислення з динамічним оцінюванням розвитку клінічної ситуації. Вирішення цих ситуацій може проходити як за індивідуальним, так і командним, або груповим, протоколами. Також на інтерактивному манекені можна реалізовувати міждисциплінарний підхід – при моделюванні сценаріїв з невідкладних станів, наприклад в акушерстві, «допомогу одночасно надають декілька різних спеціалістів».

Змодельовані на комп'ютері ситуації активно реагують на дії студентів, відбувається повна імітація реакцій тканин та організму на маніпуляції. А карти з результатами реальних обстежень пацієнтів (МРТ, КТ, УЗД тощо), дозволяють заздалегідь спрогнозувати та відпрацювати майбутні операції, чим знижується можливий ризик [11]. Головна мета симуляційної практики навчання полягає в максимальному імітуванні всіх компонентів, що можуть стати наявними в реальній клінічній ситуації.

Безперечно, вправління на спеціальних тренажерах допомагає у відпрацюванні базових діагностичних та лікувальних маніпуляції [10]. А розбір, обговорення отриманих результатів, за G. Salvoldelli та співавторами, «значно підвищує ефективність симуляційних занять із кризових ситуацій в анестезіології» [12]. Це підтверджено іншими дослідженнями, за якими включення дебрифінгу в симуляційному навчанні анестезіологів підвищувало як ефективність навчання, так і тривалість збереження отриманих знань та навичок. Влучне використання симуляційних технологій дозволяє фахівцю, перш ніж він приступить до самостійного виконання професійних обов'язків, відпрацювати необхідні дії в безпечних умовах [3].

Результати

Робота навчально-практичного тренінгового центру Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, що функціонує з 2013 року, показала доцільність даного навчання. За результатами анонімного опитування, серед студентів, які проходили навчання у цьому центрі, було отримано переважна більшість позитивних відгуків. За їх думкою, використання манекенів та симуляторів у навчальному процесі має більший ефект, ніж просто лекційний формат навчання.

Тренінг із використанням технології «стандартизований пацієнт» було проведено серед студентів VI курсу на кафедрі хірургічних хвороб. Тренінг із залученням «стандартизованого пацієнта» проводився в навчальній кімнаті, де було створено належні умови, похідні від справжньої амбулаторії та обладнано усім необхідним (медичні меблі, тонометр, фонендоскоп, амбулаторна картка, направлення на госпіталізацію, рецептурні бланки. В окремій папці – ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, ЕКГ плівка, результати клінічного аналізу крові, сечі, біохімічного аналізу крові, (адаптовані до клінічної ситуації, що розглядається).

Суть тренінгу: в ролі пацієнта виступив завчасно проінструктований актор, який повинен був достовірно інсценувати клінічний випадок. Актору було надано необхідну, точно сформульовану інформацію, заборону імпровізувати та відходити від розробленого

сценарію. Спочатку повинні видаватися скарги, без деталізації, їх розгортання відбуватиметься у разі відповідної ініціативи з боку студента. В той же час, при обстеженні, наявна з тієї чи іншої задачі, патологія розігрується не тільки вербально, а й через сценічну демонстрацію симптомів, притаманних захворюванню, що діагностується. Додаткову інформацію для побудови картини клінічної ситуації вносить наявність карток з функціональними показниками, результатами досліджень.

Отже, студентам був представлений «стандартизований пацієнт» – актор чоловічої статі, 48 років, який заздалегідь пройшов підготовку та був готовий відтворювати симптоми захворювання, надавати достовірні відповіді під час огляду та складання анамнезу. За роботою лікаря дистанційно спостерігали 2 викладачі кафебри. Вони оцінювали адекватність алгоритму обстежень та тактики подальшого ведення хворого (медикаментозні призначення, загальні рекомендації, госпіталізація, показання до хірургічного лікування). Після тренінгу проводився дебрифінг, через детальний розбір результатів роботи студента та розробка варіантів тактики лікування. Оцінювання проводилась за 100-бальною системою, відповідно до стандартів. Тренінгу передувало оцінювання рівня теоретичних підготовленості з фармакоterapiї хірургічних хворих та клінічної діагностики. Тестування проводилося за використанням тестових завдань КРОК-2 за попередній період.

За результатами більша частина студентів мала дуже низькі бали з теоретичних питань (70 % студентів надали 60 % правильних відповідей, 15 % студентів – дали менше 50 % правильних відповідей та лише 15 % студентів продемонстрували хороші та відмінні знання). Наприкінці тренінгу було проведено анкетування 33 студентів за розробленою анкетною. За даними дослідження найбільшу кількість труднощів майбутні лікарі відчували під час проведення обстеження (36,4 %), диференціальної діагностики хвороби (22 %), під час складання програми лікування (40 %).

Самі студенти бачили причини такої обставини в нестачі власних теоретичних знань (у 54%). За даними анкетування, стимуляційний тренінг з питань клінічної діагностики та фармакоterapiї хірургічних хворих допоміг у засвоєнні знань та навичок 72,3 % майбутніх лікарів.

Хочеться звернути увагу, що у процесі тренінгу студенти навчалися застосовувати власні теоретичні знання на практиці, користуючись ними, як інструментами в досягненні конкретної мети – допомоги хворій людині. При чому впродовж всього заняття вони були зайняті не вирішуванням абстрактного випадку, позбавленого індивідуальності та специфічності, а проблемою однієї реальної людини. Після проходження тренінгу з використанням методики «Стандартизований пацієнт» 71 % студентів відзначили, що їм стало легше спілкуватися з пацієнтами, покращилися практичні навички самостійної роботи. Студенти змогли відпрацювати навички опитування та обстеження, ознайомитися з різними лабораторно-інструментальними даними, заповнити історію хвороби, вирішити ситуаційні завдання, провести диференціальну діагностику. Таким чином, підготувавшись до тих випадків, коли нерідко доведеться лікувати не тільки основну патологію, але й враховувати супутні діагнози.

Отже, цінність методики «Стандартизований пацієнт», з нашої точки зору є очевидною. З одного боку, можна відпрацьовувати тактичні прийоми лікування на реальному пацієнті, при наявності помилок та недоліків – виправляти. З іншого, вчитися працювати самостійно, один на один із хворим, покладаючись тільки на власні сили та знання. До того ж це відбувається в умовах суворо обмеженого часу (20 хв. опитування, 25 хв. огляд), дефіцит якого є однією з реалій трудових буднів лікаря будь-якої спеціальності. Крім того, у майбутніх лікарів наявною є можливість відпрацювати й психологічні моменти взаємодії в ланці «лікар-пацієнт».

Обговорення отриманих результатів. Незважаючи на велику кількість переваг цього методу, може виникнути цілком закономірне питання: для чого ж влаштовувати трудомісткий процес, якщо таку можливість можна реалізувати в умовах установ практичної охорони здоров'я (стаціонарах, поліклініках)? В цьому контексті необхідно зупинитися на проблемах гуманізму та захисту особистості як взагалі, та і хворої людини зокрема. В правових та економічно розвинених країнах це питання давно вирішене та чітко відтворене у навчальних програмах, що носять загальнонаціональний державний характер.

Набуття майстерності майбутнім лікарем починається з тренажерів та муляжів, далі продовжується в ділових іграх-імітаціях за участю акторів. Етичність можна вирішити через встановлення задекларованих відносин між ЗВО та акторами, підкріпленими відповідними документами з фінансовою винагородою. Слід зазначити, що в ролі актора можуть виступати як професійні артисти, так і просто творчо обдаровані люди. За результатами дослідження, цього питання слід зауважити, що технологія «стандартизований пацієнт» - буде ефективною і на етапі сертифікаційного оцінювання. Це буде доречніше, чим вправління студента біля ліжка реального хворого. Розповсюдження цієї технології в світовій практиці підтверджує, що переваг більше, аніж недоліків та обмежень, та дозволяє говорити про доцільність її застосування в реаліях України. Практика залучення «стандартизованого пацієнта» більш багатогранна ніж вправлінням навичок на справжніх пацієнтах чи штучних стимуляторах, бо розширює можливості щодо уніфікованого розв'язання багатьох освітніх проблем для великої кількості студентів одночасно, таких як поведінка хворого та дії студента в складних етичних умовах під час іспиту, контроль рівня складності клінічного тесту, забезпечення позитивної емоційної мотивації від складання клінічних випробувань у такій формі.

Висновки

У світлі актуальних питань сучасності очевидно є необхідність пошуку нових шляхів та підходів до якісної медичної освіти, та розширення впровадження перспективних нововведень до освітнього процесу. Перспективними є технології активного навчання та контролю, що дозволятиме підвищувати рівень власного професіоналізму на підставі належного рівня теоретичних знань через розширення діапазону практичної взаємодії. У той же час це у жодному разі не повинно протиставлятися традиційним набуткам системи медичної освіти. Оскільки їх вправне поєднання зможе сприяти підвищенню кваліфікаційного рівня випускників вищих медичних закладів, а практичну охорону здоров'я забезпечити висококваліфікованими фахівцями.

Результати дослідження вказують на ефективність симуляційних тренінгів та доцільність впровадження подібних технологій до освітніх програм медичного спрямування.

Залишаються неоднозначними питання, щодо частоти проведення занять, техніки та методології навчання практичним навичкам, моделей симуляційного сценарію, параметрів та критеріїв оцінювання, стандартизації, уніфікованості тощо. Перспективним напрямом подальших досліджень в цьому напрямку буде розробка методичних рекомендацій проведення тренінгів, щодо використання симуляційних технологій.

Список літератури

1. Акентьев СО, Березова МС, Бойчук ТМ, редактор. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Симуляційна медицина погляд у майбутнє. Використання елементів симуляційних технологій на практичних заняттях з лікарями-слухачами на циклах тематичного удосконалення та стажування з фахів «анестезіологія» та «медицина невідкладних станів». зб. тез доповідей [Інтернет]; 2021 лютий 19; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021. 267с. Доступно на: <https://forums.bsmu.edu.ua/medsim-2021/wp-content/uploads/sites/4/2021/04/zbirnyk-tez.-medychna-symulyacziya-poglyad-v-majbutnye.pdf>
2. Артьоменко ВВ, Семченко СС, Єгоренко ОС, Новіков ДА, Караконстантин ДФ, Берлінська ЛІ. Симуляційне навчання в медицині: міжнародний та вітчизняний досвід. Одеський медичний журнал. 2015;6(152):67-74. Доступно на: http://files.odmu.edu.ua/journal/ОМЖ_2015.06/m156_67.pdf
3. Запорожан ВМ, Тарабрін ОО. Симуляційна медицина. Досвід. Здобуття. Перспективи. Суми: ПФ «Видавництво «Університетська книга»»; 2018. 240 с. Доступно на: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/3869/ZaporozhanSimultat.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. Лісовий ВМ, Капустник ВА, Марковський ВД, Завгородній ІВ. Матеріали навчально-методичної конференції, присвяченої 212-й річниці від дня заснування ХНМУ. Симуляційне навчання в системі підготовки медичних кадрів. Загальні проблеми та перспективи застосування симуляційних методів освіти. зб. тез доповідей [Інтернет]; 2016 Лист 30; Харків. Харків; 2016. 3-7с. Доступно на: https://uni-sport.edu.ua/sites/default/files/vseDocumenti/styl_vanku_ver._metodychka_nufvsu.pdf
5. Михайличенко МВ, Рудик ЯМ. Освітні технології. Київ: ЦП «КОМПРИНТ»; 2016. 583с. Доступно на: https://www.researchgate.net/publication/316190546_Osvitni_tehnologii
6. Никоненко ОС, Шаповал СД, Дмитрієва СМ, Грицун ТО Використання методик симуляційного навчання у підвищенні професійної компетенції лікарів та парамедиків на кафедрах ДЗ “ЗМАПО МОЗ України” Медична освіта. 2016;2:120-3. DOI: 10.11603/me.v0i2.6231

7. Фіра ДБ. Симуляційне навчання студентів як один із перспективних методів формування та вдосконалення професійних хірургічних навичок у майбутніх лікарів. Медична освіта. 2017;4:58-61. DOI: 10.11603/me.2414- 5998.2017.4.8209
8. Верховна Рада України. Закон України «Про вищу освіту» від 01.07.2014 р. № 1556-VII. Київ: Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1556-18>.
9. Grantcharov T, Aggarwal R, Eriksen, JR, Blirup, D, Kristiansen V, Darzi A, Funch- Jensen P. A comprehensive virtual reality training program for laparoscopic surgery. Abstracts 13th EAES Congress. Venice, Lido, Italy, 1–4 June 2005, Surg Endosc, 2006 Apr;20(1):38–40.
10. Hallikainen H, Väisänen O, Randell T. et al. Teaching anaesthesia induction to medical students: comparison between full-scale simulation and supervised teaching in the operating theatre. Eur. J. Anaesth. 2009;26:101–104.
11. Holcomb JB, Dumire RD, Crommett JW, Stamateris CE, Fagert MA, Cleveland JA, et al. Evaluation of trauma team performance using an advanced human patient simulator for resuscitation training. J Trauma. 2002 Jun;52(6):1078-85; discussion 1085-6. DOI: 10.1097/00005373-200206000-00009.
12. Savoldelli GL, Naik VN, Park J, Joo HS, Chow R, Hamstra SJ. Value of debriefing during simulated crisis management: oral versus video-assisted oral feedback. Anesthesiology. 2006 Aug;105(2):279-85. DOI: 10.1097/00000542- 200608000-00010. 13.
13. Національна академія педагогічних наук України. Пріоритетні напрями (тематика) наукових досліджень та науково-технічних (експериментальних) розробок Національної академії педагогічних наук України на 2022-2026 рр. Затверджено Загальними зборами НАПН України від 19 листопада 2021 р. № 1-1/2-4 схвалено «Пріоритетні напрями (тематика) наукових досліджень та науково-технічних (експериментальних) розробок НАПН України на 2022–2026 рр.». Доступно на: <https://naps.gov.ua/ua/press/announcements/2519/#:~:text=%D0%B8%D1%89%D0%B0%20%D0%BE%D1%81%D0%B2%D1%96%D1%82%D0%B0,%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%B%D0%B5%D0%BC%D0%B8%20%D0%B7%D0%B0%20%D0%BF%D1%80%D1%96%D0%BE%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%BC>
- References**
1. Akentiev SO, Berezova MS, Boichuk TM, redaktor. Materialy naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu Symuliatsiina medytsyna pohliad u maibutnie. Vykorystannia elementiv symuliatsiinykh tekhnolohii na praktychnykh zaniattiakh z likariamy-sluhachamy na tsyklakh tematychnoho udoskonalennia ta stazhuvannia z fakhiv «anesteziolohiia» ta «medytsyna nevidkladnykh staniv». zb. tez dopovidei [Internet]; 2021 liutyi 19; Chernivtsi. Chernivtsi: BDMU; 2021. 267c. Available from: <https://forums.bsmu.edu.ua/medsim-2021/wp-content/uploads/sites/4/2021/04/zbirnyk-tez.-> medychna-symulyacziya-poglyad-v-majbutnye.pdf [in Ukrainian].
2. Artomenko VV, Semchenko SS, Yehorenko OS, Novikov DA, Karakonstantyn DF, Berlinska LI. Symuliatsiine navchannia v medytsyni: mizhnarodnyi ta vitchyzniani dosvid. Odeskyi medychnyi zhurnal. 2015;6(152):67-74. Available from: http://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ_2015.06/m156_67.pdf [in Ukrainian].
3. Zaporozhan VM, Tarabrin OO. Symuliatsiina medytsyna. Dosvid. Zdobuttia. Perspektyvy. Sumy: PF “Vydavnytstvo “Universytetska knyha””; 2018. 240s. Available from: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/3869/ZaporozhanSimultat.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [in Ukrainian].
4. Lisovyi VM, Kapustnyk VA, Markovskiy VD, Zavorodnii IV. Materialy navchalno-metodychnoi konferentsii, prysviachenoj 212-y richnytsi vid dnia zasnuvannia KhNMU. Symuliatsiine navchannia v systemi pidhotovky medychnykh kadri. Zahalni problemy ta perspektyvy zastosuvannia symuliatsiinykh metodiv osvity. zb. tez dopovidei [Internet]; 2016 Lyst 30; Kharkiv. Kharkiv; 2016. 3-7s. Available from: https://uni-sport.edu.ua/sites/default/files/vseDocumenti/styl_vankuver._metodychka_nufvsu.pdf [in Ukrainian].
5. Mykhailychenko MV, Rudyk YaM. Osvitni tekhnolohii. Kyiv: TsP «KOMPRYNT»; 2016. 583s. Available from: https://www.researchgate.net/publication/316190546_Osvitni_tekhnolohii [in Ukrainian].
6. Nykonenko OS, Shapoval SD, Dmytriieva SM, Hrytsun TO Vykorystannia metodyk symuliatsiinoho navchannia u pidvyshchenni profesiinoi kompetentsii likariv ta paramedykiv na kafedrah DZ “ZMAPO MOZ Ukrainy” Medychna osvita. 2016;2:120-3. DOI: 10.11603/me.v0i2.6231 [in Ukrainian].
7. Fira DB. Symuliatsiine navchannia studentiv yak odyn iz perspektyvnykh metodiv formuvannia ta vdoskonalennia profesiinykh khirurhichnykh navychok u maibutnikh likariv. Medychna osvita. 2017;4:58-61. DOI: 10.11603/me.2414- 5998.2017.4.8209 [in Ukrainian].
8. Verkhovna Rada Ukrainy. Zakon Ukrainy «Pro vyshchu osvitu» vid 01.07.2014 r. № 1556-VII. Kyiv Available from: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1556-18> [in Ukrainian].
9. Grantcharov T, Aggarwal R, Eriksen, JR, Blirup, D, Kristiansen V, Darzi A, Funch- Jensen P. A comprehensive virtual reality training program for laparoscopic surgery. Abstracts 13th EAES Congress. Venice, Lido, Italy, 1–4 June 2005, Surg Endosc, 2006 Apr;20(1):38–40.
10. Hallikainen H, Väisänen O, Randell T. et al. Teaching anaesthesia induction to medical students: comparison between full-scale simulation and supervised teaching in the operating theatre. Eur. J. Anaesth. 2009;26:101–104.
11. Holcomb JB, Dumire RD, Crommett JW, Stamateris CE, Fagert MA, Cleveland JA, et al. Evaluation of trauma team performance using an advanced human patient simulator for resuscitation training. J Trauma. 2002

Jun;52(6):1078-85; discussion 1085-6. DOI: 10.1097/00005373-200206000-00009.

12. Savoldelli GL, Naik VN, Park J, Joo HS, Chow R, Hamstra SJ. Value of debriefing during simulated crisis management: oral versus video-assisted oral feedback. *Anesthesiology*. 2006 Aug;105(2):279-85. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005373-200206000-00010>.

13. Natsionalna akademiia pedahohichnykh nauk Ukrainy. Priorytetni napriamy (tematyka) naukovykh doslidzhen ta naukovo-tekhnichnykh (eksperymentalnykh) rozrobok Natsionalnoi akademii pedahohichnykh nauk Ukrainy na 2022-2026 rr. Zatverdzheno Zahalnymy zboramy NAPN Ukrainy vid 19 lystopada 2021 r. № 1-1/2-

4 skhvaleno «Priorytetni napriamy (tematyku) naukovykh doslidzhen ta naukovo-tekhnichnykh (eksperymentalnykh) rozrobok NAPN Ukrainy na 2022–2026 rr.». Available from:

<https://naps.gov.ua/ua/press/announcements/2519/#:~:text=10.%C2%A0%D0%92%20%D0%B8%D1%89%D0%B0%20%D0%BE%D1%81%D0%B2%D1%96%D1%82%20%D0%B0,%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%BB%D0%B5%D0%BC%20%D0%B8%20%D0%B7%D0%B0%20%D0%BF%D1%80%D1%96%D0%BE%D1%2080%D0%B8%D1%82%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%BC>.

ANALYSIS OF THE PROGRESS OF SIMULATION TRAINING IN THE MOLDING READINESS OF FUTURE DOCTORS TO PRACTICAL ACTIVITY

Bichkov Sergii, Tsivenko Olexii, Cherkova Nataliia, Dushyk Liudmyla

Mail for correspondence: nat.vict@gmail.com

Summary. *Abstract: the article substantiates that the competence approach and the resulting paradigm in higher medical education can be ensured through the implementation of effective pedagogical technologies that will direct the efforts of future specialists to self-development and self-improvement in professional activity, based on the acquired theoretical knowledge and practical skills. The content of simulation technologies and the experience of their application in the world and domestic educational space are considered. An analysis of the use of the "standardized patient" method was carried out on the example of training conducted with students of the 6th year at the Department of Surgical Diseases of V. N. Karazin Kharkiv National University. The ethics, effectiveness, and value of involving the simulation practice "standardized patient" both during practicing the practical skills of future doctors and during the certification assessment were analyzed. The expediency of introducing simulation technologies into educational programs in the medical direction is substantiated, in particular when training specialists in order to increase the level of professionalism of future specialists in the field of health care. Conclusions were made about the perspective and expediency of further research in the direction of the introduction of simulation technologies as one of the aspects of active learning and control. The basis for this is the appropriate level of theoretical knowledge, which allows expanding the range of practical interaction of future specialists and raising the level of professionalism in the branch of health care. Conclusions were made about the perspective and expediency of further research in the direction of the introduction of simulation technologies as one of the aspects of active learning and control. The basis for this is the appropriate level of theoretical knowledge, which allows expanding the range of practical interaction of future specialists and raising the level of professionalism in the branch of health care.*

Key words: medical education, simulation training, “standardized patient”, future doctors

For citation: Bichkov S, Tsivenko O, Cherkova N, Dushyk L. ANALYSIS OF THE PROGRESS OF SIMULATION TRAINING IN THE MOLDING READINESS OF FUTURE DOCTORS TO PRACTICAL ACTIVITY. *Actual problems of modern medicine*. 2022;9:5-11. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-01.

Information about author

Bichkov Sergii, MD, PhD, Full Professor, Head of Department Surgical Diseases, Maidan Svobodi, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022.

e-mail: sergey.o.bychkov@karazin.ua
<https://orcid.org/0000-0001-5413-3536>

Tsivenko Olexii, MD, PhD, Full Professor, Department of Surgical

Diseases, Maidan Svobodi, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022.

e-mail: olexiy.i.tsivenko@karazin.ua

<https://orcid.org/0000-0003-0839-9768>

Cherkova Nataliia, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgical Diseases, Maidan Svobodi, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022.

e-mail: nat.vict@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-4471-4684>

Dushyk Liudmyla, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgical Diseases, Maidan Svobodi, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022.

e-mail: dushiklyudmila@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0002-8330-7221>.

Отримано: 11.06.2022 року

Прийнято до друку: 14.09.2022 року

Received: 11.06.2022

Accepted: 14.09.2022

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

КЛІНІКО-НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОДУ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА ІІ СТАДІЇ

Демченко А. В.^{A,F}, Аравіцька Дж. Н.^{B,C,D,E}

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

Пошта для листування: Syegmund94@gmail.com

Резюме. Метою було дослідження клініко-нейрофізіологічної ефективності лікування методом транскраніальної магнітної стимуляції у пацієнтів (ТМС) при лікуванні пацієнтів із хворобою Паркінсона (ХП) ІІ стадії.

Матеріали та методи. У проспективне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження було включено 90 хворих віком від 49 до 75 років із ХП ІІ стадії за Хен-Яром. Пацієнти були рандомізовані у дві групи по 45 осіб у кожній для проведення курсу ТМС: 1-а група включала хворих, яким призначено курс реальної ТМС, 2-а група - із сеансами плацебо-ТМС (імітація звуків індукції магнітного поля). Хворим на фоні базисної терапії ХП, додатково було призначено курс сеансів терапевтичної ТМС за протоколом у зонах С3, С4 та Сz головного мозку (проекція премоторної кори за міжнародною системою 10-20 %) із частотою імпульсів у серії 5 Гц та загальною кількістю імпульсів 2000 на сеанс. Під час дослідження пацієнти були обстежені двічі: на початку та наприкінці сеансів ТМС. Обстеження хворих проводили за наступною схемою: клініко-неврологічне обстеження з використанням шкали SPES SCOPA Motor та нейрофізіологічне дослідження із визначенням латентності, амплітуди, площі та тривалості викликаного моторної відповіді (ВМП) після проведення 2 проб з поступовим підвищенням індукції магнітного поля.

Результати. Лікування методом ТМС приводить до достовірного зменшення латентності ВМП ($p < 0,001$) у пацієнтів 1-ї групи, у той час як у пацієнтів 2-ї групи не визначено ($p > 0,05$) зменшення латентності ВМП. Показник амплітуди ВМП лівої і правої премоторної кори головного мозку достовірно не змінювався ані у 1-ї групі №1 ($p > 0,05$), ані у 2-ї групі ($p > 0,05$). Тривалість ВМП значно збільшувалась ($p < 0,001$) після курсу ТМС у 1-ї групі, а у 2-ї групі достовірних змін не було виявлено ($p > 0,05$).

Висновки. Лікування методом ТМС приводить до клінічного зменшення проявів рухових симптомів ХП за шкалою SPES SCOPA Motor, а саме до зменшення амплітуди тремору спокою, постурального тремору, проявів брадикінезії, ригідності та порушень ходи, а також до достовірного зменшення латентного періоду ВМП та збільшення тривалості ВМП.

Захворювання органів травлення посідають одне з провідних місць в структурі соматичної патології дитячого віку. Поширеність хронічних захворювань органів гастроудоденальної зони, кишечника, печінки та жовчовивідних шляхів у дітей зростає як в Україні, так і в країнах Західної Європи та Північної Америки. Структуру патології травної системи складають аномалії та вади розвитку, функціональні та органічні захворювання, а також новоутворення. У дітей молодшого віку переважають функціональні порушення, тоді як у підлітків значно зростає кількість запальних, органічних захворювань шлунка, дванадцятипалої кишки та товстого кишечника. Зберігається залежність рівня захворюваності від пори року. Кількість випадків поєднаної патології та коморбідних захворювань так само має тенденцію до збільшення. Сучасні методи діагностики дозволяють виявляти та диференціювати захворювання на ранніх етапах, що значно покращує прогноз.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, моторні симптоми, викликаний моторний потенціал, транскраніальна магнітна стимуляція

Для цитування: Демченко АВ, Аравіцька Дж.Н. КЛІНІКО-НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОДУ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА ІІ СТАДІЇ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;9:12–20. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-02.

Інформація про авторів

Демченко Аліна Вікторівна, д-р мед. наук, доцент каф. сімейної медицини,

терапії, кардіології та неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна. 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26

e-mail: alina.dem@ukr.net

<http://orcid.org/0000-0002-4296-0902>

Аравіцька Дж. Н., очна аспірантка каф. сімейної медицини, терапії,

Вступ

Хвороба Паркінсона (ХП) – нейродегенеративне захворювання, яке характеризується наявністю моторних та немоторних симптомів. На сьогодні, ХП є поширеним захворюванням, яке охоплює 1 % населення віком понад 60 років та має тенденцію збільшуватися з віком [14]. Наявність олігобрадикінезії, м'язової ригідності та тремору спокою суттєво погіршує якість життя пацієнтів із ХП вже на ранніх стадіях захворювання, а тому потребують їх своєчасної корекції. Доведеним фактом є те, що дофамінергічна терапія позитивно впливає як на рухові симптоми, так і на нейрофізіологічні показники хворих на ХП [1, 5]. Однак актуальним є пошук нових немедикаментозних методів лікування ХП, серед яких метод транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) [2, 12]. Механізм дії ТМС, що оснований на ритмічних магнітних стимулах із цільовою ділянкою локалізації у певних зонах головного мозку, приводить до модуляції нейрональної активності та зменшення клінічних проявів рухових симптомів ХП. Стрімкий розвиток та збільшення доступності методів нейромодуляції зумовили проведення великої кількості інструментальних досліджень ефективності терапевтичної ТМС головного мозку для вивчення нейрофізіології моторної кори головного мозку людини [7].

Відомо, що у пацієнтів із ХП реєструється широкий спектр порушень нейрофізіологічних параметрів у первинній моторній корі, які корелюють з вираженістю клінічних симптомів ХП [1, 5, 11]. Нейрофізіологічні параметри центральної нервової системи (ЦНС) можуть бути оцінені із застосуванням методу ТМС. Метод діагностичної ТМС дає змогу оцінити збудливість нервової системи з використанням вивчення параметрів викликаного моторного потенціалу (ВМП), які включають латентність, амплітуду та тривалість [5].

На сьогодні, доведеною є клінічна ефективність методу ТМС у лікуванні ХП [7, 8, 9], а наявність пошукових досліджень щодо об'єктивної оцінки ефективності даного

лікування зумовлює актуальність вивчення змін нейрофізіологічних параметрів ЦНС у пацієнтів з ХП. Проте, у проаналізованій нами літературі опубліковані малочислені й суперечливі дані щодо особливостей змін нейрофізіологічних параметрів збудливості ЦНС у хворих на ХП [5, 6]. Саме тому перспективним є вивчення параметрів збудливості премоторної кори головного мозку для об'єктивізації ефективності лікування методом ТМС.

Мета: дослідження клініко-нейрофізіологічної ефективності лікування методом ТМС у пацієнтів при лікуванні пацієнтів із ХП II стадії. Матеріал і методи дослідження.

Матеріали і методи дослідження: Дослідження проведено на базі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. Було обстежено 90 хворих (51 жінок і 39 чоловіків) віком від 49 до 75 років із ХП II стадії за Хен-Яром. Середній вік склав $66,22 \pm 8,07$ років. Середня тривалість захворювання $3,69 \pm 2,19$ років. Діагноз хвороби Паркінсона встановлено згідно критеріїв банку Мозку Британського товариства хвороби Паркінсона та клінічного протоколу (настанови 00798), рекомендованого МОЗ України від 08.08.2018 р. і сформульовано відповідно до класу G20 (Екстрапірамідні та інші рухові порушення) Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду. Стадію ХП визначено за класифікацією Хен-Яра (1967 р.). Критеріями виключення з дослідження були: пацієнти з I, III-V стадіями ХП, іншими екстрапірамідними розладами, із запальними, аутоімунними, онкологічними та психічними захворюваннями; з декомпенсованою стадією соматичної патології.

Усі пацієнти, які погодилися взяти участь у дослідженні, підписали інформовану добровільну згоду. Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів комісії з питань біоетики Запорізького державного медичного університету, а також Гельсінською декларацією 2008 року.

Пацієнти були рандомізовані у дві групи по 45 осіб у кожній: 1-а група включала хворих, яким призначено

курс реальної ТМС, 2-а група - із сеансами плацебо-ТМС (імітація звуків індукції магнітного поля, що реалізувалася шляхом спеціального режиму програмного забезпечення Нейро МС.Net магнітного стимулятора Нейро МС/Д), згідно з нормами параграфу №32 Гельсінської декларації 2008 року.

Усі хворі на ХП пройшли повний курс терапевтичної ТМС та мали сприятливий профіль переносимості сеансів. Побічних ефектів не було зареєстровано у жодного з пацієнтів.

Середній вік обстежених хворих по групах достовірно не відрізнявся та склав у 1-й групі - $64,72 \pm 8,18$ років, у 2-й групі - $67,71 \pm 7,75$ років ($p=0,08$). Середня тривалість захворювання у обстежених хворих на ХП II стадії також не відрізнялася між групами та склала $3,67 \pm 2,17$ роки у 1-й групі та $3,71 \pm 2,22$ роки у 2-й групі ($p=0,46$).

Діагностична ТМС та терапевтичні сеанси ТМС проводились на розширеному терапевтичному магнітному стимуляторі Нейро МС/Д фірми Neurosoft (РФ) з можливістю регуляції магнітних імпульсів від 0 до 2,2 Тл. Хворим 1-ї групи на фоні базисної терапії ХП, додатково було призначено курс сеансів терапевтичної ТМС за протоколом у зонах С3, С4 та Сz головного мозку (проекція премоторної кори за міжнародною системою 10-20%) із частотою імпульсів у серії 5 Гц та загальною кількістю імпульсів 2000 на сеанс по 500 імпульсів у зонах С3 та С4 протягом 1 хвилини 40 секунд та 1000 у зоні Сz протягом 3 хвилин 20 секунд, що склали 10 сеансів на курс, хворим 2-ї групи на фоні базисної терапії ХП, додатково було призначено курс сеансів терапевтичної ТМС за протоколом у зонах С3, С4 та Сz головного мозку у режимі плацебо із загальною кількістю імітованих імпульсів 2000 на сеанс [Khedr E., 2003].

Для оцінки параметрів ВМП, з реєстрацією м'язової відповіді у m. Abductor pollicis brevis білатерально, використовували програмно-апаратний комплекс нейроміографу Нейрон-Спектр/4ВМП із транскраніальним магнітним стимулятором Нейро МС/Д. Під час дослідження пацієнти були обстежені двічі: на початку та наприкінці курсу ТМС (через 10-12 днів). Обстеження хворих проводили за наступною схемою: клініко-неврологічне з використанням короткої шкали оцінки ХП/шкали оцінки проявів ХП-рухова функція (Short Parkinson's Evaluation Scale/Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Motor Function (SPES/SCOPA – Motor)) та нейрофізіологічне дослідження із визначенням латентності, амплітуди та тривалості ВМП після проведення 2 проб з поступовим підвищенням індукції магнітного поля (1,1 Тл – 50% та

1,76 Тл - 80%) від максимально можливої апарату Нейро МС/Д (2,2 Тл).

Результати дослідження оброблено із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 13.0», а також «Microsoft Excel 2010». Характер розподілу перемінних у варіаційних рядах визначали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі ознаки описова статистика представлена у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ($M \pm SD$), при розподілі, який відрізняється від нормального – у вигляді медіани і міжквартильного розмаху Me ($Q_{25} - Q_{75}$). Вірогідність розбіжностей показників оцінювали за критерієм Вілкоксона, вірогідними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

На початку спостереження пацієнти із ХП II стадії надавали скарги на рухові симптоми: тремор, скутість у м'язах та уповільненість рухів (табл. 1). Кількість хворих із вищевказаними скаргами між групами достовірно не відрізнялася ($p=0,40$, $p=0,40$ та $p=0,41$ відповідно).

При неврологічному обстеженні у переважній більшості хворих виявлявся тремор помірної амплітуди (1-4 см) - у 57,78% та у 62,22% у 1-й та у 2-й групах, брадикінезія - у 95,56% та у 100,00% відповідно; м'язова ригідність за пластичним типом у всіх хворих обох груп. Порушення ходи спостерігалось у 84,44%, та 82,22% хворих 1-ї та 2-ї груп відповідно.

Наприкінці курсу лікування методом ТМС пацієнти реальної та плацебо-ТМС груп відзначали суб'єктивне покращення самопочуття, яке проявлялося зменшенням треміння ($p=0,01$ та $p=0,01$), скутості у м'язах ($p=0,02$ та $p=0,09$) та уповільненості рухів ($p=0,03$ та $p=0,14$) (див. табл. 1).

Після лікування методом ТМС у хворих 1-ї групи виражений тремор (більше 4 см) не відзначався у жодного хворого, кількість хворих із тремором помірної амплітуди достовірно зменшилась ($p=0,001$) за рахунок збільшення кількості хворих із тремором невеликої амплітуди ($p=0,001$). Таким чином, після курсу лікування у більшості хворих із значним тремором, які пройшли курс реальної ТМС, достовірно зменшилась амплітуда тремору. У хворих 2-ї групи амплітуда тремору суттєво не змінилась (див. табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка клінічних проявів рухових симптомів у хворих на ХП II стадії при лікуванні методом ТМС.

Table 1. Dynamics of clinical manifestations of motor symptoms in patients PD with stage II in the treatment of TMS.

Клінічний симптом	1-а група, n=45			2-а група, n=45		
	До лікування ТМС	Після лікування ТМС	p	До лікування ТМС	Після лікування ТМС	p
Скарги						
Tremor	75,56%	48,89%	0,01	77,78%	55,56%	0,01
Muscle stiffness	73,34%	53,34%	0,02	75,56%	62,22%	0,09
Bradykinesia	64,44%	44,44%	0,03	62,22%	51,11%	0,14
Неврологічний статус						
Тремор	100,00%	97,78%	0,13	100,00%	100,00%	0,99
Виражений тремор (більше 4 см)	11,11%	0	0	8,89%	6,67%	0,17
Помірний тремор (1-4 см)	57,78%	6,67%	<0,001	62,22%	46,67%	0,08
Легкий тремор (до 1 см)	31,11%	91,11%	<0,001	28,89%	48,89%	0,07
Постуральний тремор	57,78%	31,11%	0,005	55,56%	53,34%	0,42
Брадикінезія	95,56%	82,22%	0,02	100,00%	97,78%	0,24
Брадикінезія важкого ступеню	2,22%	0	0	2,22%	2,22%	0,47
Брадикінезія помірною ступеню	66,67%	11,11%	<0,001	73,33%	60,00%	0,1
Брадикінезія легкого ступеню	26,67%	71,11%	<0,001	24,44%	35,56%	0,12
М'язова ригідність	100,00%	93,34%	0,70	100,00%	97,78%	0,24
М'язова ригідність помірною ступеню	64,44%	8,89%	<0,001	55,56%	48,89%	0,07
М'язова ригідність легкого ступеню	35,56%	84,44%	<0,001	44,44%	57,78%	0,11
Порушення ходи	84,44%	64,44%	0,02	82,22%	77,78%	0,27

Кількість хворих із постуральним тремором у 1-й групі після лікування достовірно зменшилася ($p=0,005$), у той час як у 2-й групі кількість хворих із постуральним тремором практично не змінилася ($p=0,42$) (див. табл. 1). Кількість хворих із брадикінезією у 1-й групі після лікування достовірно зменшилася ($p=0,02$), у тому числі за рахунок зменшення вираженості брадикінезії із помірної до легкої ($p<0,001$). У 2-й групі кількість хворих з брадикінезією майже не змінилася ($p=0,24$) (див. табл. 1). Після лікування спостерігалось зменшення ($p<0,001$) вираженості м'язової ригідності у хворих 1-ї групи (див. табл. 1). Прояви м'язової ригідності у пацієнтів 2-ї групи практично не відрізнялися до та після лікування ($p=0,24$). Достовірно зменшилася ($p=0,02$) кількість хворих із порушенням ходи у 1-й групі, у той час як у 2-й групі кількість

хворих практично не змінилася ($p=0,27$) (див. табл. 1).

Загальний бал за шкалою SPES SCOPA Motor у хворих 1-ї групи до лікування склав 13,00 (10,00; 17,00) балів, а після лікування достовірно зменшився (8,00 (6,00; 10,00), $p<0,001$). У 2-й групі достовірних змін бальної оцінки за шкалою SPES SCOPA Motor не встановлено ($p=0,25$).

Встановлено достовірні зміни і нейрофізіологічних показників у хворих 1-ї групи. Після курсу лікування методом ТМС у хворих 1-ї групи спостерігалось достовірне зменшення латентного періоду ВМП у правій та лівій премоторній корі ($p<0,001$ та $p<0,001$ відповідно) при пробах із збільшенням магнітної індукції (табл. 2). У той же час, при аналізі даного показнику у 2-й групі хворих достовірних змін у правій та лівій премоторній корі ($p>0,06$) не було виявлено (див. табл. 2)

Таблиця 2. Латентність ВМП у хворих на ХП II стадії при лікуванні методом ТМС
Table 2. Latency of VMP in patients with PD II stage during treatment with TMS

Параметр ВМП	Сторона премоторної кори	1-а група			2-а група			
		До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p	
Індукція магнітного стимулу 1,1 Тл								
Латентність	Праворуч	23,05±1,77	20,06±1,75	< 0,001	22,91±1,55	22,38±1,83	0,07	
	Ліворуч	22,19±3,52	19,52±2,97	< 0,001	22,58±1,71	22,12±1,74	0,11	
	Індукція магнітного стимулу 1,76 Тл							
	Праворуч	22,8±1,82	19,8±1,86	< 0,001	22,4±1,61	21,83±1,78	0,06	
	Ліворуч	21,81±3,68	19,25±2,95	< 0,001	22,48±1,64	22,0±1,65	0,08	
Індукція магнітного стимулу 1,1 Тл								
Амплітуда	Праворуч	0,73 (0,20; 2,21)	0,79 (0,21; 2,21)	0,87	0,41 (0,09; 1,50)	0,59 (0,22; 1,97)	0,10	
	Ліворуч	0,78 (0,28; 1,52)	0,89 (0,34; 1,63)	0,50	0,69 (0,11; 1,66)	0,96 (0,25; 2,10)	0,23	
	Індукція магнітного стимулу 1,76 Тл							
	Праворуч	2,73 (0,60; 4,25)	2,12 (0,95; 4,51)	0,31	1,99 (0,57; 3,58)	2,61 (0,61; 4,29)	0,05	
	Ліворуч	2,60 (1,37; 5,12)	2,74 (1,01; 4,73)	0,27	2,86 (1,61; 3,93)	2,80 (0,57; 4,02)	0,62	
Індукція магнітного стимулу 1,1 Тл								
Тривалість	Праворуч	13,41±4,99	19,86±7,52	< 0,001	12,84±3,91	14,77±3,36	0,07	

	Ліворуч	13,77±5,29	20,20±7,10	< 0,001	13,52±4,25	13,85±3,45	0,34
Амплітуда	Індукція магнітного стимулу 1,76 Тл						
	Праворуч	18,06±5,84	20,40±2,04	0,01	18,99±4,83	17,78±4,70	0,10
	Ліворуч	17,77±6,86	17,84±5,04	0,48	19,87±5,18	17,64±4,37	0,20

Показник амплітуди ВМП лівої і правої премоторної кори головного мозку при лікуванні методом ТМС у пробах зі збільшенням індукції магнітного стимулу достовірно не змінювався ані у 1-й групі ($p > 0,05$), ані у 2-й групі ($p > 0,05$) (див. табл. 2).

Тривалість ВМП у правій та лівій премоторних зонах головного мозку у хворих 1-ї групи значно збільшувалась після курсу лікування ТМС при пробах зі збільшенням індукції магнітного стимулу ($p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно), а у хворих 2-ї групи даний параметр достовірно не змінювався ($p > 0,10$) (див. табл. 2).

Обговорення результатів

Відомо, що ритмічна ТМС може індукувати нейрональну пластичність шляхом модулювання нейрональних зв'язків у головному мозку людини [10]. Як зазначають А. Zanjani і співавт. (2015), для оцінки ефективності ритмічної ТМС найзручніше застосовувати уніфіковану шкалу оцінки хвороби Паркінсона UPDRS, а саме частину II і III, з визначенням моторних проявів ХП у пацієнта до сеансу, відразу після сеансу та через день для оцінки короткострокового ефекту курсу ТМС [15]. За нашими даними, загальний бал за шкалою SPES/SCOPA – Motor достовірно зменшився ($p < 0,001$) після курсу лікування методом ТМС. За результатами досліджень Zanjani A. (2015), Yang C. (2018) при визначенні короткострокового ефекту ТМС за результатами оцінки частини III шкали UPDRS виявлено достовірно поліпшення моторних симптомів ХП, тоді як у групі плацебо поліпшення моторних проявів не зафіксовано, що також підтверджується результатами нашого дослідження [13, 15].

Kolmancic K. і співавт. (2019) та Dileone M. і співавт. (2017) зазначають, що нейрофізіологічні параметри ВМП також є корисними об'єктивними маркерами раннього прогресування захворювання, які можна використовувати для виявлення ефективності

хвороба-модифікованої терапії [4, 6]. Dileone M. та інші (2017) вивчали вплив курсу ТМС на показники збудливості ЦНС залежно від фармакотерапевтичного лікування ХП (використання леводопи та агоністів дофамінових рецепторів) з аналізом показника амплітуди ВМП, як маркеру реакції моторної кори та вказали, що ТМС індукує дофамін-залежні зміни кортикальної збудливості (збільшення саме амплітуди ВМП) у 13 обстежених пацієнтів із ХП [4]. Однак отримані результати нашого дослідження свідчать, що параметри амплітуди ВМП премоторної кори головного мозку достовірно не змінювалися ані в групі з реальною ТМС, ані в групі плацебо-ТМС, що можна пояснити більшою кількістю обстежених пацієнтів.

Аналіз ефективності різних протоколів ТМС показав, що застосування високочастотної ТМС асоційовано із більш значущим поліпшенням моторної функції порівняно з використанням низькочастотної ТМС [13]. Протокол лікування з високочастотною ТМС із цільовою точкою впливу на первинну моторну кору (M1) білатерально є більш ефективним, ніж високочастотна ТМС унілатерально в зоні M1 [13]. Порівнюючи зони стимуляції головного мозку було виявлено, що зона стимуляції M1 приводить до значного поліпшення рухової функції, тоді як ТМС над додатковою руховою зоною, дорсо-латеральною префронтальною корою та іншими ділянками суттєво не впливає на рухові функції [13]. Zanjani A. та співавтори, (2015) відзначають, що прямий вплив на ефективність ТМС також мають кількість сеансів ТМС і загальна кількість магнітних імпульсів [13, 15]. Даний факт співвідноситься із результатами нашого дослідження, що ТМС із цільовою точкою впливу на премоторну кору і загальною кількістю магнітних імпульсів на курс – 20 000 Гц (10 сеансів по 2000 Гц на день) є ефективною за результатами оцінки за шкалою SPES/SCOPA –

Motor та параметрів латентності та тривалості ВМП.

Наявність широкого спектру змін нейрофізіологічних показників у первинній моторній корі у пацієнтів із ХП II стадії, які прямо пропорційно корелюють з вираженістю клінічних симптомів ХП, дозволяє вважати перспективною об'єктивізацію результатів лікування методом ТМС з використанням аналізу клініко-нейрофізіологічних параметрів [3, 5, 6, 13].

Висновки:

1. Зареєстровано зменшення ($p < 0,001$) загального балу за шкалою SPES SCOPA Motor у хворих 1-ї групи після лікування методом ТМС, що проявлялося зменшенням клінічних проявів рухових симптомів ХП.

2. Встановлено зменшення амплітуди тремору спокою ($p < 0,001$), постурального тремору ($p = 0,005$), вираженості брадикінезії ($p < 0,001$), ригідності ($p < 0,001$) та порушення ходи ($p = 0,02$) у хворих групи реальної ТМС після курсу лікування;

3. Відзначено достовірне зменшення латентного періоду ВМП ($p < 0,001$) та збільшення тривалості ВМП ($p < 0,001$) у хворих 1-ї групи, що свідчить про збільшення збудливості премоторної кори після курсу лікування методом ТМС.

Перспективами подальших досліджень є вивчення змін параметрів гальмування премоторної кори у хворих на хворобу Паркінсона II стадії під час лікування методом транскраніальної магнітної стимуляції.

Фінансування. Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Оптимізація діагностики та лікувальної тактики у пацієнтів з хворобою Паркінсона», No держреєстрації 0119U100453.

Список літератури

1. Bologna M, Guerra A, Paparella G. Neurophysiological correlates of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 2018;141(8):2432—2444. DOI: 10.1093/brain/awy155.
2. Chung CL, Mak MK. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on physical function and motor signs in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul*. 2016;9(4):475—487. DOI: 10.1016/j.brs.2016.03.017.
3. Dagan M, Herman T, Mirelman A, Giladi N, Hausdorff JM. The role of the prefrontal cortex in freezing of gait in Parkinson's disease: insights from a deep repetitive transcranial magnetic stimulation exploratory study. *Exp*.

Brain Res. 2017;235(8):2463—2472. DOI 10.1007/s00221-017-4981-9.

4. Dileone M, Carrasco-López MC. et al. Dopamine-dependent changes of cortical excitability induced by transcranial static magnetic field stimulation in Parkinson's disease. *Scientific Reports*. 2017;7:4329.

5. Kojovic M, Kassavetis P, Bologna M. et al. Transcranial magnetic stimulation follow-up study in early Parkinson's disease: A decline in compensation with disease progression? *Mov Disord*. 2015;30(8):1098—1106. DOI: 10.1002/mds.26167.

6. Kolmancic K, Perellón-Alfonso R, Pirtosek Z. et al. Sex differences in Parkinson's disease: A transcranial magnetic stimulation study. *Mov Disord*. 2019;34(12):1873—1881. DOI: 10.1002/mds.27870.

7. Latorre A, Rocchi L, Berardelli A, Bhatia KP, Rothwell JC. The use of transcranial magnetic stimulation as a treatment for movement disorders: A critical review. *Mov Disord*. 2019;34(6):769—782. DOI: 10.1002/mds.27705.

8. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014 — 2018). *Clin Neurophysiol*. 2020;131(2):474—528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.

9. Lefaucheur J, Andre-Obadia N, Antal A. et al. Evidencebased guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014;125(11):2150—2206. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.02127.

10. Matsumoto H, Ugawa Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation for Parkinson's disease: a review. *Brain Nerve*. 2017;69(3):219—225. DOI: 10.11477/mf.1416200730.

11. Van den Noort M, Bosch P, Yeo S, Lim S. Transcranial magnetic stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(14):1973. DOI: 10.1002/mds.26439.

12. Wagle Shukla A, Shuster JJ, Chung JW. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy in Parkinson disease: a meta-analysis. *PMR*. 2016;8(4):356—366. DOI: 10.1016/j.pmrj.2015.08.009.

13. Yang C, Guo Z, Peng H. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for motor recovery in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Brain Behav*. 2018;8(11). DOI: 10.1002/brb3.1132.

14. Zafar S, Yaddanapudi SS. Parkinson Disease. 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan—.

15. Zanjani A, Zakzanis KK, Daskalakis ZJ, Chen R. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in the treatment of motor signs in Parkinson's disease: A quantitative review of the literature. *Mov Disord*. 2015;30(6):750—758. DOI: 10.1002/mds.26206.

References

1. Bologna M, Guerra A, Paparella G. Neurophysiological correlates of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 2018;141(8):2432—2444. DOI: 10.1093/brain/awy155.
2. Chung CL, Mak MK. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on physical function and motor signs in Parkinson's disease: a systematic review and

- meta-analysis. *Brain Stimul.* 2016;9(4):475—487. DOI: 10.1016/j.brs.2016.03.017.
3. Dagan M, Herman T, Mirelman A, Giladi N, Hausdorff JM. The role of the prefrontal cortex in freezing of gait in Parkinson's disease: insights from a deep repetitive transcranial magnetic stimulation exploratory study. *Exp. Brain Res.* 2017;235(8):2463—2472. DOI 10.1007/s00221-017-4981-9.
 4. Dileone M, Carrasco-López MC. et al. Dopamine-dependent changes of cortical excitability induced by transcranial static magnetic field stimulation in Parkinson's disease. *Scientific Reports.* 2017;7:4329.
 5. Kojovic M, Kassavetis P, Bologna M. et al. Transcranial magnetic stimulation follow-up study in early Parkinson's disease: A decline in compensation with disease progression? *Mov Disord.* 2015;30(8):1098—1106. DOI: 10.1002/mds.26167.
 6. Kolmancic K, Perellón-Alfonso R, Pirtosek Z. et al. Sex differences in Parkinson's disease: A transcranial magnetic stimulation study. *Mov Disord.* 2019;34(12):1873—1881. DOI: 10.1002/mds.27870.
 7. Latorre A, Rocchi L, Berardelli A, Bhatia KP, Rothwell JC. The use of transcranial magnetic stimulation as a treatment for movement disorders: A critical review. *Mov. Disord.* 2019;34(6):769—782. DOI: 10.1002/mds.27705.
 8. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014 — 2018). *Clin. Neurophysiol.* 2020;131(2):474—528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
 9. Lefaucheur J, Andre-Obadia N, Antal A. et al. Evidencebased guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.* 2014;125(11):2150—2206. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.02127.
 10. Matsumoto H, Ugawa Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation for Parkinson's disease: a review. *Brain Nerve.* 2017;69(3):219—225. DOI: 10.11477/mf.1416200730.
 11. Van den Noort M, Bosch P, Yeo S, Lim S. Transcranial magnetic stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(14):1973. DOI: 10.1002/mds.26439.
 12. Wagle Shukla A, Shuster JJ, Chung JW. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy in Parkinson disease: a meta-analysis. *PMR.* 2016;8(4):356—366. DOI: 10.1016/j.pmrj.2015.08.009.
 13. Yang C, Guo Z, Peng H. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for motor recovery in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Brain Behav.* 2018;8(11). DOI: 10.1002/brb3.1132.
 14. Zafar S, Yaddanapudi SS. Parkinson Disease. 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan—.
 15. Zanjani A, Zakzanis KK, Daskalakis ZJ, Chen R. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in the treatment of motor signs in Parkinson's disease: A quantitative review of the literature. *Mov. Disord.* 2015;30(6):750—758. DOI: 10.1002/mds.26206.

CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL EFFICACY OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION TREATMENT IN PATIENTS WITH STAGE II PARKINSON'S DISEASE

Demchenko Alina, Aravitska Djamilia

Mail for correspondence: Syegmund94@gmail.com

Summary. *The aim of our study was to determine the clinical and neurophysiological effectiveness of transcranial magnetic stimulation treatment in patients with stage II Parkinson's disease (PD).*

Materials and methods. *The prospective randomised placebo-controlled study included 90 patients aged 49 to 75 years with stage II PD according to Hoehn-Yahr. All patients were randomized to two groups of 45 in each for a TMS course: group 1 included patients assigned to a real TMS course, while group 2 included placebo TMS sessions. All patients on the background of basic PD therapy were additionally prescribed a course of therapeutic TMS sessions according to the protocol in zones C3, C4 and Cz of the brain (projection of the premotor cortex according to the international system 10-20%) with a pulse frequency in the series of 5 Hz and a total number of pulses of 2000 per session. During the study, patients were examined twice: at the beginning and at the end of TMS sessions. Examination of patients was performed according to the following scheme: clinical and neurological examination using SPES SCOPA Motor scale and neurophysiological examination to determine the latency, amplitude, area and duration of motor evoked potential (MEP) after 2 tests with a gradual increase of magnetic field induction.*

Results. *TMS treatment resulted in a significant reduction in MEP latency ($p < 0,001$) in patients from with real TMS group, while it was found no reduction in MEP latency ($p > 0,05$) in placebo-TMS patients. The amplitude of the MEP of the left and right premotor cortex did not change significantly either in the group with real TMS ($p > 0,05$) or in the group of placebo-TMS ($p > 0,05$). The duration of MEP increased significantly ($p < 0,001$) after the course of TMS, and in the placebo-TMS group no significant changes were found ($p > 0,05$).*

Conclusions. Treatment with TMS leads to a clinical reduction in the manifestations of motor symptoms of PD using the SPES SCOPA Motor scale score, namely to a decrease in the amplitude of rest and postural tremor, bradykinesia, rigidity and gait disorders. Also TMS leads to a significant decrease in the latent period of MEP and increase the duration of MEP.

Key words: Parkinson's disease, motor symptoms, motor evoked potential, transcranial magnetic stimulation

For citation: Demchenko A., Aravitska Dj. CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL EFFICACY OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION TREATMENT IN PATIENTS WITH STAGE II PARKINSON'S DISEASE. Actual problems of modern medicine. 2022;9:12-20. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-02.

Information about author

Demchenko Alina, MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, 69035, Zaporizhzhia, Maiakovskiyi avenue 26

e-mail: alina.dem@ukr.net

<https://orcid.org/0000-0002-4296-0902>

Svitlana Kovalivska, MD, chief physician Aravitska Djamilia, MD, PhD-student of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology of FPE, Zaporizhzhia State Medical

University, Ukraine. 69035, Zaporizhzhia, Maiakovskiyi avenue 26

e-mail: Syegmund94@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0003-0057-019>

Отримано: 01.06.2022 року

Прийнято до друку: 14.09.2022 року

Received: 01.06.2022

Accepted: 14.09.2022

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ВПЛИВ СПІЛКУВАННЯ ТА АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ НА МЕНТАЛЬНЕ ЗДОРОВ'Я ШКОЛЯРІВ У ПЕРІОД ПІСЛЯ ВІДМІНИ ЖОРСТКИХ КАРАТНТИННИХ ЗАХОДІВ ВНАСЛІДОК ПАНДЕМІЇ COVID-19: ПОЗДОВЖНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Слізарова О.Т.^{A,BC,D,E}, Гозак С.В.^{A,E,F}, Дюба Н.М.^{B,D,E},
Станкевич Т.В.^{B,D,E}, Парац А.М.^{B,D,E}

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

Пошта для листування: school_health@meta.ua

Анотація: *Вступ.* Пандемія COVID-19 стала тригером напруження систем адаптації у різних груп населення у тому числі внаслідок соціальної ізоляції. Тому дослідження цих процесів в різних популяційних групах є актуальним. Оскільки дефіцит спілкування є одним з чинників ризику розвитку метаболічних розладів та неінфекційних хронічних захворювань, а також розладів ментального здоров'я і зв'язок цей двонаправлений, метою нашого дослідження було вивчення впливу особливостей спілкування школярів на їх ментальне здоров'я під час адаптації до впливу стресових чинників з урахуванням їх метаболічного статусу.

Матеріали та методи дослідження. Проведено вивчення антропометричних показників та особливостей спілкування 114 дітей школярів (56 хлопців, 58 дівчат, середній вік 12,3±0,2 років). Інформована згода від батьків отримана. Протягом 5 тижнів після відміни локдауну було проведене щотижневе дослідження рівня тривожно-депресивних проявів (ТДП) за допомогою опитувальника RCADS-P-25. Для визначення взаємозв'язків між показниками застосовано ANOVA, таблиці спряженості, множинну лінійну регресійну модель. Для статистичного аналізу використана програма STATISTICA 8.0.

Результати. Серед школярів обстеженої когорти частка дітей з надмірною вагою та ожирінням становила 26,3±4,1 %. У 34,6±4,7 % учнів виявлені труднощі у спілкуванні з однолітками. Встановлено, що у дітей з надмірною вагою та ожирінням рівень ТДП був достовірно вищий, ніж у групі з нормальною та недостатньою масою тіла протягом усього дослідження ($F=10,9$; $p<0,001$). Визначено, що показники ТДП були значуще вищими ($F=17,6$; $p<0,001$) у групі дітей, яка мала труднощі з «живим» спілкуванням з однолітками. Найвищі показники тривожно-депресивних проявів були визначені у дітей, що спілкувались у соціальних мережах 4 години і більше або не спілкувались зовсім, а найнижчі показники мали діти, що спілкувались 1-2 години на добу ($F=9,6$; $p<0,001$). Не визначено статистично достовірного впливу кратності спілкування у соціальних мережах на показники ТДП ($p>0,6$).

Висновки. Спілкування у соціальних мережах з однолітками тривалістю 1-2 години було сприятливим чинником адаптації у даному дослідженні, а більше 4 годин – несприятливим, що потребує додаткового вивчення. Також несприятливими факторами для адаптації школярів є труднощі з «живим» спілкуванням та надмірна маса тіла. Враховуючи отримані результати, необхідно розвивати як комунікаційні навички школярів, так і виховувати культуру спілкування у соціальних мережах.

Ключові слова: діти шкільного віку, адаптація, тривожно-депресивні прояви, спілкування, індекс маси тіла, COVID-19

Для цитування: Слізарова О.Т., Гозак С.В., Дюба Н.М., Станкевич Т.В., Парац А.М. ВПЛИВ СПІЛКУВАННЯ ТА АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ НА МЕНТАЛЬНЕ ЗДОРОВ'Я ШКОЛЯРІВ У ПЕРІОД ПІСЛЯ ВІДМІНИ ЖОРСТКИХ КАРАТНТИННИХ ЗАХОДІВ ВНАСЛІДОК ПАНДЕМІЇ COVID-19: ПОЗДОВЖНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;9:21-30. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-03.

Інформація про авторів

Слізарова Олена Тарасівна, к.мед.н., пров. наук. співроб. лабораторії соціальних детермінант здоров'я дітей ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», вул. Попудренка, 50, Київ, Україна,

02660 e-mail: school_health@meta.ua
<https://orcid.org/0000-0002-2860-9059>

Гозак Світлана Вікторівна, д.мед.н., старш. наук. співроб., зав. лабораторії соціальних детермінант здоров'я дітей ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», вул. Попудренка, 50, Київ, Україна, 02660

e-mail: school_health@meta.ua
<https://orcid.org/0000-0002-6379-7331>

ISSN 2617-409X

Дюба Наталія Михайлівна, дитячий та сімейний психолог, арт-терапевт, Корекційний педагог, Броварська загальноосвітня школа № 9, вулиця Героїв Небесної Сотні, 13, Бровари, Київська обл., 07402

<https://orcid.org/0000-0002-7139-0021>

Станкевич Тетяна Валеріївна, к.мед.н., старш. дослідник, пров. наук.

Актуальні проблеми сучасної медицини. Випуск 9, 2022

співроб. лабораторії соціальних детермінант здоров'я дітей ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України», вул. Попудренка, 50, Київ, Україна, 02660

e-mail: school_health@meta.ua

<https://orcid.org/0000-0003-3998-3748>

Парац Алла Миколаївна, к.мед.н., старш. наук. співроб., пров. наук.

співроб. лабораторії соціальних детермінант здоров'я дітей ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України», вул. Попудренка, 50, Київ, Україна, 02660

e-mail: school_health@meta.ua

<https://orcid.org/0000-0003-4301-5336>

Вступ

Останні два роки українська популяція перебуває під впливом потужних стресових чинників. Пристосування до зміни звичайного укладу життя внаслідок пандемії COVID-19 та впровадження локдаунів обтяжилось новим стресовим чинником внаслідок повномасштабних бойових дій на всій території країни, які з 2014 року тривали тільки у східному регіоні [1]. За думкою деяких дослідників розв'язана війна на фоні пандемії COVID-19 може мати катастрофічні наслідки не тільки для здоров'я населення України, а й для перебігу пандемії у інших країнах [2]. Поряд з цим, провідні фахівці у області громадського здоров'я та сфери психіатрії вважають, що вчасне впровадження профілактичних заходів може стати вагомим запобіжним заходом [3-5]. Як пандемія COVID-19, так і наслідки бойових дій на території України виявляють найбільший вплив на вразливі групи населення [6-7], зокрема, дітей і підлітків, що фокусує увагу науковців на удосконаленні профілактичних заходів розвитку захворювань саме для цих груп населення. У цьому аспекті актуальними є дослідження щодо факторів, які дозволяють отримати оптимальну реакцію на дію стресових чинників дітей та підлітків.

Відомо, що одним із факторів, який вивчається у контексті перебігу адаптації, є спілкування. Спілкування є необхідною потребою людини як соціальної істоти [8]. У сьогоdnішньому житті дітей та підлітків велике місце займає спілкування у соціальних мережах, і цей чинник може мати як позитивне значення і підтримувати ментальне здоров'я, а може стати причиною дистресу [9-10]. Особливо чутливими до цього чиннику є школярі, оскільки, наприклад, для підлітків позитивна думка однолітків є одним з провідних факторів благополуччя і, навпаки, кібербулінг у соціальних мережах є фактором ризику

розвитку тривожно-депресивних проявів [9-11]. Доведено, що соціальна ізоляція у підлітковому віці підвищує ризик запалення та розвиток метаболічних розладів у стільки ж разів, як і відсутність фізичної активності [12-14]. Також дослідження [12-15] показують, що надмірна вага тіла та ожиріння у підлітків підвищує як ризик розвитку тривожно-депресивних проявів, так і здатність до спілкування. А це в свою чергу, призводить до посилення метаболічних розладів та запалення і підвищує шанси на появу таких неінфекційних захворювань як діабет, гіпертонічна хвороба та онкологічні захворювання.

Тому метою нашого дослідження було вивчення впливу особливостей спілкування школярів на їх ментальне здоров'я під час адаптації у посткарантинному періоді з урахуванням їх антропометричних параметрів.

Матеріали та методи дослідження

У рамках виконання НДР «Вивчення особливостей адаптації школярів до нових умов життєдіяльності під час пандемії COVID-19» (№ держреєстрації 0121U114271) проведено п'ятикратне дослідження поведінкових факторів та показників ментального здоров'я членів 99 сімей (114 дітей шкільного віку, 49,1% хлопці) за допомогою системи опитувальників QAPs-L. Дослідження тривало 5 тижнів (з 5 лютого по 9 березня 2021 року) після відміни жорстких карантинних заходів. Опитування було схвалене протоколом біоетики №2 від 5 квітня 2020 року. Запрошення приєднатись до дослідження було надіслано батькам під час карантину і містило інформацію про проект, умови участі у дослідженні, інформовану згоду та тестові опитувальники. Після виходу з карантину батьки отримали пакет учасника

дослідження та підписали інформовану згоду. У кінці кожного тижня сім'ї заповнювали опитувальники щодо поведінкових факторів та показників ментального здоров'я. Опитувальник містив запитання відносно режиму дня, поведінкових факторів та шкал RCADS-P-25 [16] за допомогою аналізу яких були визначені бальні значення показників тривожно-депресивних проявів за кожний тиждень (ТДП1-ТДП5) та середньоарифметичне ТДПср за весь період дослідження. Вивчення особливостей спілкування школярів проводилось за аналізом відповідей батьків на запитання:

□ «Скільки часу дитина минулого тижня дитина спілкувалась у соціальних мережах в середньому на добу?» Варіанти відповідей: не спілкувалась, менше 1 години, 1-2 години, 2-4 години, 4 години і більше.

□ «Скільки днів на тиждень дитина спілкувалась у соціальних мережах?» Відповіді: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 днів.

□ «Протягом минулого тижня моїй дитині було важко спілкуватись з однолітками офлайн («живе спілкування»)?». Відповіді: були проблеми у спілкуванні, не було проблем у спілкуванні.

Індекс маси тіла (ІМТ), ІМТ стандартизований (ІМТ_{ст}) з урахуванням стандартного відхилення для кожної вікової групи і статі, об'єм талії та стегон і показник

співвідношення об'єму талії до об'єму стегон (абдомінальне ожиріння) визначали та оцінювали за методикою ВООЗ [17].

Статистичний аналіз проводили за допомогою дисперсійного аналізу (ДА) для повторних досліджень та аналізу таблиць спряженості. Для пошуку взаємозв'язку між показниками була розрахована множинна лінійна регресійна модель з показником ТДПср у якості залежної варіанти і показниками вік, стать, ІМТ_{ст}, тривалість спілкування у соціальних мережах (1-2 години=0, менше 1 години=1, 2-4 години=2, 4 години і більше=3, не спілкувалась=4) та проблеми зі спілкуванням з ровесниками (ні=0, так=1) у якості предикторів. Для розрахунків використана STATISTICA 8.0.

Результати

Демографічно-антропометричні параметри дослідженої вибірки представлені в табл.1. Як бачимо з інформації представлені в табл.1 за статтю групи статистично не відрізнялись ($p>0,4$). Відмінності антропометричних параметрів відповідають віковим особливостям розвитку. Частка дітей з надмірною вагою та ожирінням (НМО) коливалась від 20,7 до 29,7 % і в середньому становила $26,3\pm 4,1$ %. Частка дітей з абдомінальним ожирінням (АО) становила $24,7\pm 4,5$ %.

Таблиця 1. Характеристики вибірки
Table 1. Characteristics of the sample

Вікові групи	n	Стать		Вік M±m	ІМТ, кг/м ² M±m	ІМТ _{ст} M±m	НМО, % P±m	АО, % P±m
		хлопці	дівчата					
молодша	29	58,6%	41,4%	9,1±0,3	17,1±0,6	0,09±0,16	20,7±7,5	19,1±8,6
середня	64	45,3%	54,7%	12,5±0,2	20,0±0,5	0,03±0,14	29,7±5,7	22,2±5,7
старша	21	47,6%	52,4%	16,1±0,1	22,0±1,1	0,05±0,22	23,8±9,3	38,9±11,5
Всього	114	49,1%	50,9%	12,3±0,2	19,6±0,4	0,02±0,09	26,3±4,1	24,7±4,5
F/ χ^2		1,4		185,7	10,8	0,2	1,5	2,3
p		0,487		0,001	0,001	0,866	0,833	0,312

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; ІМТ_{ст} – стандартизовані за віком та статтю показники ІМТ; НМО – частка дітей з надмірною масою тіла та ожирінням; АО – частка дітей з абдомінальним ожирінням; F – коефіцієнт Фішера для середніх значень, χ^2 – коефіцієнт для таблиць спряженості

Батьки $34,6\pm 4,7\%$ учнів зазначили, що їх діти мають труднощі у спілкуванні з

однолітками ($\chi^2=4,3$; $p<0,05$). При цьому частка дівчат, що мають такі проблеми, вища

майже на 20,0%, ніж хлопців. Частка дітей, що мали труднощі зі спілкуванням з однолітками серед дітей з надмірною масою тіла та ожирінням була вищою у порівнянні з їх ровесниками, що мали нормальну вагу тіла, і становила $46,2 \pm 9,8\%$ проти $33,3 \pm 5,6\%$ ($\chi^2=6,6$; $p<0,05$).

Вивчення особливостей спілкування у соціальних мережах показало, що серед дітей даної вибірки не спілкувались в соціальних мережах протягом дослідження $16,4 \pm 4,3\%$ школярів, спілкувались менше 1 години – $26,0 \pm 5,1\%$, від 1 до 2 годин – $26,0 \pm 5,1\%$, від 2 до 4 годин – $19,2 \pm 4,6\%$, 4 години і більше – $12,3 \pm 3,8\%$ (табл.2). Дівчата спілкувались у

мережах довше і частіше, ніж хлопці ($p<0,05$). Так, щодня у соціальних мережах спілкувалось близько 70% дівчат і тільки 47% хлопців незалежно від вікової групи. За тривалістю спілкування статистично достовірних відмінностей між віковими групами не визначено ($\chi^2=12,7$; $p>0,1$), проте необхідно відмітити, що більше 4 годин на добу у соціальних мережах спілкувалось 29,4% старшокласників, а у молодшій віковій групі таких дітей не виявлено. Серед школярів з надмірною масою тіла та ожирінням зовсім не спілкувалось у соціальних мережах $35,3 \pm 11,6\%$ дітей, а у групі з нормальною масою тіла – $7,8 \pm 3,7\%$ (табл.2).

Таблиця 2. Розподіл школярів за градаціями показника «Спілкування у соціальних мережах» з урахуванням статі, антропометричних показників та «живого» спілкування з ровесниками, %, $P \pm m$

Table 2. Distribution of school-aged children according to indicators "Social networking communication", taking into account gender, anthropometric indicators and "live" communication with peers, %, $P \pm m$

Групи	Дитина спілкувалась у соціальних мережах:									
	менше 1 години		1-2 години		2-3 години		4 години і більше		Не спілкувалась	
	n	$P \pm m$	n	$P \pm m$	n	$P \pm m$	n	$P \pm m$	n	$P \pm m$
Хлопець	15	$44,1 \pm 8,5$	9	$26,5 \pm 7,6$	1	$2,9 \pm 2,9$	1	$2,9 \pm 2,9$	8	$23,5 \pm 7,3$
Дівчина	4	$10,3 \pm 4,9$	10	$25,6 \pm 7,0$	13	$33,3 \pm 7,5$	8	$20,5 \pm 6,5$	4	$10,3 \pm 4,9$
Обидві групи	19	$26,0 \pm 5,1$	19	$26,0 \pm 5,1$	14	$19,2 \pm 4,6$	9	$12,3 \pm 3,8$	12	$16,4 \pm 4,3$
Нормальна вага	15	$28,9 \pm 6,3$	16	$30,8 \pm 6,4$	9	$17,3 \pm 5,2$	8	$15,4 \pm 5,0$	4	$7,8 \pm 3,7$
Надмірна вага і ожиріння	2	$11,8 \pm 7,8$	3	$17,7 \pm 9,3$	5	$29,4 \pm 11,0$	1	$5,9 \pm 5,7$	6	$35,3 \pm 11,6$
Є труднощі з «живим» спілкування	6	$25,0 \pm 8,8$	2	$8,3 \pm 5,6$	5	$20,8 \pm 8,3$	6	$20,5 \pm 8,2$	5	$20,8 \pm 8,3$
Немає проблем з «живим» спілкування	13	$26,5 \pm 6,3$	17	$34,7 \pm 6,8$	9	$18,4 \pm 5,5$	3	$2,9 \pm 2,4$	7	$14,3 \pm 5,0$

Серед школярів, які мали труднощі з «живим» спілкуванням з однолітками, частка дітей, що взагалі не спілкувались у соціальних мережах була вищою в 1,5 рази, ніж у групі, що не мала проблем зі спілкуванням (табл.2), а частка дітей, що спілкувалась 4 години і більше, була вищою в 4 рази ($\chi^2=9,9$; $p<0,05$).

Бальні значення показників, що характеризує тривожно-депресивні прояви на кожному з п'яти тижнів дослідження (ТДП₁₋₅) представлені на рис.1. За даними

дисперсійного аналізу для повторних досліджень визначено відмінності значень показників ТДП₁₋₅ ($F=17,6$; $p<0,001$). Встановлено, що у посткарантинний період середні значення показників тривожно-депресивних проявів були вищими у дівчат, ніж у хлопців на всіх етапах дослідження ($F=6,1$; $p<0,05$). Також вищими у дівчат були середні показники, отримані під час дослідження.

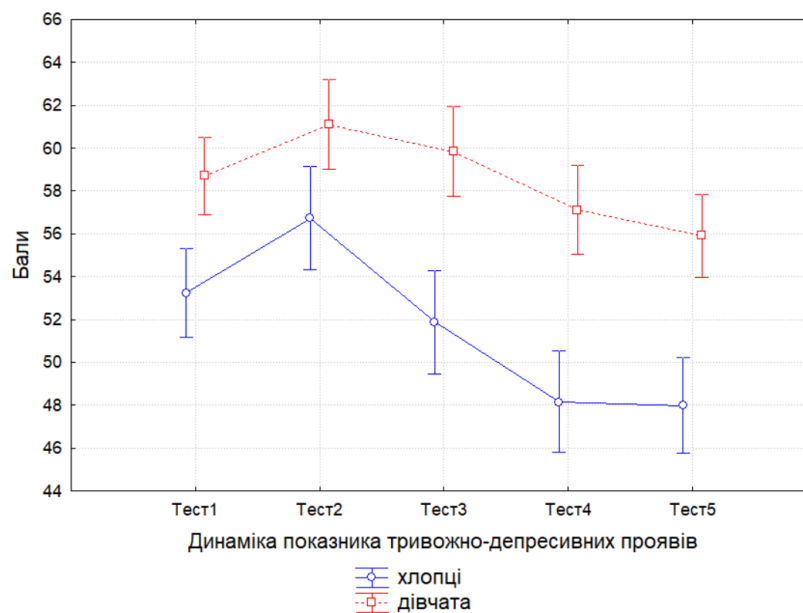


Рисунок 1. Динаміка бальної оцінки тривожно-депресивних проявів школярів протягом дослідження за статтю, бали

Fig. 1. Dynamics of scoring of anxiety-depressive signs of school-aged children throughout the study taking into account gender, scores

Встановлено, що у дітей з надмірною вагою та ожирінням рівень тривожно-депресивних проявів достовірно вищий, ніж у групі з нормальною та недостатньою масою тіла протягом усього дослідження ($F=10,9$; $p<0,001$). У групі з абдомінальним ожирінням показники ТДП₁₋₅ також були достовірно вищими ($F=4,5$; $p<0,05$).

Визначено, що показники ТДП₁₋₅ були значуще вищими ($F=17,6$; $p<0,001$) у групі дітей, яка мала проблеми зі спілкуванням з

однолітками (рис.2). Щодо тривалості спілкування у соціальних мережах, встановлено, що найвищі показники тривожно-депресивних проявів були визначені у дітей, що спілкувались 4 години і більше або не спілкувались зовсім (рис.3), а найнижчі показники мали діти, що спілкувались 1-2 години на добу ($F=9,6$; $p<0,001$). При цьому не визначено статистично достовірного впливу кратності спілкування у соціальних мережах на показники ТДП ($p>0,6$).

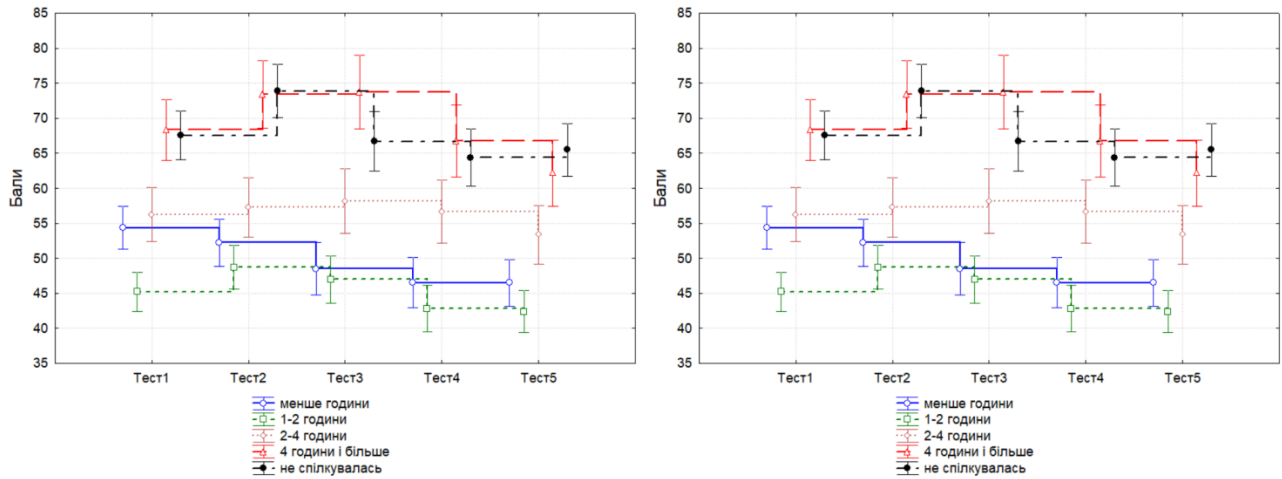


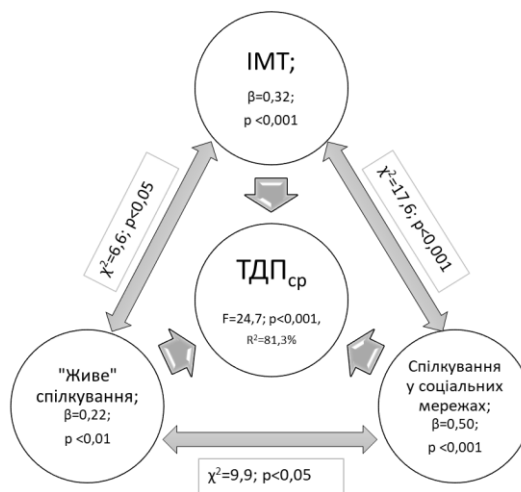
Рисунок 2. Дисперсія показника тривожно-депресивних проявів в залежності від тривалості спілкування у соціальних мережах та особливостей «живого» спілкування, бали

Fig. 2. Dispersion of anxiety-depressive signs according to duration of communication in social networks and characteristics of "live" communication, scores

Розрахована для оцінки взаємозв'язку вищезазначених показників регресійна модель достовірна ($F=24,7$; $p<0,001$) і пояснює 81,3% дисперсії показника тривожно-депресивних проявів у школярів під час адаптації після впливу стресового чинника. Встановлено, що у дітей, які мають труднощі із «живим» спілкуванням з однолітками, показник ТДП_{ср} підвищується на $5,9\pm 1,9$ балів ($\beta=0,22$; $p<0,01$), при підвищенні ІМТ на 1 стандартне відхилення показник ТДП_{ср} підвищується на $9,6\pm 1,9$ балів ($\beta=0,32$; $p<0,001$), при підвищенні тривалості спілкування у соціальних мережах на кожні дві години понад 1-2 години, або

відсутнім спілкуванням – на $4,3\pm 1,9$ бали ($\beta=0,50$; $p<0,001$). Не дивлячись на те, що значення показників ТДП1-5 статистично відрізнялись протягом дослідження у групах з наявністю/відсутністю абдомінального ожиріння за співвідношенням талії та стегон, цей показник не був значущим у даній моделі ($p>0,4$), але врахований при розрахунку коефіцієнтів як конфаундер.

На рис.3. представлена схема взаємозв'язків антропометричних та соціально-психологічних предикторів тривожно-депресивних проявів у школярів протягом адаптації до стресових чинників.



Примітки: ТДП_{ср} – середньоарифметичне значення показника тривожно-депресивних проявів, ІМТ – градації індексу маси тіла у таблицях спряженості, стандартизований ІМТ в регресійній моделі

Notes: TDP_{av} is the arithmetic mean of the indicator of anxiety-depressive signs, BMI is the gradation of body mass index in contingency tables, standardized BMI in the regression model

Рисунок 3. Модель взаємозв'язків антропометричних та соціально-психологічних предикторів тривожно-депресивних проявів школярів у період реадaptaції після відміни жорстких карантинних заходів

Fig. 3. Model of the interrelationships between anthropometric and socio-psychological predictors of anxiety-depressive signs of school-aged children during of readaptation after the strict quarantine restrictions

Отже, за результатами проведеного дослідження визначено, що третина школярів даної вибірки відчувала труднощі у спілкуванні з ровесниками і поряд з цим мала високий рівень тривожно-депресивних проявів протягом усього періоду дослідження. Серед дітей з надмірною вагою тіла та ожирінням ця частка була вищою на 12% ($p < 0,05$).

Ті діти, що мали труднощі з «живим» спілкуванням з ровесниками, частіше або не спілкувались у соціальних мережах, або спілкувались по 4 години на добу і більше, що, судячи з рівня показників ментального здоров'я, не було компенсацією спілкування. Поряд з цим, визначено, що помірна тривалість спілкування у соціальних мережах протягом 1-2 годин на добу сприятливо впливає на перебіг адаптаційного процесу ($p < 0,001$). Враховуючи, що комунікація є однією з характеристик ментального здоров'я і зв'язок між цими показниками двонаправлений, що нами підтверджено у цьому дослідженні, форма спілкування та його тривалість також може бути одним з індикаторів визначення ризику дезадаптації. При цьому частота спілкування не впливає на показники адаптації ($p > 0,6$).

Отримані результати підтверджують дані досліджень [9-11, 15] щодо того, що надмірна вага та ожиріння у школярів не тільки пов'язана із розвитком тривожно-депресивних проявів, а й є фактором ризику виникнення проблем зі спілкуванням. Тобто при організації досліджень у цьому напрямку та розробці програм втручання з метою покращення комунікації необхідно враховувати особливості структури тіла та метаболічний статус. Оскільки дошкільний та молодший шкільний вік є сенситивним щодо формування комунікативних навичок та існує взаємозв'язок цих навичок і ментального здоров'я [18], програми покращення комунікації необхідно спрямовувати в першу чергу на дітей молодшого шкільного віку з обов'язковим залученням батьків. Також привертає увагу, що більше 4 годин у соціальних мережах спілкувалось 30,0 % старшокласників, а за

даними ЮНІСЕФ [19] серед українських підлітків близько 40 % спілкуються у соцмережах декілька разів на день або постійно, тому у процесі розвитку комунікативних навичок необхідно звертати увагу на інформаційну гігієну.

Висновки: Встановлені взаємозв'язки антропометричних та соціально-психологічних предикторів тривожно-депресивних проявів школярів у період після відміни жорстких карантинних заходів внаслідок пандемії COVID-19. Спілкування у соціальних мережах з однолітками тривалістю 1-2 години було сприятливим чинником адаптації у посткарантинному періоді у даному дослідженні, а відсутність спілкування, або спілкування більше 4 годин – несприятливим. Також несприятливими факторами для адаптації школярів є труднощі з «живим» спілкуванням та надмірна маса тіла. Отже, необхідно розвивати як комунікаційні навички школярів, так і виховувати культуру спілкування у соціальних мережах з урахуванням метаболічного статусу. Враховуючи отримані результати та важливість адаптації дітей до дії стресових чинників різної природи, вважаємо, що ця проблема потребує додаткового вивчення.

Список літератури

1. Quinn V JM, Dhabalia TJ, Roslycky LL, Wilson V JM, Hansen JC, Hulchiy O, Golubovskaya O, Buriachyk M, Vadim K, Zauralsky R, Vyrva O, Stepanskyi D, Ivanovitch PS, Mironenko A, Shportko V, McElligott JE. COVID-19 at War: The Joint Forces Operation in Ukraine. *Disaster Med Public Health Prep.* 2021 Mar 25:1-8. DOI: 10.1017/dmp.2021.88.
2. Dhawan M, Choudhary OP, Priyanka, Saied AA. Russo-Ukrainian war amid the COVID-19 pandemic: Global impact and containment strategy. *Int J Surg.* 2022 Jun;102:106675. DOI: 10.1016/j.ijssu.2022.106675.
3. Wandschneider L, Namer Y, Davidovitch N, Nitzan D, Otok R, Leighton L, Signorelli C, Middleton J, Martin-Moreno JM, Chambaud L, Lopes H, Razum O. The Role of Europe's Schools of Public Health in Times of War: ASPHER Statement on the War Against Ukraine. *Public Health Rev.* 2022 Mar 16;43:1604880. DOI: 10.3389/phrs.2022.1604880.

4. Carta MG, Orrù G, Barberini L. War and pandemic: a negative synergism could amplify the catastrophe. *J Public Health Res.* 2022 Mar 25;11(2):3016. DOI: 10.4081/jphr.2022.3016.
5. Чабан ОС, Хаустова ОО. Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно враховувати при наданні медичної допомоги? *Український медичний часопис.* 2022;4(150):1-11. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.150.232297.
6. Jain N, Prasad S, Czárth ZC, Chodnekar SY, Mohan S, Savchenko E, et al. War Psychiatry Identifying and Managing the Neuropsychiatric Consequences of Armed Conflicts. *J Prim Care Community Health.* 2022 Jan-Dec;13:21501319221106625. DOI: 10.1177/21501319221106625.
7. Єлізарова ОТ, Гозак СВ, Полька НС, Парац АМ, Станкевич ТВ. Профілактика хронічних неінфекційних захворювань в умовах пандемії Covid-19. Довкілля та здоров'я. 2021.2(99):4-14. DOI: 10.32402/dovkil2021.02.004.
8. Максименко СД, Соловієнко ВО. Загальна психологія: Навч. посібник. К.: МАУП, 2000. 256 с.
9. O'Reilly M, Dogra N, Whiteman N, Hughes J, Eruyar S, Reilly P. Is social media bad for mental health and wellbeing? Exploring the perspectives of adolescents. *Clin Child Psychol Psychiatry.* 2018 Oct;23(4):601-613. DOI: 10.1177/1359104518775154.
10. Hamm MP, Newton AS, Chisholm A, Shulhan J, Milne A, Sundar P, Ennis H, Scott SD, Hartling L. Prevalence and Effect of Cyberbullying on Children and Young People: A Scoping Review of Social Media Studies. *JAMA Pediatr.* 2015 Aug;169(8):770-7. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.0944.
11. O'Reilly M. Social media and adolescent mental health: the good, the bad and the ugly. *J Ment Health.* 2020 Apr;29(2):200-206. DOI: 10.1080/09638237.2020.1714007.
12. Yang YC, Boen C, Gerken K, Li T, Schorpp K, Harris KM. Social relationships and physiological determinants of longevity across the human life span. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Jan 19;113(3):578-83. DOI: 10.1073/pnas.1511085112.
13. Fairbank EJ, McGrath JJ, Henderson M, O'Loughlin J, Paradis G. Social support and C-reactive protein in a Québec population cohort of children and adolescents. *PLoS One.* 2022 Jun 22;17(6):e0268210. DOI:10.1371/journal.pone.0268210.
14. Pachucki MC, Goodman E. Social Relationships and Obesity: Benefits of Incorporating a Lifecourse Perspective. *Curr Obes Rep.* 2015 Jun;4(2):217-23. DOI: 10.1007/s13679-015-0145-z.
15. Єлізарова ОТ, Гозак СВ, Парац АМ, Станкевич ТВ, Дюба НМ. Розлади адаптаційних реакцій у дітей шкільного віку з надмірною вагою та ожирінням під час впровадження карантинних заходів у зв'язку з пандемією Covid-19. Екологія та медицина. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф.: зб., 2021. С.44-50. Available from: <http://reposit.uni-sport.edu.ua/handle/787878787/3190>
16. Ebesutani C, Reise SP, Chorpita BF, et al. The Revised Child Anxiety and Depression Scale-Short Version: scale reduction via exploratory bifactor modeling of the broad anxiety factor. *Psychol Assess.* 2012 Dec;24(4):833-45. DOI: 10.1037/a0027283.
17. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. WHO. Geneva, 2008. 47 p.
18. Пономарьова КІ. Формування комунікативної компетентності молодших школярів у процесі навчання української мови: методичний посібник. Київ: КОНВІ ПРІНТ, 2020: 88 с.
19. Балакірева ОМ, Бондар ТВ. та ін. Соціальна обумовленість та показники здоров'я та поведінкові орієнтації учнівської молоді : моногр. наук. ред. О. М. Балакірева ; ЮНІСЕФ, ГО «Укр. ін-т соц. дослідж. ім. О. Яременка». К. : Поліграфічний центр «Фоліант», 2019. 127 с.

References

1. Quinn V JM, Dhabalia TJ, Roslycky LL, Wilson V JM, Hansen JC, Hulchiy O, Golubovskaya O, Buriachyk M, Vadim K, Zauralsky R, Vyrva O, Stepanskyi D, Ivanovitch PS, Mironenko A, Shportko V, McElligott JE. COVID-19 at War: The Joint Forces Operation in Ukraine. *Disaster Med Public Health Prep.* 2021 Mar 25;1-8. DOI: 10.1017/dmp.2021.88.
2. Dhawan M, Choudhary OP, Priyanka, Saied AA. Russo-Ukrainian war amid the COVID-19 pandemic: Global impact and containment strategy. *Int J Surg.* 2022 Jun;102:106675. DOI: 10.1016/j.ijsu.2022.106675.
3. Wandschneider L, Namer Y, Davidovitch N, Nitzan D, Otok R, Leighton L, Signorelli C, Middleton J, Martin-Moreno JM, Chambaud L, Lopes H, Razum O. The Role of Europe's Schools of Public Health in Times of War: ASPHER Statement on the War Against Ukraine. *Public Health Rev.* 2022 Mar 16;43:1604880. DOI: 10.3389/phrs.2022.1604880.
4. Carta MG, Orrù G, Barberini L. War and pandemic: a negative synergism could amplify the catastrophe. *J Public Health Res.* 2022 Mar 25;11(2):3016. DOI: 10.4081/jphr.2022.3016.
5. Chaban OS, Khaustova OO. Medyko-psykholohichni naslidky dystresu viiny v Ukraini: shcho my ochikuiemo ta shcho potribno vrakhovuvaty pry nadanni medychnoi dopomohy? *Ukrainskyi medychnyi chasopys.* 2022;4(150):1-11. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.150.232297. [in Ukrainian].
6. Jain N, Prasad S, Czárth ZC, Chodnekar SY, Mohan S, Savchenko E, Panag DS, Tanasov A, Betka MM, Platos E, Świątek D, Krygowska AM, Rozani S, Srivastava M, Evangelou K, Gristina KL, Bordeniuc A, Akbari AR, Jain S, Kostiks A, Reinis A. War Psychiatry Identifying and Managing the Neuropsychiatric Consequences of Armed Conflicts. *J Prim Care Community Health.* 2022 Jan-Dec;13:21501319221106625. DOI: 10.1177/21501319221106625.
7. Yelizarova OT, Hozak SV, Polka NS, Parats AM, Stankevych TV. Profilaktyka khronichnykh neinfektsiinykh zakhvoriuvan v umovakh pandemii Sovid-19. Dovkillia ta zdorovia. 2021.2(99):4-14. DOI: 10.32402/dovkil2021.02.004. [in Ukrainian].
8. Maksymenko SD, Soloviienko VO. Zahalna psykholohiia: Navch. posibnyk. K.: MAUP, 2000. 256 s. [in Ukrainian].

9. O'Reilly M, Dogra N, Whiteman N, Hughes J, Eruyar S, Reilly P. Is social media bad for mental health and wellbeing? Exploring the perspectives of adolescents. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2018 Oct;23(4):601-613. DOI: 10.1177/1359104518775154.
10. Hamm MP, Newton AS, Chisholm A, Shulhan J, Milne A, Sundar P, Ennis H, Scott SD, Hartling L. Prevalence and Effect of Cyberbullying on Children and Young People: A Scoping Review of Social Media Studies. *JAMA Pediatr*. 2015 Aug;169(8):770-7. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.0944.
11. O'Reilly M. Social media and adolescent mental health: the good, the bad and the ugly. *J Ment Health*. 2020 Apr;29(2):200-206. DOI: 10.1080/09638237.2020.1714007.
12. Yang YC, Boen C, Gerken K, Li T, Schorpp K, Harris KM. Social relationships and physiological determinants of longevity across the human life span. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Jan 19;113(3):578-83. DOI: 10.1073/pnas.1511085112.
13. Fairbank EJ, McGrath JJ, Henderson M, O'Loughlin J, Paradis G. Social support and C-reactive protein in a Québec population cohort of children and adolescents. *PLoS One*. 2022 Jun 22;17(6):e0268210. DOI:10.1371/journal.pone.0268210.
14. Pachucki MC, Goodman E. Social Relationships and Obesity: Benefits of Incorporating a Lifecourse Perspective. *Curr Obes Rep*. 2015 Jun;4(2):217-23. DOI: 10.1007/s13679-015-0145-z.
15. Yelizarova OT, Hozak SV, Parats AM, Stankevych TV, Diuba NM. Rozlady adaptatsiinykh reaktsii u ditei shkilnoho viku z nadmirnoiu vahoio ta ozhyrinniam pid chas vprovadzhennia karantynnykh zakhodiv u zviazku z pandemiieiu Covid-19. *Ekolohiia ta medytsyna. Materialy mizhnar. nauk.-prakt. konf.: zb.*, 2021. S.44-50. Available from: <http://reposit.uni-sport.edu.ua/handle/787878787/3190>. [in Ukrainian].
16. Ebesutani C., Reise S.P., Chorpita B.F. et al. The Revised Child Anxiety and Depression Scale-Short Version: scale reduction via exploratory bifactor modeling of the broad anxiety factor. *Psychol Assess*. 2012 Dec;24(4):833-45. DOI: 10.1037/a0027283.
17. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. WHO. Geneva, 2008. 47 p.
18. Ponomarova KI. Formuvannia komunikatyvnoi kompetentnosti molodshykh shkoliariv u protsesi navchannia ukrainskoi movy: metodychni posibnyk. Kyiv: KONVI PRINT, 2020: 88 s. [in Ukrainian]
19. Balakirieva OM, Bondar TV. ta in. *Sotsialna obumovlenist ta pokaznyky zdorovia ta povedinkovi oriiientatsii uchnivskoi molodi*: monohr. nauk. red. O. M. Balakirieva; YuNISEF, HO «Ukr. in-t sots. doslidzh. im. O. Yaremenka». K.: Polihrafichnyi tsentr «Foliant», 2019. 127 s. [in Ukrainian].

THE INFLUENCE OF SOCIAL COMMUNICATION AND ANTHROPOMETRIC PARAMETERS ON THE SCHOOL-AGE CHILDREN'S MENTAL HEALTH AFTER THE LIFTING OF STRICT QUARANTINE RESTRICTIONS DUE TO THE COVID-19 PANDEMIC: A LONGITUDINAL STUDY

Yelizarova Olena, Hozak Svitlana, Diuba Nataliya, Stankevych Tetiana, Parats Alla

Mail for correspondence: school_health@meta.ua

Summary. *Introduction.* The COVID-19 pandemic including social isolation was a stress trigger for adaptation systems in different population groups. Therefore, the study of these processes is relevant. Since the lack of communication is one of the risk factors the non-communicable diseases, as well as mental health disorders, and this relationship is bidirectional, the purpose of our study was to study the impact of social communication of school-age children with different metabolic statuses on their mental health during adaptation to the effects of stress factors.

Materials and methods. *The anthropometric indicators and characteristics of communication of 114 school children (56 boys, 58 girls, average age 12.3±0.2 years) were studied. Informed consent was obtained from the parents. The weekly survey of the anxiety-depressive signs (TDS) was conducted using the RCADS-P-25 questionnaire during the 5 weeks after the lockdown lifted. ANOVA, crosstabulation tables, and a multiple linear regression model were used to determine the relationships between variables. The STATISTICA 8.0 program was used for statistical analysis.*

Results. *Among school-age children of the surveyed cohort, the proportion of overweight and obese children was 26.3±4.1 %. 34.6±4.7 % of students had communication difficulties with their peers. It was established that overweight and obese children had significantly higher TDS levels than the normal-weight group throughout the study (F=10.9; p<0.001). It was determined that TDS values were significantly higher in the group of children who had difficulties with "live" communication with peers (F=17.6; p<0.001). The highest values of TDS were determined in children who communicated in social networks for 4 hours or more or did not communicate at all, and the lowest indicators were found in children who communicated for 1-2 hours a day (F=9.6; p<0.001). There was no statistically significant influence of the frequency of communication in social networks on TDP values (p>0.6).*

Conclusions. Communication in social networks with peers lasting 1-2 hours was a favorable adaptation factor in this study, while "live" communication difficulties and overweight/obese were unfavorable, which requires additional study. It is necessary to develop both the communication skills of school-age children and the culture of communication in social networks.

Key words: allergic children under 6 years, clinical manifestations, diagnosis, skin pr-tests, comorbidity

For citation: Yelizarova O, Hozak S, Diuba N, Stankevych T, Parats A. The influence of social communication and anthropometric parameters on the school-age children's mental health after the lifting of strict quarantine restrictions due to the covid-19 pandemic: a longitudinal study. Actual problems of modern medicine. 2022;9:21-30. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-03.

Information about author

Yelizarova Olena, Ph.D. Leading researcher Laboratory of Social Determinants of Children's Health, State Institution "O.M. Marzieiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 02094, Ukraine, Kyiv, Popudrenko str., 50

e-mail: school_health@meta.ua

<https://orcid.org/0000-0002-2860-9059>

Hozak Svitlana, Doctor of Medicine, Senior Researcher, Head of Laboratory of Social Determinants of Children's Health, State Institution "O.M. Marzieiev Institute for Public Health of the National Academy of

Medical Sciences of Ukraine", 02094, Ukraine, Kyiv, Popudrenko str., 50

e-mail: school_health@meta.ua

<https://orcid.org/0000-0002-6379-7331>

Diuba Nataliya, child and family psychologist, art therapist, correctional teacher, Brovary school N9, Geroi'v Nebesnoi' Sotni str., 13, Brovary, Kiyv oblast, 07402

<https://orcid.org/0000-0002-7139-0021>

Stankevych Tetiana, Ph.D., Senior Researcher Leading researcher Laboratory of Social Determinants of Children's Health, State Institution "O.M. Marzieiev Institute for Public Health of the National Academy of

Medical Sciences of Ukraine", 02094, Ukraine, Kyiv, Popudrenko str., 50

e-mail: school_health@meta.ua

<https://orcid.org/0000-0003-3998-3748>

Parats Alla, Ph.D., Senior Researcher, Leading researcher Laboratory of Social Determinants of Children's Health, State Institution "O.M. Marzieiev Institute for Public Health of the National Academy of

Medical Sciences of Ukraine", 02094, Ukraine, Kyiv, Popudrenko str., 50

e-mail: school_health@meta.ua

<https://orcid.org/0000-0003-4301-5336>

Отримано: 01.05.2022 року

Прийнято до друку: 14.09.2022 року

Received: 01.05.2022

Accepted: 14.09.2022

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ОСОБЛИВОСТІ КОРОТКОСТРОКОВОЇ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ПОРІВНЯННІ ЗІ ЗДОРОВИМИ ДОБРОВОЛЬЦЯМИ

Каніщева О. В.^{A, B, C, D, E, F}

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

Пошта для листування: elena.petrenko@karazin.ua

Резюме. Вступ. Варіабельність артеріального тиску є значущим чинником, що впливає на прогноз та є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань та смертності у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Мета. Метою нашого дослідження було проведення порівняльного аналізу індексів амбулаторної варіабельності артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та здорових добровольців.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 172 пацієнти з артеріальною гіпертензією та 22 здорових добровольців. Усім учасникам дослідження проводили добове моніторування, за результатами якого проводили оцінку короткострокової варіабельності артеріального тиску.

Результати. У цьому відкритому нерандомізованому одномоментному дослідженні ми вперше провели порівняльний аналіз показників короткострокової варіабельності артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та здорових добровольців. На теперішній час не існує загальноприйнятого консенсусу щодо того, який з запропонованих індексів варіабельності артеріального тиску є більш інформативним щодо прогнозування перебігу артеріальною гіпертензією. Тож з метою об'єктивізації отриманих даних, ми обраховували декілька найбільш уживаних індексів короткострокової варіабельності артеріального тиску. В основній групі усі індекси варіабельності артеріального тиску, як САТ, так і ДАТ, були більшими порівняно із групою контролю. Але не для усіх індексів вдалося встановити статистичну значущість цієї різниці.

Висновки. За результатами аналізу індексів SD, SDw, CV, SV та ARV встановлено вищу варіабельність артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією порівняно з такою у здорових добровольців. Натомість переконливих даних щодо діагностичної інформативності індексу CV в оцінці варіабельності артеріального тиску в цьому дослідженні не отримано.

Ключові слова: варіабельності артеріального тиску, добове моніторування артеріального тиску, артеріальна гіпертензія

Для цитування: Каніщева ОВ. ОСОБЛИВОСТІ КОРОТКОСТРОКОВОЇ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ПОРІВНЯННІ ЗІ ЗДОРОВИМИ ДОБРОВОЛЬЦЯМИ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;9:31–38. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-04.

Інформація про авторів

Каніщева Олена Володимирівна,
асистент кафедри внутрішньої
медицини, Харківський національний

університет імені В. Н. Каразіна, майдан
Свободи, буд. 6, м. Харків, 61022,
Україна

e-mail: elena.petrenko@karazin.ua
<https://orcid.org/0000-0002-2955-5478>

Вступ

Рівень артеріального тиску (АТ) є домінуючим фактором ризику серцево-судинних (СС) ускладнень і смертності у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) (1). Водночас в останні десятиріччя з'являється все більше доказів того, що мінливість АТ – не менш значущий чинник, що впливає на прогноз та є незалежним предиктором СС захворювань та смертності (2).

Оцінка варіабельності (ВАР) АТ протягом різних часових проміжків може бути виконана шляхом аналізу вимірювань АТ за допомогою різних методів моніторингу, як то безперервний запис АТ між серцевими скороченнями, звичайні офісні вимірювання АТ, амбулаторне добове моніторування та домашнє моніторування АТ. Для оцінки амбулаторної ВАР АТ використовують метод добового моніторування АТ (ДМАТ) (3). Цей метод дозволяє оцінити флуктуації АТ шляхом обчислення індексів короткострокової ВАР

протягом усього періоду моніторингування, а також окремо для періодів дня та ночі.

На жаль, результати досліджень щодо особливостей короткострокової варіабельності артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією суперечливі та недостатні (4,5).

Мета

Метою нашого дослідження було проведення порівняльного аналізу індексів амбулаторної ВАР АТ у пацієнтів з АГ та здорових добровольців.

Матеріали та методи

Дослідження виконане у рамках науково-дослідної роботи «Фармакологічні та інтервенційні підходи до терапії пацієнтів з порушеннями серцевого ритму, артеріальною гіпертензією», номер державної реєстрації 0116U000973, на кафедрі внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. На клінічній базі кафедри КНП «Харківська міська поліклініка №24» Харківської міської ради було обстежено 194 пацієнти, старших за 18 років.

Критеріями вилучення були: АГ з частими гіпертензивними кризами в анамнезі, гемодинамічно значущі клапанні вади серця, хронічна серцева недостатність ІV функціонального класу за класифікацією NYHA, будь-які гострі стани (захворювання, інфекції, травми, операції тощо) протягом попередніх 3 міс., хронічні захворювання в стадії декомпенсації або загострення, психічні захворювання, органічне ураження центральної нервової системи, клінічно значущі відхилення лабораторних показників, проведення хіміо- або радіотерапії, а також будь-які обставини, що ускладнюють або унеможливають проведення ДМАТ.

До основної групи увійшли 172 пацієнти з раніше діагностованою або вперше виявленою АГ віком від 31 до 79 років. Діагноз АГ встановлювали відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія", затвердженого наказом МОЗ України № 384 від 24 травня 2012 року (6). Усі пацієнти основної групи отримували лікування відповідно до сучасних державних стандартів (6) та міжнародних протоколів лікування

(7)(8): інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту (ІАПФ) – еналапріл, лізінопріл, періндопріл, раміпріл, берліпріл; блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) – валсартан, лозартан, телмісартан, кандесартан, ірбесартан, олмесартан; діуретики – гідрохлортіазид, індапамід; блокатори кальцієвих каналів (БКК) – амлодіпін, лекарнідіпін, ділтіазем, фелодіпін, ніфедіпін; бета-блокатори (ББ) – бісопролол, небіволлол, метопролол, карведілол, бетаксоллол.

До групи контролю увійшли 22 практично здорових осіб, віком від 31 до 67 років.

Статистично значущих розбіжностей за віком за критерієм Манна-Вітні між основною (Медіана=60 років) та контрольною (Медіана=56 років) групами не встановлено ($U=1441.5$, $p=0.07$). Групи були співставні за статтю ($\chi^2(1)=0,007$, $p=0,9$).

Дослідження проводили згідно з етичними принципами Гельсінської Декларації, всі пацієнти дали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усім пацієнтам проводили ДМАТ з використанням комп'ютерної системи «Кардіосенс» (ХАІ «Медіка», Україна) з осцилометричним методом вимірювання АТ. Моніторингування проводили в умовах звичайного робочого дня, манжету розташовували на недомінантній руці. Відповідно до міжнародних рекомендацій щодо проведення ДМАТ (9), АТ під час моніторингування вимірювали з інтервалом 15 хвилин у денний час та 30 хвилин у нічний час. Визначення періодів дня та ночі проводили за даними щоденника пацієнта. Перед проведенням аналізу результатів ДМАТ, відповідно до міжнародних рекомендацій (9,10), виконували редагування отриманих даних з виключенням таких результатів вимірювання:

- систолічний АТ > 250 або < 70 мм рт.ст.,
- діастолічний АТ > 150 або < 40 мм рт.ст.,
- пульсовий АТ > 150 або < 20 мм рт.ст.,
- частота серцевих скорочень (ЧСС) > 200 або < 20 за хвилину.

Також виключали вимірювання, якщо різниця між поточним та попереднім значеннями САТ дорівнювала або була більше

50 мм рт.ст., ДАТ – 40 мм рт.ст., ПАТ – 50 мм рт.ст.

Окрім того, результати ДМАТ виключали з аналізу у наступних випадках:

- $\geq 30\%$ невдалих вимірювань,
- відсутність вимірювань АТ протягом 2 годин і більше,
- незвична для пацієнта активність під час моніторингування,
- період нічного сну менше 6 або більше 12 годин,
- менше 48 валідних вимірювань АТ протягом усього періоду моніторингування (9,10).

За результатами ДМАТ визначали наступні індекси короткострокової ВАР САТ та ДАТ, окремо для основних періодів моніторингування – день, ніч, 24 години:

- індекс SD розраховували як стандартне відхилення середніх значень АТ протягом певного проміжку часу;
- індекс SD_w (SD зважене) розраховували як SD, скориговане з урахуванням кількості годин у кожному з основних часових періодів моніторингування – денному та нічному – усереднюючи значення SD цих двох часових періодів;
- індекс CV розраховували як відношення SD до середнього значення АТ за той же часовий період, помножене на 100;
- індекс ARV розраховували як середнє значення абсолютних різниць між послідовними вимірюваннями АТ;
- індекс SV розраховували як квадратний корінь середньої квадратичної різниці між послідовними валідними вимірюваннями АТ.

Статистичний аналіз даних проводили з використанням пакетів статистичних програм STATISTICA 10.0 та Microsoft Excel 2010. Оцінку розподілу змінних проводили методом Шапіро-Уїлка. Усі змінні, що вивчалися, мали вільний розподіл, тож для характеристики кожного з показників використовували медіану (Me), мінімальне (min) та максимальне (max) значення. Порівняння груп здійснювали з використанням U-критерію Манна-Вітні. Статистично значущою вважали різницю на рівні $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У цьому відкритому нерандомізованому одномоментному дослідженні ми вперше провели порівняльний аналіз показників короткострокової ВАР АТ у пацієнтів з АГ та здорових добровольців.

На теперішній час не існує загальноприйнятого консенсусу щодо того, який з запропонованих індексів ВАР АТ є більш інформативним щодо прогнозування перебігу АГ. Кілька досліджень, у яких безпосередньо порівнювали прогностичне значення різних методів оцінки ВАР АТ, не дали чітких відповідей щодо того, якому індексу слід надавати перевагу у прогнозуванні перебігу АГ (4,5). Тож з метою об'єктивізації отриманих даних, ми обраховували декілька найбільш уживаних індексів короткострокової ВАР АТ.

Добові індекси САТ були більшим в основній групі порівняно з групою контролю. Для індексів SD_w, SD, ARV та SV це було підтверджено статистично. Для добового індексу CV САТ ця різниця виявилася незначущою. Денні індекси короткострокової ВАР САТ також були більшими в основній групі. Статистично значущою ця різниця була встановлена тільки для індексів SD та SV. Нічні індекси ВАР САТ SD, ARV та SV були суттєво більшими в основній групі порівняно з групою контролю. Значних розбіжностей між значеннями нічного індексу CV в основній та контрольній групах не встановлено (табл. 1).

Добові індекси короткострокової ВАР ДАТ виявилися більшими в основній групі. Для індексів SD_w та SD ця різниця була суттєвою. Для решти добових індексів ВАР ДАТ статистично значущої різниці між групами не доведено. Денні індекси ВАР ДАТ також були більшими в основній групі, але статистично значущу різницю між групами було встановлено тільки для індексу SD. Серед нічних індексів ВАР ДАТ індекси SD та SV були більшими в основній групі, а індекси CV та ARV – в контрольній. Статистично значущу різницю встановлено тільки для нічного індексу ДАТ ARV (табл. 1).

Таблиця 1. Індекси варіабельності артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та здорових добровольців

Table 1. Blood pressure variability indices in patients with arterial hypertension and healthy volunteers

Індекси ВАР	САТ, мм рт.ст., Ме [min– max]			ДАТ, мм рт.ст., Ме [min– max]		
	основна група, n=172	контрольна група, n=22	p*	основна група, n=172	контрольна група, n=22	p*
24 ГОДИНИ						
SD _w	12,7 [7,7 – 23,2]	11,2 [7,3 – 20,2]	0,002	9,9 [4,7 – 22,1]	8,2 [5,0 – 18,1]	0,003
SD	14,9 [9,2 – 25,8]	12,1 [8,4 – 20,6]	0,007	11,6 [5,5 – 23,1]	10,2 [6,5 – 19,6]	0,017
CV	10,9 [7,4 – 18,6]	10,1 [7,1 – 18,7]	0,44	14,6 [7,5 – 30,8]	13,8 [8,9 – 28,4]	0,42
ARV	11,8 [6,6 – 20,3]	9,8 [6,7 – 21,1]	0,011	8,9 [3,9 – 20,3]	7,7 [4,3 – 16,1]	0,14
SV	15,3 [9,3 – 25,6]	13,1 [9,2 – 28,7]	0,014	11,5 [5,2 – 26,8]	9,8 [5,5 – 20,7]	0,1
ДЕНЬ						
SD	13,8 [6,1 – 26,6]	11,8 [7,7 – 22,5]	0,008	10,4 [4,0 – 23,6]	8,7 [5,9 – 23,1]	0,003
CV	10,2 [5,3 – 18,3]	9,3 [7,0 – 19,6]	0,59	12,5 [5,6 – 27,4]	11,5 [8,1 – 30,4]	0,13
ARV	11,7 [1,8 – 21,8]	10,3 [5,7 – 24,4]	0,07	8,6 [3,4 – 28,6]	8,1 [4,6 – 22,8]	0,3
SV	15,2 [7,2 – 27,2]	13,3 [7,8 – 34,0]	0,034	11,4 [4,6 – 35,2]	10,2 [5,9 – 26,6]	0,24
НІЧ						
SD	11,3 [4,4 – 23,2]	10,0 [3,8 – 17,5]	0,019	8,9 [2,6 – 20,3]	8,0 [3,7 – 12,2]	0,08
CV	9,1 [3,9 – 19,2]	9,0 [3,7 – 16,7]	0,63	12,5 [3,8 – 29,0]	13,1 [5,8 – 19,7]	0,75
ARV	11,5 [4,9 – 23,6]	9,8 [3,8 – 28,1]	0,020	8,8 [1,8 – 21,1]	9,8 [3,8 – 28,1]	0,04
SV	13,9 [5,5 – 28,5]	12,7 [4,7 – 30,1]	0,035	10,7 [1,9 – 25,0]	9,6 [4,2 – 19,4]	0,07

Примітки: критерій Манна-Вітні

Me – медіана, min – мінімальне значення, max – максимальне значення, p – рівень статистичної імовірності

Обчислення стандартного відхилення (SD) середніх значень АТ протягом певного проміжку часу та коефіцієнту варіації (CV) є традиційними способами визначення ВАР АТ (3,11). У дослідженні Shin S-H. було продемонстровано, що чим вищим є денний індекс SD для САТ, тим більшою є маса лівого шлуночка (ЛШ), товщина задньої стінки ЛШ, діастолічна дисфункція ЛШ, навіть у пацієнтів із контрольованою АГ (12). Kikuwa зі співавторами в обсерваційному популяційному дослідженні за участі 1542 осіб, старших за 40 років, встановили, що ВАР АТ, оцінена за SD, є незалежним предиктором СС захворюваності та смертності і є значно нижчою у пацієнтів без АГ, ніж у пацієнтів з підвищеним АТ (13). Ми також отримали подібні результати, згідно з якими короткострокова ВАР САТ та ДАТ, оцінена за SD, є суттєво вищою у пацієнтів з АГ протягом усіх основних періодів

моніторингу. За виключенням ВАР ДАТ у нічний період, стосовно якої статистично значущих розбіжностей між групами у нашому дослідженні встановлено не було.

Індекс CV, так само як і SD, широко використовується для оцінки ВАР АТ, але дані щодо його прогностичної значущості є контроверсійними. Так, J. Varochiner з колегами у дослідженні із залучення 204 пацієнтів з АГ встановили, що підвищення CV асоціюється із ураженням органів-мішеней (14). Водночас у дослідженні El M. Mokadem, навпаки, не було знайдено будь-якого значущого підтвердження того, що ВАР АТ, оцінена за допомогою індексу CV, асоціюється з ураженням органів мішеней у пацієнтів з АГ (5). У нашому дослідженні ВАР САТ за індексом CV не продемонструвала суттєвих

розбіжностей між групами щодо усіх основних періодів моніторингу.

Використання SD та CV для оцінки ВАР АТ викликає ряд зауважень. Недоліки цих індексів в насамперед пов'язані зі складністю феномену ВАР АТ, який включає різні компоненти та характеризується як різною швидкістю змін АТ, так і різним розподілом цих змін у часі (15). Важливість більш точної оцінки ВАР АТ спонукала до пошуку альтернативних індексів.

Parati та ін. запропонували для оцінки 24-годинної мінливості АТ «зважене» SD – SDw (16). Цей індекс дозволяє вилучити внесок нічного падіння АТ, зберігаючи при цьому незалежну інформацію, яку несе ступінь коливань рівня АТ вдень і вночі, відповідно. У дослідженні за участю 998 чоловіків похилого віку (середній вік 78.44 ± 12.02 років) з АГ було встановлено, що короткострокова ВАР САТ, визначена за індексом SDw була значно нижчою ($p < 0.0001$) серед пацієнтів з контрольованою АГ порівняно із тими, у кого не було досягнуто цільових рівнів АТ. Щодо ВАР ДАТ таких відмінностей у цьому дослідженні встановити не вдалося. Згідно з результатами нашого дослідження, короткострокова ВАР як САТ, так і ДАТ за індексом SDw була суттєво вищою серед пацієнтів з АГ порівняно зі здоровими добровольцями.

Мена зі співавторами запропонували використовувати для оцінки ВАР АТ індекс ARV, “average real variability”. За результатами цього дослідження встановлено, що підвищені значення цього показника протягом доби пов'язані з виникненням та прогресуванням субклінічного ураження органів-мішеней, а також із більшою частотою серцево-судинних подій (17). Індекс SV, або коефіцієнт послідовної варіації, також базується на часовій послідовності вимірювань та пропонується у якості метода оцінки ВАР АТ. Аналіз даних 762 пацієнтів у гострому періоді інсульту дозволяє стверджувати, що індекс SV асоціюється з імовірністю несприятливого результату та є значно нижчим у пацієнтів без АГ, порівняно з тими, хто має контрольовану та неліковану АГ (18). В іншому проспективному когортному дослідженні із залученням 300 пацієнтів з АГ було продемонстровано, що короткострокова

ВАР АТ, визначена за індексом SV, була пов'язана із розвитком гіпертензивної нефропатії за результатами однофакторного аналізу. Такий саме висновок було зроблено і щодо індексів SD, SDw, CV та ARV. Але вплив цих параметрів виявився незначним в багатофакторному аналізі, після коригування щодо базових характеристик, середньодобового та офісного АТ (19). У нашому дослідженні ВАР САТ за індексами ARV та SV була суттєво вищою серед пацієнтів з АГ, а ВАР ДАТ, навпаки, значущих відмінностей між групами не продемонструвала.

Таким чином, зазначені індекси – SD, SDw, CV, SV та ARV – мають свої переваги та недоліки щодо оцінки короткострокової ВАР АТ. Вивчення особливостей кожного з індексів у подальших дослідженнях дозволить оптимізувати їх використання у прогнозуванні перебігу АГ.

Висновки

1. За результатами аналізу індексів SD, SDw, CV, SV та ARV встановлено вищу варіабельність артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією порівняно з такою у здорових добровольців.
2. Переконливих даних щодо діагностичної інформативності індексу CV в оцінці варіабельності артеріального тиску в цьому дослідженні не отримано.
3. Подальші дослідження мають визначити особливості та діагностичну значущість кожного з індексів короткострокової ВАР АТ у пацієнтів з АГ.

Список літератури

1. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* [Internet]. 2018 Nov 10 [cited 2021 Feb 4];392(10159):1923–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30496105/>
2. Barnett MP, Bangalore S. Cardiovascular Risk Factors: It's Time to Focus on Variability! *J Lipid Atheroscler* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 9];9(2):255. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32821735/>
3. Zawadzki MJ, Small AK, Gerin W. Ambulatory blood pressure variability: A conceptual review. *Blood Press Monit*. 2017;22(2):53–8.

4. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. In: *Journal of Clinical Hypertension* [Internet]. Blackwell Publishing Inc.; 2018 [cited 2021 Mar 24]. p. 1133–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30003704/>
5. El Mokadem M, Boshra H, Abd el Hady Y, Kasla A, Gouda A. Correlation between blood pressure variability and subclinical target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Apr 7];34(9):641–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712711/>
6. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги “Артеріальна гіпертензія.” Практикуючий лікар. 2013;2:43–51.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Vol. 39, *European Heart Journal*. 2018. 3021–3104 p.
8. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020;38(6):982–1004.
9. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F, Crespo JJ, Fabbian F, et al. 2013 Ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals (summary). *Joint recommendations from the Internati. Clin e Investig en Arterioscler*. 2013 Apr;25(2):74–82.
10. Mena LJ, Maestre GE, Hansen TW, Thijs L, Liu Y, Boggia J, et al. How Many Measurements Are Needed to Estimate Blood Pressure Variability Without Loss of Prognostic Information? *Am J Hypertens* [Internet]. 2014 Jan [cited 2021 Nov 15];27(1):46. Available from: [/pmc/articles/PMC3848629/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/248629/)
11. Guo ZN, Qu Y, Reziya H, Liu J, Yan XL, Zhang P, et al. Which Parameters of Beat-to-Beat Blood Pressure Best Predict Poor In-Hospital Outcome in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage? *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2020 Nov 19 [cited 2021 Mar 30];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33328978/>
12. Shin SH, Jang JH, Baek YS, Kwon SW, Park SD, Woo SI, et al. Relation of blood pressure variability to left ventricular function and arterial stiffness in hypertensive patients. *Singapore Med J* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2021 Apr 28];60(8):427–31. Available from: [/pmc/articles/PMC6717775/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31717775/)
13. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, et al. Prognostic Significance of Blood Pressure and Heart Rate Variabilities. *Hypertension* [Internet]. 2000 [cited 2021 Dec 4];36(5):901–6. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.hyp.36.5.901>
14. Barochiner J, Martínez R, Aparicio LS. Novel Indices of Home Blood Pressure Variability and Hypertension-Mediated Organ Damage in Treated Hypertensive Patients. *High Blood Press Cardiovasc Prev* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2021 Dec 7];28(4):1. Available from: [/pmc/articles/PMC8058582/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30003704/)
15. Sanidas E, Grassos C, Papadopoulos DP, Velliou M, Tsioufis K, Mantzourani M, et al. Labile hypertension: a new disease or a variability phenomenon? Vol. 33, *Journal of Human Hypertension*. Nature Publishing Group; 2019. p. 436–43.
16. Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, Caldara G, Maronati A, Kawecka-Jaszcz K, et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *J Hypertens*. 2007;25(10):2058–66.
17. Mena L, Pintos S, Queipo N V., Aizpúrua JA, Maestre G, Sulbarán T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens*. 2005;23(3):505–11.
18. Divani AA, Liu X, Di Napoli M, Lattanzi S, Ziai W, James ML, et al. Blood Pressure Variability Predicts Poor In-Hospital Outcome in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019;50(8):2023–9.
19. Hung MH, Huang CC, Chung CM, Chen JW. 24-h ambulatory blood pressure variability and hypertensive nephropathy in Han Chinese hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Dec 12];23(2):281–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33222387/>

References

1. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* [Internet]. 2018 Nov 10 [cited 2021 Feb 4];392(10159):1923–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30496105/>
2. Barnett MP, Bangalore S. Cardiovascular Risk Factors: It’s Time to Focus on Variability! *J Lipid Atheroscler* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 9];9(2):255. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32821735/>
3. Zawadzki MJ, Small AK, Gerin W. Ambulatory blood pressure variability: A conceptual review. *Blood Press Monit*. 2017;22(2):53–8.
4. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. In: *Journal of Clinical Hypertension* [Internet]. Blackwell Publishing Inc.; 2018 [cited 2021 Mar 24]. p. 1133–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30003704/>
5. El Mokadem M, Boshra H, Abd el Hady Y, Kasla A, Gouda A. Correlation between blood pressure variability and subclinical target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Apr 7];34(9):641–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712711/>
6. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги “Артеріальна гіпертензія.” Практикуючий лікар. 2013;2:43–51.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the

- management of arterial hypertension. Vol. 39, European Heart Journal. 2018. 3021–3104 p.
8. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020;38(6):982–1004.
 9. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F, Crespo JJ, Fabbian F, et al. 2013 Ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals (summary). *Joint recommendations from the Internati. Clin e Investig en Arterioscler*. 2013 Apr;25(2):74–82.
 10. Mena LJ, Maestre GE, Hansen TW, Thijs L, Liu Y, Boggia J, et al. How Many Measurements Are Needed to Estimate Blood Pressure Variability Without Loss of Prognostic Information? *Am J Hypertens* [Internet]. 2014 Jan [cited 2021 Nov 15];27(1):46. Available from: /pmc/articles/PMC3848629/
 11. Guo ZN, Qu Y, Reziya H, Liu J, Yan XL, Zhang P, et al. Which Parameters of Beat-to-Beat Blood Pressure Best Predict Poor In-Hospital Outcome in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage? *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2020 Nov 19 [cited 2021 Mar 30];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33328978/>
 12. Shin SH, Jang JH, Baek YS, Kwon SW, Park SD, Woo SI, et al. Relation of blood pressure variability to left ventricular function and arterial stiffness in hypertensive patients. *Singapore Med J* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2021 Apr 28];60(8):427–31. Available from: /pmc/articles/PMC6717775/
 13. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, et al. Prognostic Significance of Blood Pressure and Heart Rate Variabilities. *Hypertension* [Internet]. 2000 [cited 2021 Dec 4];36(5):901–6. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.hyp.36.5.901>
 14. Barochiner J, Martínez R, Aparicio LS. Novel Indices of Home Blood Pressure Variability and Hypertension-Mediated Organ Damage in Treated Hypertensive Patients. *High Blood Press Cardiovasc Prev* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2021 Dec 7];28(4):1. Available from: /pmc/articles/PMC8058582/
 15. Sanidas E, Grassos C, Papadopoulos DP, Velliou M, Tsioufis K, Mantzourani M, et al. Labile hypertension: a new disease or a variability phenomenon? Vol. 33, *Journal of Human Hypertension*. Nature Publishing Group; 2019. p. 436–43.
 16. Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, Caldara G, Maronati A, Kawecka-Jaszcz K, et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *J Hypertens*. 2007;25(10):2058–66.
 17. Mena L, Pintos S, Queipo N V., Aizpúrua JA, Maestre G, Sulbarán T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens*. 2005;23(3):505–11.
 18. Divani AA, Liu X, Di Napoli M, Lattanzi S, Ziai W, James ML, et al. Blood Pressure Variability Predicts Poor In-Hospital Outcome in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019;50(8):2023–9.
 19. Hung MH, Huang CC, Chung CM, Chen JW. 24-h ambulatory blood pressure variability and hypertensive nephropathy in Han Chinese hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Dec 12];23(2):281–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33222387/>

SOME FEATURES OF SHORT-TERM BLOOD PRESSURE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN COMPARISON WITH HEALTHY VOLUNTEERS

Kanishcheva Olena

Mail for correspondence: elena.petrenko@karazin.ua

Abstract. Introduction. *Blood pressure variability is a significant prognostic factor and an independent predictor of cardiovascular disease and mortality in patients with arterial hypertension.*

Objective. *The objective of our study was to perform a comparative analysis of blood pressure variability indices in patients with hypertension and healthy volunteers.*

Materials and methods. *172 patients with arterial hypertension and 22 healthy volunteers took part in the study. All study participants underwent daily BP monitoring, based on the results of which short-term blood pressure variability was assessed.*

The results. *In this open, non-randomized, single-point study, we first performed a comparative analysis of short-term BP variability in patients with hypertension and healthy volunteers. Currently, there is no generally accepted consensus regarding which of the proposed indices of BP variability is more informative. Therefore, in order to objectify the obtained data, we calculated several of the most widely used indices of short-term BP variability. In the main group all indices, SBP as well as DBP, were higher compared to the control group. However, the statistical significance of this difference was confirmed only for some, not for all indices.*

Conclusions. *According to the results of the analysis of SD, SDw, CV, SV and ARV indices, a higher variability of blood pressure was established in patients with arterial hypertension compared to that in healthy volunteers. On the other hand, convincing data on the diagnostic informativeness of the CV index in the assessment of blood pressure variability were not obtained in this study.*

Key words: blood pressure variability, ambulatory blood pressure monitoring, arterial hypertension

For citation: Kanishcheva O. SOME FEATURES OF SHORT-TERM BLOOD PRESSURE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN COMPARISON WITH HEALTHY VOLUNTEERS. Actual problems of modern medicine. 2022;9:31-38. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-04.

Information about author

Kanishcheva Olena, Assistant of the
Department of Internal Medicine,

V. N. Karazin Kharkiv National
University, Svobody Square, bldg. 6,
Kharkiv, 61022, Ukraine

e-mail: elena.petrenko@karazin.ua ,
<https://orcid.org/0000-0002-2955-5478>

Отримано: 08.04.2022 року
Прийнято до друку: 12.08.2022 року
Received: 08.04.2022
Accepted : 12.08.2022

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

INFLUENCE OF HORMONAL STIMULATION AND INTERMITTENT COLD EXPOSURE ON THE MECHANISMS OF FORMATION OF POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

Kuzmina Irina

Mail for correspondence: irina.u.kuzmina@gmail.com

Introduction. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most pressing problems in gynecological endocrinology.

The aim of the study was to elucidate the morphological changes in the ovaries of rats under various types of hormonal exposure in experimental modeling of PCOS.

Materials and methods. To study three working experimental models were developed, associated with the introduction of various hormonal drugs into the body of an animal.

Model I-st consisted of subcutaneous administration of an estrogen-containing drug at a dose of 3 mg for 25 days. Model II-d involved the development of PCOS by daily subcutaneous administration of 3 mg of dehydroandrostenediol sulfate. The III model - the formation of PCOS in 5 immature rats using dopamine phytoanalogues at a dose of 3 mg subcutaneously for 25 days. The animals were divided into 3 groups: group 1 - rats that were induced with experimental PCOS and kept in a vivarium at a temperature of +23°C (n=8), group 2 - animals that, against the background of experimental PCOS, were exposed to cold exposure (CE) for 4 hours in a chamber with a constant light regime and a temperature of + 4 °C for 25 days (n = 8); group 3 - intact control (n = 8) - healthy rats without PCOS, which were kept in a vivarium at a temperature of + 23°C.

Results. Histological examination of the ovaries of group 1 rats revealed morphological changes in the ovaries characteristic of PCOS. The morphological structure of the ovaries corresponded to type II PCOS. In rats of group 3, macroscopically, the ovaries were slightly reduced in size compared to the control group. The levels of adiponectin and leptin as markers of the functional ovarian tissue of PCOS model experiments. When studying the effect of CE on the body of experimental animals, their effect on the formation of tissue cell hyperplasia as a characteristic sign of PCOS was determined.

Conclusions. Studies have shown that the formation of PCOS, as well as structural changes in the ovaries, significantly depend on hormonal regulation disorders.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, hormonal exposure, experimental modeling

For citation: Kuzmina I. INFLUENCE OF HORMONAL STIMULATION AND INTERMITTENT COLD EXPOSURE ON THE MECHANISMS OF FORMATION OF POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME Actual problems of modern medicine. 2022;9:39-44. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-05.

Information about autho

Kuzmina Irina, MD, PhD, professor, Professor Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine. 61022,

Kharkiv, 4 Nauky Ave. Kharkiv National Medical University. Department of general and clinical pathophysiology by Alpern.

e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com.
<https://orcid.org/0000-0003-4180-2045>,

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most pressing problems in gynecological endocrinology. Often, ovarian pathology develops during puberty and is accompanied by functional disorders, sometimes turning into severe morphological changes. In this regard, the clarification of the etiopathogenesis of the development of this pathology and the formation of various types of PCOS remains a topical issue [1].

Ovulatory dysfunction in PCOS is due to an increase in the number of follicles that occurs in

the early stages of their development, as well as a violation of the maturation of the dominant follicle. The mechanisms underlying the formation of PCOS are not well understood and debatable, which indicates a multifactorial etiology and the lack of a unified view of this pathology, which is difficult to diagnose and treat. According to modern concepts, the primary cause of the formation of PCOS is hyperandrogenism (HA),

which prevents normal folliculogenesis and promotes cystic atresia of the follicles. Lack of growth and maturation of follicles further inhibits follicle-stimulating hormone (FSH) secretion [2].

Excess androgens in the peripheral tissue undergo conversion to estrone, an increase in the level of which leads to hypersensitization of gonadotrophs to GnRH and stimulation of GnRH release. In addition, PCOS is characterized by an increase in the level of total and free testosterone (T) with a normal content of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and 17-hydroprogesterone (17-DHP), as well as a decrease in blood sex steroids [3].

The first clinical symptoms of hyperandrogenism (HA) are observed at puberty, however, the increase in androgens is secondary to a state of immaturity of the reproductive system and usually becomes reversible with the onset of regular ovulation. At the same time, the state of stable HA creates the prerequisites for the early formation of PCOS. In this connection, the study of PCOS is extremely important and can be the key to understanding the problem of pathogenesis and stages of development of this pathology [4].

In solving the problem of the pathogenesis of PCOS, biological modeling occupies an important place, while the commonality of the physiological processes of regulation of the reproductive system in humans and rats makes it possible to use these animals to study the mechanisms of PCOS development. The creation of a PCOS model is extremely important, since it allows not only to study the mechanisms of development of this pathology in more detail, but also to determine the prevailing significance of various hormonal factors in the formation of various types of PCOS.

The aim of the study was to elucidate the morphological changes in the ovaries of rats under various types of hormonal exposure in experimental modeling of PCOS.

Materials and methods

According to the biosynthesis and properties of gonadotropins and sex hormones, the estrous cycle of the chris can serve as an experimental model of the ovarian cycle of a woman and a basis for studying the mechanisms of the occurrence of impaired ovarian functions of neuroendocrine etiology, accompanied by anovulation [5]. Determining the features of the formation of polycystic ovaries in various variants of biological modeling is of current importance, since it reveals

more specific mechanisms of the pathogenesis of anovulatory disorders and allows obtaining a more adequate human pathology.

To study the formation of PCOS, three working experimental models were developed, associated with the introduction of various hormonal drugs into the body of an animal, causing stimulation of cyst formation in the ovaries and having a different effect on the ovarian tissue.

Model I-st consisted of subcutaneous administration of an estrogen-containing drug (17 β -estradiol) at a dose of 3 mg for 25 days to 5 immature Vistar rats (Group 1).

Model II-d involved the development of PCOS by daily subcutaneous administration of 3 mg of dehydroandrostenediol sulfate (DHA sulfate) to 5 immature rats (Group 2).

The III model - the formation of PCOS in 5 immature rats using dopamine phytoanalogues at a dose of 3 mg subcutaneously for 25 days (group 3).

The control group consisted of 5 immature rats who did not undergo PCOS simulation. On the 26th day, the animals were sacrificed, the ovaries were fixed in 4% paraformaldehyde, frozen, and stored in liquid nitrogen until the preparation of cryostat sections. Tissue sections were made with a thickness of 5 μ m, stained with hematoxylin and eosin according to the standard method. 24 female Wistar rats were involved in the experiment. The animals were divided into 3 groups: group 1 - rats that were induced with experimental PCOS and kept in a vivarium at a temperature of +23°C (n=8), group 2 - animals that, against the background of experimental PCOS, were exposed to cold exposure (CE) for 4 hours in a chamber with a constant light regime and a temperature of + 4 °C for 25 days (n = 8); group 3 - intact control (n = 8) - healthy rats without PCOS, which were kept in a vivarium at a temperature of + 23°C.

It was found that in group 1 rats with experimental PCOS, after the administration of DHEA, a significant increase in the number of preantral and antral follicles was observed, which confirms the development of PCOS. It was found that the number of corpus luteum in group 1 of rats with PCOS model was significantly less than in the control. In the ovaries of the 2nd group, in which the animals were subjected to CE on the background of experimental PCOS, the number of preantral and antral follicles also increased, but no

cysts were observed in the ovaries. This may indicate a protective effect of CE on the regulation of the process of maturation of follicles. When measuring the thickness of the theca cell layer in the ovaries of rats, it was found that this indicator tends to increase in the 1st group compared to the 2nd, in which the rats were subjected to CE.

Thus, the results indicate that the introduction of androgens into the body of experimental animals leads to tissue cell hyperplasia as a characteristic feature of PCOS. The thickness of the thecal cell layer after the application of CE (group 2 of observations) practically does not differ from the intact control group, which confirms the good clinical effect of CE in preventing the development of PCOS. Our data suggest that under conditions of cold exposure, the secretion of endogenous adrenal androgens is activated, which leads to slight hyperplasia of ovarian theca cells.

Results

In the control group, in 100% of rats, the ovaries were not enlarged; on the section, most of the ovary was occupied by fully formed corpus luteum and follicles of various stages of maturity. Histological examination of the ovaries of group 1 rats revealed morphological changes in the ovaries characteristic of PCOS. The ovaries were hypertrophied, tuberous, on the section, most of the ovary is occupied by multiple mature, diffusely located follicles, with atresia phenomena, while a pronounced proliferation and hyperplasia of thecalutein cells of the stroma are revealed. Yellow bodies were not found. The morphological structure of the ovaries corresponded to type I PCOS. In animals of the 2nd group, on macroscopic examination, the ovaries were enlarged 4-5 times compared to the control, stromal hyperplasia was noted, the presence of many cystic-atretic, peripherally located follicles, 5-8 mm in diameter, located under the compacted capsule. The morphological structure of the ovaries corresponded to type II PCOS.

In rats of group 3, macroscopically, the ovaries were slightly reduced in size compared to the control group, they were elongated and contained multiple punctate cavities in the cortical layer. There are a large number of follicles at various stages of maturity with atresia phenomena and the formation of layers of

collagen fibers. Yellow bodies were not found. Thus, the dependence of the formation of certain morphological variants of polycystic ovaries was established when different types of sex steroids were used in modeling the pathological process. Experimental models of polycystic ovaries indicate the important role of hormonal disorders in the formation of this pathology.

The discussion of the results

In the development of various variants of PCOS, biological modeling is of great importance, while the commonality of the physiological processes of regulation of the reproductive system in humans and rats makes it possible to use these animals to study the mechanisms of the development of pathological processes [6]. The creation of a PCOS model allows not only to study the mechanisms of development of this pathology, but also to determine the formation of various hormonal types of PCOS. With the development of experimental PCOS, a combination of hyperandrogenism and insulin resistance is observed, which leads to chronic compensatory hyperinsulinemia and the development of obesity. Obesity leads to serious complications and further disruption of their menstrual and reproductive functions. Against the background of steroidogenesis in the granulosa and theca-cell elements of PCOS, the processes of anovulation and the activity of the hypothalamus-pituitary-ovaries system take place [7].

In the study of the pathogenesis of PCOS development, a direct relationship with the disease was established at the level of adiponectin, leptin and resistin in the body, which are actively involved in the energy metabolism of ovarian tissue [8].

Leptin is a hormone of peptide nature, which is synthesized by adipocytes and affects the satiety center, reduces the body's need for food. Leptin regulates fatty acid homeostasis and thereby protects tissues from ectopic lipid accumulation (lipotoxicosis). Due to leptin resistance and hyperleptinemia, disturbances in the processes of steroidogenesis in the granulosa and theca cells of the ovaries, anovulation, and a decrease in the activity of the hypothalamus-pituitary-ovaries system occur. Low plasma levels of another

adipokine, adiponectin, precede the onset of insulin resistance [9].

Adiponectin regulates hormone production and gene expression in somatotrophs and gonadotrophs of the pituitary gland, inhibiting the secretion of luteinizing hormone, but does not affect the concentration of follicle-stimulating hormone. Currently, a direct relationship has been established between the level of adiponectin and PCOS, which indicates the important role of processes occurring in adipose tissue and important in the pathogenesis of this disease. It is known that the level of adiponectin increases under conditions of prolonged cold exposure or acclimatization [10].

A low level of the second adipokine - adiponectin in blood plasma is a preliminary occurrence of insulin resistance. Adiponectin regulates hormone production and gene expression in somatotrophs and gonadotrophs of the pituitary gland, inhibiting the secretion of luteinizing hormone, but does not affect the concentration of follicle-stimulating hormone [11]. In the vast majority of cases, obesity is combined with insulin resistance, arterial hypertension, and dyslipidemia, which is the so-called metabolic syndrome [12]. Adiponectin increases tissue sensitivity to insulin, a protein synthesized by adipocytes, and is involved in the development of insulin resistance. The development and progression of the metabolic syndrome is based on the production of adipose tissue of biologically active substances, which lead to its manifestations and initiate the processes of burning and thrombogenesis [13].

Insulin resistance and associated hyperinsulinemia is another nutritional feature that can lead to reproductive failure. The mechanisms of influence of these factors on the reproductive function of the study is not enough, however, it is assumed that the leading role also belongs to adipocytes and the violation of their condition [14].

At the level of the ovaries, hyperinsulinemia provides an increase in androgen synthesis: steroidogenesis is stimulated in granulosa and theca cells, the sensitivity of pituitary gonadotroph cells to the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone, which actively activates steroidogenesis in the testicles, increases. The result of these processes is hyperandrogenism, which negatively affects the processes of folliculogenesis. On the other hand, peripheral conversion produces

androgens into estrogen in adipose tissue, which causes the development of hyperestrogenism, which leads to inhibition of normal secretion of gonadotropins and, as a result, dysregulation of ovulatory ovarian function [15].

The levels of adiponectin and leptin as markers of the functional usefulness of the ovarian tissue were studied in various types of PCOS model experiments. When studying the effect of CE on the body of experimental animals, their effect on the formation of tissue cell hyperplasia as a characteristic sign of PCOS was determined. The thickness of the thecal cell layer after the application of CE did not practically differ from the intact control group, which confirms the good clinical effect of CE in preventing the development of PCOS. Our data suggest that under cold conditions, the secretion of endogenous adrenal androgens is activated, which leads to slight hyperplasia of ovarian theca cells.

Conclusions. Studies have shown that the formation of PCOS, as well as structural changes in the ovaries, significantly depend on hormonal regulation disorders.

Modeling PCOS, which develops from puberty, is extremely important, since it allows us to study the pathogenesis of this complication, as well as to develop modern methods for correcting, preventing the development and rehabilitation of reproductive function. More pronounced changes in the ovarian tissue occur in HA, leading to the development of type II PCOS.

With an increased concentration of estrogen in the ovaries, changes characteristic of PCOS occur. Elevated levels of androgens cause an increase in luteinizing hormone (LH), promotes hyperproduction of androgenic steroids in tissues and leads to the formation of PCOS. In addition, the anovulatory state in rats, against the background of multiple follicular atresia, causes negative proliferative changes in the endometrium.

When studying the effect of intermittent cold exposure on the body of experimental animals, it was found that the formation of tissue cell hyperplasia contributes to the development of PCOS. The thickness of the theca cell layer after the application of intermittent cold exposures practically does not differ from the intact control group, which confirms a good clinical effect in preventing the development of PCOS. Our data suggest that under cold conditions, the secretion of endogenous adrenal androgens is activated, which

leads to a slight hyperplasia of the theca cells of the ovarian tissue.

References

1. Urbanovych AM. Syndrom polikistoznykh yaiechnykyv u shchodennii praktysy. Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal. 2018;1(14):40-45. DOI: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127090. [Ukrainian].
2. Couto Alves A, Valcarcel B, Mäkinen VP, Morin-Papunen L, Sebert S, Kangas AJ, et al. Metabolic profiling of polycystic ovary syndrome reveals interactions with abdominal obesity. Int J Obes (Lond). 2017; 41(9):1331-1340. DOI: 10.1038/ijo.2017.126.
3. Mogylnytska LA. Vascular endothelial growth factor and endotheliumdependent dilatation in patients with polycystic ovary syndrome whith different body mass. Zhurnal NAMN Ukrayiny, 2018; Special'ny'j vy'pusk:22-23. [Ukrainian]
4. Kakoly NS, Moran LJ, Teede HJ, Joham AE. Cardiometabolic risks in PCOS: a review of the current state of knowledge. Expert Rev Endocrinol Metab. 2019;14(1):23-33.
5. Dokras A, Stener-Victorin E, Yildiz BO. et al. Androgen Excess-Polycystic Ovary Syndrome Society: position statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome. Fertil.Steril. 2018;109(5):888-899. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.038.
6. Kuzmina IYu, Nikolayeva OV, Zhulikova MV. Patent 3527 Ukraine, MPK G09B 23/28(2006.01). Sposib modelyuvannya sindromu polikistoznykh yayechnykyv / № u2017 0352711/04/17; opubl.07.08.2017. [Ukrainian].
7. Qin JC, Fan L, Qin AP. The effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on women with diminished ovarian reserve (DOR) in IVF cycle: Evidence from a meta-analysis. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2017 Jan;46(1):1-7. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.01.002.
8. Kuz'mina IYu, Zhulikova MV. Dosiagnennya ta perspektyvy` ekspery`mental`noyi i klinichnoyi endokry`nologiyi (Simnadcyati Dany`levs`ki chy`tannya – Kharkiv. Faktory` ry`zy`ku rozvy`tku sy`ndromu polikistozny`x yayechny`kiv yak predy`ktory` vidnovlennya reprodukty`vnoyi funkciyi. 2018. 78-81s. [Ukrainian].
9. Tetyura SM, Antonova VO. Vplyv ekstremal`noyi krioterapiyi na funkcional`ny`j stan sercevo-sudy`nnoyi sy`stemy` lyudy`ny`. Py`tannya ekspery`mental`noyi ta klinichnoyi medy`cy`ny`. 2009; 2(13): 72-79. [Ukrainian].
10. Agacayak E, Tunc SY, Sak S. Levels of Neopterin and other Inflammatory Markers in Obese and Non-Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. Med Sci Monit. 2015;21:2446–2455. [Ukrainian].
11. Gao T, Wu L, Chang F, Cao G. Low circulating ghrelin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Endocr J. 2016;63(1):93-100.
12. Kuz'mina IYu, Zhulikova MV. Osobly`vosti modernizaciyi predmetu doslidzhen` predstavny`kiv medy`chny`x nauk: zb.naukovy`x prac` nauk.-prakt. k-ciyyi z mizhn. Uchastyu. Vikova dy`namika patomorfologichnoyi perebudovy` yayechny`kiv pry` eksperemental`nomu polikistozu v shhuriv. 2017 chervnya 14-15, 8-12s. Ky`yiv. [Ukrainian].
13. Kuz'mina IYu, Zhulikova MV. Dosiagnennya ta perspektyvy` ekspery`mental`noyi i klinichnoyi endokry`nologiyi (Simnadcyati Dany`levs`ki chy`tannya). Endokry`nologichni ta imunologichni osobly`vosti endometriya pry` sy`ndromi polikistozny`x yayechny`kiv. 2018. 82-84s. Kharkiv [Ukrainian].
14. Barthelmess EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective Front. Biosci. (Elite Ed). 2015;6:104-119.
15. Panigone S, Hsieh M, Fu M, Persani L, Conti M. Luteinizing hormone signaling in preovulatory follicles involves early activation of the epidermal growth factor receptor pathway. Mol Endocrinol. 2008;22(4):924–36.

ВПЛИВ ГОРМОНАЛЬНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ТА ПЕРЕРИВЧАСТОГО ХОЛОДУ НА МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗУ ЯЄЧНИКІВ

Кузьміна І. Ю.

Пошта для листування: irina.u.kuzmina@gmail.com

Вступ. Синдром полікістозних яєчників є однією з найактуальніших проблем гінекологічної ендокринології. У зв'язку з цим, вивчення синдрому полікістозних яєчників є надзвичайно важливим і може стати ключем до розуміння проблеми патогенезу та стадій розвитку цієї патології.

Метою дослідження було з'ясування морфологічних змін в яєчниках щурів при різних типах гормонального впливу при експериментальному моделюванні синдрому полікістозних яєчників.

Матеріали та методи. Для дослідження були розроблені три робочі експериментальні моделі, які пов'язані з введенням в організм тварин різних гормональних препаратів. I-я модель полягала у підшкірному введенні естрогенвмісного препарату в дозі 3 мг протягом 25 днів. Модель II передбачала розвиток синдрому полікістозних яєчників шляхом щоденного підшкірного введення 3 мг дегідроандростендіолу сульфату. III модель – сприяла формуванню синдрому полікістозних яєчників у 5 статевонезрілих щурів із застосуванням фітоаналогів дофаміну в дозі 3 мг підшкірно протягом 25 днів.

Тварин розділили на 3 групи: 1 група - щури, які індукували експериментальний СПКЯ при утримуванні у віварії температури $+23^{\circ}\text{C}$ ($n=8$), група 2 - тварини, які на фоні експериментального синдрому полікістозних яєчників піддавали впливу холоду протягом 4 год у камері з постійним світловим режимом і температурою $+4^{\circ}\text{C}$ протягом 25 діб ($n = 8$); 3 група – інтактний контроль ($n = 8$) – здорові щури без полікістозних яєчників, яких утримували у віварії при температурі $+23^{\circ}\text{C}$.

Результати. При гістологічному дослідженні яєчників щурів 1 групи виявлено морфологічні зміни в яєчниках, що були характерні для синдрому полікістозних яєчників. Морфологічна структура яєчників відповідала II типу синдрому полікістозних яєчників. У щурів 3 групи макроскопічно яєчники були децю зменшені в розмірах порівняно з контрольною групою. Рівні адипонектину та лептину використовувались як маркери функціональної тканини яєчників у модельних експериментів із полікістозних яєчників. При вивченні впливу холоду на організм піддослідних тварин визначено їх вплив на формування гіперплазії тканинних клітин як характерної ознаки полікістозних яєчників. Створення моделі синдрому полікістозних яєчників дозволяє не тільки вивчити механізми розвитку даної патології, а й визначити формування різних гормональних типів полікістозних яєчників.

При розвитку експериментального синдрому полікістозних яєчників спостерігається поєднання гіперандрогенії та інсулінорезистентності, що призводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії та розвитку ожиріння.

Висновки. Дослідження показали, що формування синдрому полікістозних яєчників, а також структурні зміни в яєчниках істотно залежать від порушень гормональної регуляції. Моделювання полікістозних яєчників, що розвивається з пубертатного періоду, є надзвичайно важливим, оскільки дозволяє вивчити патогенез цього ускладнення, а також розробити сучасні методи корекції, попередження розвитку та реабілітації репродуктивної функції. Більш виражені зміни в тканині яєчника відбуваються при гіперандрогенії, що призводить до розвитку синдрому полікістозних яєчників II типу.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, гормональний вплив, експериментальне моделювання

Для цитування: Кузьміна Ю. ВПЛИВ ГОРМОНАЛЬНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ТА ПЕРЕРИВЧАСТОГО ХОЛОДУ НА МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗУ ЯЄЧНИКІВ. Actual problems of modern medicine. 2022;9:39-44. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-05.

Інформація про авторів

Кузьміна Ірина Юрївна, д. мед. н., професор, професор кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім.

Д. О. Альперна. 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, Харківський національний медичний університет. Кафедра загальної та клінічної патофізіології.

e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4180-2045>

Отримано: 17.06.2022 року
 Прийнято до друку: 22.08.2022 року
 Received: 17.06.2022
 Accepted : 22.08.2022

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

УДК 614.2:001.895](477)

DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-06

ТРАНСЛЯЦІЙНА МЕДИЦИНА: ШЛЯХИ РОЗВИТКУ В СУЧАСНИХ УМОВАХ, ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ В УКРАЇНІ

Боброва О. В.^{A, B, C, D, E, F}, Міхановська Н. Г.^{A, C, E, F}, Кривонос К. А.^{E, F}

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

«Кожні десять років потрібно змінювати свою тактику, якщо хочеш зберегти свою перевагу».
Наполеон Бонапарт

Пошта для листування: oxana.v.bobrova@karazin.ua

Резюме. Стаття присвячена досягненням і перспективам розвитку трансляційної медицини на міжнародному рівні, та стану розвитку, проблемам та перспективам в Україні, пропозиціям щодо удосконалення системи інновацій в охороні здоров'я в сучасних умовах воєнного стану.

Мета дослідження - вивчити питання розвитку трансляційної медицини та перспектив впровадження її принципів в Україні.

Матеріали та методи. Для виконання завдання було проведено аналітичний огляд публікацій в електронних базах даних медичних і біологічних публікацій PubMed Medline Національної медичної бібліотеки США (NLM), Cochrane Database of Systematic Reviews.

Результати. Результатом систематичного літературного огляду стану трансляційної медицини в Україні, що був проведений, є впевненість в тому, що назріла необхідність створення нових сервісів та програм, що забезпечують тісну співпрацю між державними, комерційними та некомерційними організаціями нашої країни, більшу доступність та прозорість нових даних для всіх дослідників, що працюють у галузі трансляції винаходів. Створення та розвиток баз даних з різною інформацією про велику кількість пацієнтів відкриває широкі можливості для підвищення якості доклінічних та клінічних випробувань, та одночасно вимагає підвищення їх доступності для дослідників по всьому світу. Необхідним є підвищення використання потенціалу соціальних медіа та/або месенджерів щодо впровадження в клінічну практику нашої країни сучасних досягнень трансляційної медицини, медичне співтовариство має отримати освітні програми, рекомендації та інфраструктуру підтримки в соціальних мережах.

Висновки. Для формування ефективного науково-освітнього середовища необхідним є створення національного Інституту фармації та трансляційної медицини. Потрібне створення та впровадження в освітньому фармацевтичному просторі України інноваційної освітньої програми, спрямованої на підготовку фахівців та дослідницьких кадрів нового покоління для роботи у різних галузях біофармації. Доцільним є створення біологічних моделей застосування препаратів дозволяє тестувати ефекти доза-реакція та будувати фармакокінетичні моделі для конкретних умов середовища підвищуватимуть передбачувану спроможність результатів випробувань за її переходу в стадію клінічних випробувань.

Ключові слова: трансляційна медицина, інновації, доклінічні дослідження, клінічні дослідження

Для цитування: Боброва ОВ, Міхановська НГ, Кривонос КА. ТРАНСЛЯЦІЙНА МЕДИЦИНА: ШЛЯХИ РОЗВИТКУ В СУЧАСНИХ УМОВАХ, ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ В УКРАЇНІ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;9:45–55. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-06

Інформація про авторів

Боброва Оксана Вячеславівна, к. мед. н., доцент кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, м. Харків, Україна, 61022; лікар-інфекціоніст КНП ХОР Обласна клінічна інфекційна лікарня

e-mail: oxana.v.bobrova@karazin.ua; parryprof1@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5144-3686>

Міхановська Наталія Геннадіївна, д. мед. н., професор кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, м. Харків, Україна, 61022; провідний науковий співробітник відділення

психіатрії ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»

e-mail: nata_gm@3g.ua, <https://orcid.org/0000-0001-7154-1179>

Кривонос Кристина Анатоліївна, к. мед. н., директор КП «Санепідсервіс» ХМР

e-mail: 1kpses@gmail.com <https://orcid.org/0000-0003-0302-0835>

Актуальність

Трансляційна медицина (ТМ) — це новий метод і процес ефективного сприяння прогресу

медицини від вченого до клініциста. Більшість досвідчених клініцистів і тих, хто навчається, недостатньо знають про цю нову галузь науки.

Сучасна медицина більшості країн світу базується на 4х основних принципах (4 П): передбачуваності, профілактичній спрямованості, персоналізованості, а також долученням пацієнтів, які отримали право брати участь у процесі діагностики та лікування (Strasbourg, 28 June 2000, Конвенція прав людини) [1]. Термін «трансляційна медицина» використовується в назвах наукових статей з 1996 року [2].

Реалізація даних принципів неможлива без ефективного переведення на сучасні рейки новітніх медичних технологій, передусім, впровадженням принципів трансляційної медицини в систему охорони здоров'я. Особливу актуальність для нашої країни ця проблема набуває в умовах існуючих військових подій. Одна з найважливіших складових медицини 4П проривні відкриття та досягнення останніх десятиліть у галузі генетики, геноміки, транскриптоміки, протеоміки, молекулярної біології, генної та білкової інженерії. Здешевлення діагностичних підходів вже зараз дозволяє запустити програму скринінгу населення з метою зниження частки шкідливих варіантів генів у людській популяції. Але перехід до функціонування ТМ неможливий без переведення на медичні рейки новітніх лабораторних технологій: регенеративні клітинні технології, високопродуктивне секвенування, редагування геному при виявленні тяжких вроджених аномалій матері або дитини, та ін. В медицині виникали випадки, коли передчасне впровадження нової технології чи фармацевтичного препарату призводило до катастрофи (наприклад, сумнозвісна історія з талідомідом, після прийому якого у вагітних виникали тяжкі вади плоду [3]).

Європейське товариство визначає поняття ТМ як «міждисциплінарну гілку біомедичної області, що підтримується трьома основними стовпами: навколо кабінету лікаря, біля ліжка хворого, та у співтоваристві». Являючи собою доволі новий науковий напрямок, ТМ покликана скоротити терміни переведень досягнень фундаментальних наукових досліджень до прикладних розробок інноваційних продуктів застосування. ТМ відноситься до передачі результатів та/або нових знань, досягнутих у науково-

дослідницьких лабораторіях, в інновації та застосуванні в системах охорони здоров'я, тобто перенесення теоретичних медичних розробок до сфери практичного застосування [4]. Трансляційна медицина – новий науковий напрямок, в її основі полягає процес, покликаний скоротити час передачі багаторічних досягнень фундаментальних наукових досліджень у розробку інноваційних продуктів застосування, передбачаючи перенесення теоретичних розробок у сферу практичної діяльності, й систему навчання для роботи на стику «наука–медицина» [5]. Основою ТМ є діагностика, насамперед, молекулярна. Слід зазначити, що трансляційна медицина є фундаментом професійної освіти сучасного лікаря, впровадження якої неможливе без ефективного перенесення передових лабораторних методів – таких, як технологія регенерації клітин, високопродуктивне секвенування, редагування геному, вивчення біології пухлинних клітин, молекулярна онкологія, виявлення регуляторних молекул, які відіграють важливу роль в трансформації нормальних клітин в злоякісні, пошук молекулярних маркерів, передклінічні та клінічні випробування нових лікарських препаратів у клінічну практику. Протягом найближчих десятиліть провідна роль у розвитку біомедицини належатиме саме трансляційній медицині.

На тлі прискорення темпів розвитку науки, система впровадження інновацій у практику системи охорони здоров'я потребує особливого підходу, зокрема, у галузі трансляційної медицини.

На шляху впровадження інновацій у медицину існує низка природних бар'єрів, які не дозволяють пройти в практику небезпечним та неефективним розробкам. Багато нових відкриттів у галузі медичних наук доволі складно швидко втілити в продукти, послуги чи нові програми для покращення здоров'я людини. Слід зазначити, що система бар'єрів між досягненнями та використанням на практиці повинна бути динамічною і відповідати вимогам часу; так само, як і система підготовки кадрів у впровадженні принципів "наука-медицина".

Мета дослідження полягає в вивченні питання розвитку трансляційної медицини та перспектив впровадження її принципів в Україні.

За останні 30 років серед Нобелівських премій з хімії та фізіології: з відривом лідирують тематики з молекулярної та клітинної біології у їхньому медичному застосуванні (Нобелівської премії з біології не існує). Серед наукових публікацій у журналах Nature та Science – роботи в галузі молекулярної та клітинної біології. Після того, як людство розібралося зі структурою атомів і молекул, воно вирішило зайнятися їхньою другою похідною: живими системами. Сьогодні у розумінні устрою живих систем відбувається наукова революція, стають зрозумілими зв'язки елементів системи на фундаментальному рівні організації живої матерії. І це розуміння дає нові можливості у сфері збереження здоров'я та покращення якості життя людини й продовження її життя. Отже, метою системи ТМ є, насамперед, оптимізація алгоритмів впровадження та динамічна зміна законодавчої бази [4, 5].

На шляху з дослідницького центру та/або лабораторії до ліжка хворого («bench-to bed side medicine») науковим досягненням та розробкам доводиться долати бар'єри різного ступеня складності, для чого потрібно створення нових технологій, які дозволятимуть більш точно прогнозувати ефективність та безпеку нових сполук та препаратів, підвищуючи якість доклінічних та клінічних досліджень. За результатами клінічних випробувань у різних країнах, в середньому, лише один із 20 препаратів, що досягли етапу клінічних випробувань, успішно їх проходить. У процесі її розвитку виникла потреба в приєднанні ще одного компонента — системи професійної підготовки лікарів, а також у посиленні її взаємозв'язку з медичною наукою та практичною охороною здоров'я [5-7].

Створення державних інститутів розвитку трансляційної медицини припало на 2000-і рр., і зараз вони засновані в тому чи іншому вигляді в США, більшості європейських країн, Австралії та Китаї. В останнє десятиліття відзначається вагоме зростання кількості наукових публікацій у галузі трансляційної медицини: аналіз науко-метричної бази даних Web of Science показав, що у 1993 р. було опубліковано 5 «трансляційних» робіт, в 2011 р. — вже 1 500, в 2021 р. — більше 4000; в

Pubmed у 2021 р. більше ніж 6000 [8]. В системі охорони здоров'я України процес поєднання інновацій практики охорони здоров'я і професійної освіти проходить досить складно. Особливо це стосується існуючого в нашій країні воєнного часу та його негативного впливу на медицину та економіку. Сучасна медицина тісно пов'язана з такими сферами, як культура, методологія наукового пошуку, навіть із соціальними мережами — сьогодні це називають медичною гуманітаристикою. Інтеграція нових наукових відкриттів у клінічну практику вимагає значного часу та ресурсів. Із збільшенням використання соціальних медіа для наукової комунікації з'являються нові можливості для «подолання розриву» в трансляційній медицині. Загалом, медичні працівники нашої країни позитивно оцінили ідею про те, що соціальні медіа можуть сприяти прогресу трансляційної медицини [9]. Однак, вони все ще обережні щодо використання соціальних мереж у професійних цілях. Щоб повністю використати потенціал соціальних медіа щодо ТМ, сучасне медичне співтовариство має отримати освітні програми, рекомендації та інфраструктуру підтримки в соціальних мережах [9].

Прогрес у біологічних науках за останні десятиліття породив більше знань про механізми, пов'язані з хворобами людини. Висока вартість біомедичних досліджень в університетах і дослідницьких центрах, а також необхідність покращення якості життя пацієнтів вплинули на те, що особи, які приймають рішення, проводять спонсорвання, виділяють гранти на медичні дослідження та розробки, звертають особливу увагу на прогалини, які ускладнюють перетворення знань в інструменти, що покращують здоров'я людини. Слід зазначити, що менше 5% усіх відкриттів у галузі медичних та біологічних наук в результаті створили нові ліки, обладнання для лікування, зміни в клінічній практиці або в методах діагностики. У більшості країн, що входять до Організації економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР, англ. OECD), існує занепокоєння щодо нестабільності темпів передачі результатів досліджень у клінічну практику, у біомедичну промисловість, пацієнтам, і, нарешті, громадськості охорони здоров'я [5, 10]. Незважаючи на те, що важливість ТМ добре визнається і активно пропагується вченими,

клініцистами, лікарями-вченими, фінансовими агентствами, політиками та медичними галузями, справжнє значення трансляційної медицини досі залишається дискусійним [5, 10].

Існує загальний консенсус, що поліпшення результатів стану пацієнтів має бути кінцевою метою будь-якого типу ТМ, яка включає в себе: лабораторні біомедичні дослідження, симуляційне навчання, дослідження біологічних зразків людини, дослідження, виявлення та доставку ліків, виявлення різноманітних біомаркерів, клінічні випробування, практичні рекомендації та їх впровадження, реформа охорони здоров'я та доказова медицина [9-11]. Основою аналітичної бази доказової медицини є використання систематичних оглядів та мета-аналізів високої якості, являючись цінним інструментом при прийнятті рішень як на рівні практикуючого лікаря, так і на рівні організаторів охорони здоров'я та експертів при підготовці рекомендацій та законодавчих актів щодо застосування найефективніших та безпечних методів лікування, планування майбутніх досліджень, вироблення загальної, найбільш раціональної політики охорони здоров'я [9-11].

Трансляційна медицина – це двосторонній процес, який потребує мультидисциплінарної команди з тісною співпрацею між науковцями, клініцистами, політиками, фінансовими агентствами, патентними повіреними, експертами з трансферу технологій, підприємцями та різними партнерами з галузі, щоб прискорити перекидання лави до лави. Від ліжка до лави, щоб у кінцевому підсумку забезпечити покращене медичне обслуговування пацієнтів з оптимальним результатом [10, 11].

Згідно з основними принципами трансляційної медицини, виділяють три фази трансляційних досліджень [10, 11].

Перша фаза – трансляція наукових відкриттів до клінічної практики в контрольованих умовах. Визначення потреби в методах діагностики та лікування, оцінка ефективності та безпеки розробок [11].

Друга фаза – оцінка можливості використання розробок у клінічній практиці за участю пацієнтів у реальних соціальних умовах [11].

Третя фаза – впровадження результатів клінічних досліджень у систему охорони здоров'я. Успіх трансляції фундаментальної розробки у прикладну (клінічну) практику багато в чому визначається вирішенням завдання

масштабування наукових досліджень, використанням високотехнологічних методів, залученням фінансової підтримки держави та приватних інвесторів, розробкою необхідних законодавчих та правових актів, етичних норм з урахуванням досягнень трансляційної медицини [11].

Щоб прискорити поширення нових технологій або медичних застосувань на основі наукових результатів, важливо знати характеристики та елементи, які беруть участь в інноваційному процесі охорони здоров'я [11].

Один із прикладів застосування принципів ТМ у клінічній практиці показаний в нещодавніх дослідженнях американських та німецьких вчених, в яких було встановлено, що запальна адаптація гемопоетичних стовбурових клітин і клітин-попередників (HSPC) до мієлоїдно-зміщеного кровотворення є основним рушієм довготривалого тренованого вродженого імунітету. Останній представляє епігенетично заснований стан пам'яті, який призводить до підвищеної запальної готовності до майбутніх інфекційних або запальних викликів. Ця запальна пам'ять передається епігенетично від HSPC до нащадків мієлоїдних клітин («навчених» або гіперчутливих нейтрофілів і моноцитів) [12]. Хоча навчений імунітет може забезпечувати посилений захист від подальших інфекцій і пухлин, в іншому контексті таких ахронічних запальних розладів навчені вроджені імунні клітини можуть сприяти загостренню патології, а не забезпечувати захист (називається «дезадаптивним» навченим імунітетом). Кілька років тому було припущення, що системне запалення та адаптовані до запалення HSPC та їхнє навчене потомство можуть брати участь у самопідтримуваній петлі прямого живлення, яка може лежати в основі хронізації серйозних запальних розладів. Доклінічні та клінічні дані, які обговорювалися раніше, свідчать про те, що системне запалення призводить до епігенетичного програмування HSPC у напрямку тренованого мієлопоезу з потенціалом підтримувати та загострювати запалення та генерувати петлю прямого зв'язку з кістковим мозком і запальними супутніми захворюваннями. Критичне питання, яке ще не було належним чином розглянуто, стосується тривалості кісткового мозку – на основі запальної пам'яті. Це важливо знати, тому що, поки існує дезадаптивна запальна пам'ять, пацієнти в стадії ремісії або після успішного лікування, імовірно, все ще можуть

мати підвищений ризик розвитку супутніх захворювань, що можна використовувати для прогнозу перебігу захворювання [12, 13].

Сучасні концепції перевірки безпеки нових фармацевтичних препаратів передбачають підвищення ефективності проведення випробувань на токсичність та зниження використання тварин за рахунок переходу до тестів *in vitro*. Ключовим напрямом розвитку доклінічних досліджень є системи аналізу на клітинних лініях із використанням роботизованого високопродуктивного скринінгу з автоматизованою оцінкою кількісних параметрів. Створення біологічних моделей *in silico* (тобто «зробленого за допомогою комп'ютера або за допомогою комп'ютерної симуляції»). дозволяє тестувати ефекти доза-реакція, будувати фармакокінетичні моделі для конкретних умов середовища. Дані системи підвищують передбачувальну спроможність результатів випробувань за її переходу в стадію клінічних випробувань [14, 15]. Державні наукові центри та приватні фармацевтичні компанії завжди співпрацювали, оскільки дослідники зацікавлені у фінансуванні своєї роботи, а виробники — у створенні нових ефективних препаратів за якомога коротший термін за якомога менших витрат. В останні роки ця співпраця набуває нового характеру, пов'язаного з «персоналізованим» підходом до розробок та доступом наукових центрів до різко збільшеного обсягу цифрових даних про пацієнтів по всьому світу, насамперед у США [16, 17].

Створення та розвиток баз даних з різною інформацією про велику кількість пацієнтів відкриває широкі можливості для підвищення якості доклінічних та клінічних випробувань, одночасно вимагаючи підвищення їх доступності для дослідників по всьому світу для уточнення та контролю якості інформації, представленої в базах даних. На шляху впровадження інновацій у медицину деякі перешкоди є природними, не дозволяючи впровадженню в практику небезпечних і неефективних розробок. Але, як наслідок, саме ці бар'єри є головним гальмом у русі розробки в практичному застосуванні. Метою системи ТМ є, насамперед, оптимізація алгоритмів впровадження та динамічна зміна законодавчої бази стосовно цього направлення [18, 19].

Система ТМ запропонована Національним центром передових трансляційних технологій США (NCATS). Місія NCATS полягає в тому, щоб стимулювати створення інноваційних методів і технологій, які сприятимуть розробці, тестуванню та впровадженню діагностики та терапії для широкого спектру захворювань і станів людини. NCATS покращує здоров'я за допомогою розумної науки. Мета полягає в тому, щоб швидше отримати більше лікування для більшої кількості пацієнтів. Центр розробляє, демонструє та поширює інновації, які зменшують, усувають або обходять загальносистемні вузькі місця в процесі перекладу. NCATS зосереджується на тому, що є спільним для захворювань, і співпрацює з іншими державними установами, включаючи інші NIH IC; промисловість; академічні кола; та організації підтримки пацієнтів [19].

Світові процеси глобалізації призводять до того, що нові біомедичні розробки поширюються світом буквально зі швидкістю світла. Передова медична технологія, де б вона не була створена, знаходить розвиток і використовується, насамперед, у країнах з гнучкою системою законодавства. Такі держави отримують додаткові переваги від раннього впровадження інноваційних підходів, навіть з урахуванням факторів ризику. Жорсткі законодавчі обмеження переходу «наука-медицина» у деяких країнах ведуть до втрати відповідного ринку. Як приклад такої конкуренції, можна навести ситуацію, коли протягом кількох років регулятори США і Великобританії забороняли роботу дослідників у сфері редагування геному людських ембріонів новим методом геномного редагування CRISPR/Cas9. Однак, після виходу у 2015 р. роботи китайських авторів щодо редагування геному ембріонів в США та Британії роботи стосовно геноміки було відновлено. В лютому 2016 р. групі британських учених було надано дозвіл на генетичну модифікацію людських ембріонів за допомогою CRISPR/Cas9 та споріднених методів «дизайнерських» нуклеаз [19-21]. Окремим сегментом системи є етичні аспекти застосування нових розробок (особливо у сфері зміни геному людини) [19-21]. У рамках роботи етичних комітетів та уповноважених державних органів необхідно фіксувати та уточнювати

аспекти, що впливають на клінічну реалізацію новітніх технологій [19-21].

В Україні на даний час, щодо ситуації розвитку трансляційних технологій існує багато проблем, передусім, у зв'язку з війною на території нашої країни. Звичні підходи до розвитку системи охорони здоров'я України потребують перегляду. Усі довоєнні труднощі, пов'язані з нестачею медикаментів, дефіцитом кадрів, недофінансуванням, відсутність резервів – гостро дали про себе знати з початком воєнних дій. Важка ситуація склалася в прифронтових регіонах, де існують великі труднощі з допомогою хворим на онкопатологію, труднощі з постачанням інсуліну, банально не вистачає антибіотиків, а за плановими операціями люди змушені їхати в центральні та західні області країни. Регулярно зазнають обстрілів з боку Російської федерації установи медичної інфраструктури. Внаслідок обстрілу пошкоджено більше дев'ятисот медичних закладів, з них більше сотні не підлягають відновленню. Пацієнти зі складними медичними та хірургічними проблемами часто долають великі відстані до престижних університетських медичних центрів у пошуках рішень, а в деяких випадках лише для діагностики свого стану. У законодавчій пастці опинились: 1) тести на рідкісні захворювання, для діагностики та лікування яких серійний випуск та реєстрація медичних виробів недоцільні з економічного погляду та 2) інноваційні технології в перші роки їх практичного застосування, коли їх ефективність, безпека та клінічна значимість вже доведені. Проте, серійний випуск та реєстрацію медичних виробів не завершено (зазвичай цей період становить близько 5 років). При цьому, вихід таких розробок на ринок може стримуватись і відсутністю комерційної зацікавленості фірм-виробників реєструвати в даній юрисдикції виріб як медичний [6, 7, 22].

Медична освіта в Україні. Удосконалення передбачає зміну концепції викладання в галузі медицини.

Заснований в 1960 році Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України з метою посилення наукових досліджень в галузі онкології, надання практичної допомоги охороні здоров'я і підготовки кадрів кваліфікованих лікарів-онкологів; вивчення біології пухлинних клітин, пошуку молекулярних маркерів; передклінічні та клінічні випробування нових

лікарських препаратів становлять наукові пріоритети інституту [22-26].

В умовах інноваційної трансформації охорони здоров'я та переходу до персоналізованої та трансляційної медицини особлива роль належить фармацевтичній галузі, покликаний забезпечити прискорене впровадження повного циклу обігу лікарського засобу від пошуку та розробки до застосування та просування. Для вирішення цих завдань в нашій країні створено кафедру трансляційної медичної біоінженерії Національного технічного університету України "Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського", яка проводить дослідження у галузі молекулярної імунології, біотехнології, біохімії, займається розробкою технологій препаратів біологічного походження.

Державні наукові центри розвинених країн світу та приватні фармацевтичні компанії постійно співпрацюють, оскільки дослідники зацікавлені у фінансуванні своєї роботи, а виробники — у створенні нових ефективних препаратів за коротший термін з мінімальними затратами [27-30].

На шляху впровадження інновацій у медицину деякі перешкоди є природними, перш за все, не дозволяючи пройти в практику небезпечним і неефективним розробкам. Але, як наслідок, саме ці бар'єри є головним гальмом у русі розробки в практичному застосуванні [28-30].

Допускається виконання медичних досліджень з використанням незареєстрованих витратних матеріалів та/або обладнання за дотримання закладами охорони здоров'я встановлених правил та вимог [31].

Існуючий в нашій країні Закон України «Про інноваційну діяльність» (Відомості Верховної Ради України (ВВР), 2002, № 36, ст.266) із змінами, внесеними згідно із Законами № 1714-IX від 07.09.2021; ВВР, 2021, № 49, ст.391 визначає правові, економічні та організаційні засади державного регулювання інноваційної діяльності в Україні, встановлює форми стимулювання державою інноваційних процесів і спрямований на підтримку розвитку економіки України інноваційним шляхом. Згідно із цим Законом, державну підтримку одержують суб'єкти господарювання всіх форм власності, що реалізують в Україні інноваційні проекти, і підприємства всіх форм власності, які мають статус інноваційних [31].

За складністю переходу «наука–медицина» відрізнятись можуть як законодавства різних країн, так і адміністративні сектори всередині однієї юрисдикції. У більшості країн світу, таких, як США, країни ЄС та Австралія, оборот серійно-випущених комерційних медичних виробів та здійснення медичної лабораторної діяльності регулюються окремо [32].

- Назріла потреба створення нових сервісів та програм, що забезпечують ширшу співпрацю між державними, комерційними та некомерційними організаціями нашої країни, більшу доступність та прозорість нових даних для всіх дослідників, що працюють у галузі трансляцій винаходів [5, 18, 21, 31].

- Створення та розвиток баз даних з різною інформацією про велику кількість пацієнтів відкриває широкі можливості для підвищення якості доклінічних та клінічних випробувань, та одночасно вимагає підвищення їх доступності для дослідників по всьому світу для уточнення та контролю якості інформації, представленої в базах даних [5, 11, 16, 17, 19, 32].

- Доцільним є підвищення використання потенціалу соціальних медіа та/або месенджерів щодо впровадження в клінічну практику нашої країни сучасних досягнень трансляційної медицини, медичне співтовариство має отримати освітні програми, рекомендації та інфраструктуру підтримки в соціальних мережах [9].

Висновки

1. Назріла необхідність створення національного Інституту фармації та трансляційної медицини, метою діяльності якого буде формування ефективного науково-освітнього середовища, здатного створювати інноваційні біомедичні продукти та проводити повний комплекс досліджень на всіх етапах життєвого циклу з інтегруванням науково-практичних досягнень до освітнього процесу для підготовки висококваліфікованих фахівців та дослідницьких кадрів світового рівня, здатних виконувати трансляційні дослідження всіх рівнів. В галузі наукових досліджень Інститут реалізуватиме принцип «повного циклу» розробки біомедичних продуктів, від розвитку фундаментальної ідеї, проведення прикладних та трансляційних

досліджень до впровадження у практику та постмаркетингових досліджень.

2. Потрібне створення та впровадження в освітньому фармацевтичному просторі України інноваційної освітньої програми, спрямованої на підготовку фахівців та дослідницьких кадрів нового покоління для роботи у різних галузях медицини та біофармації — молекулярної та клітинної біології, медичної генетики, біоінформатики, фармацевтичної розробки лікарських препаратів.

3. З метою створення умов для отримання громадянами необхідної медичної допомоги на сучасному рівні, а також запобігання відставанню України від світового рівня в галузі інноваційної медицини, необхідно внести поправки до законодавства, зокрема, до ст. 266 № 36, щодо умов встановлення вимог до системи внутрішнього контролю в організації інноваційної діяльності в Україні.

4. Доцільним є напрямком розвитку доклінічних досліджень в системі аналізу на клітинних лініях із використанням роботизованого високопродуктивного скринінгу з автоматизованою оцінкою кількісних параметрів.

5. Створення біологічних моделей застосування препаратів дозволяє тестувати ефекти доза-реакція, будувати фармакокінетичні моделі для конкретних умов середовища. Дані системи підвищуватимуть передбачувану спроможність результатів випробувань за її переходу в стадію клінічних випробувань [5, 32]. Сучасні концепції перевірки безпеки нових фармацевтичних препаратів передбачають підвищення ефективності проведення випробувань на токсичність та зниження використання тварин за рахунок переходу до тестів *in vitro*.

Список літератури

1. CDBI/INF (2000) [cdbi/plénier/docs publics/inf/travaux préparatoires Conv. (2000.1)]. Available from: https://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/texts_and_documents/CDBI-INF%282000%291PrepConv.pdf
2. Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine. *Lancet*. 1996 Aug 17;348(9025):422. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)64535-7.

3. Kowalski TW, Sanseverino MT, Schuler-Faccini L, Vianna FS. Thalidomide embryopathy: Follow-up of cases born between 1959 and 2010. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015. Sep; 103(9):794–803. DOI: 10.1002/bdra.23376.
4. Yao Q, Lyu PH, Ma FC, Yao L, Zhang SJ. Global infometric perspective studies of translational medicine. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2013;13:77. DOI: 10.1186/1472-6947-13-77.
5. Christopher P. Austin. Opportunities and challenges in translational science. National Center for Advancing Translational Sciences. Bethesda, MD, USA: NCATS; 12 April 2021. *Clin. Transl. Sci.* 2021;14:1629–1647. Available from: <https://ncats.nih.gov/translation/spectrum>.
6. Лінчевський ОВ, Черненко ВМ, П'ятницький ЮС, Булах ІС. Шляхи реформування системи вищої медичної освіти в Україні в сучасних умовах. Актуальні питання якості медичної освіти : матеріали XIV Всеукр. наук.- практ. конф. з міжнар. участю (з дистанційним під'єднанням ВМ(Ф)НЗ України за допомогою відеоконференц-зв'язку): 18–19 трав. 2017: Тернопіль. Т. 1. С. 3-5.
7. Краснов ВВ, Січкоріз ОЄ, Щербінська ОС. Зміни в системі підготовки медичних кадрів в умовах реформування сфери охорони здоров'я. Актуальні питання якості медичної освіти : матеріали XIV Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (з дистанційним під'єднанням ВМ(Ф)НЗ України за допомогою відеоконференц-зв'язку): 18–19 трав. 2017: Тернопіль. Т. 1. с. 121-122.
8. Supporting the Transformative Impact of Research Infrastructures on European Research. 2020. Available from: https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/research_and_innovation/strategy_on_research_and_innovation/documents/ec_rtd_transformative-impact-ris-on-euro-research.pdf
9. Chan T, Trueger NS, Roland D, Thoma B. Evidence-based medicine in the era of social media: scholarly engagement through participation and online interaction. *Can J. Emerg. Med.* 2018;20:3–8. DOI: 10.1017/cem.2016.407.
10. Fritsche E, Crofton KM, Hernandez AF, Hougaard Bennekou S, Leist M, Bal-Price A, et al. OECD/EFSA workshop on developmental neurotoxicity (DNT): The use of non-animal test methods for regulatory purposes. *ALTEX.* 2017;34(2):311-315. DOI: 10.14573/altex.1701171.
11. Mehić B. Translational research in medicine. *Bosn. J. of Basic Med. Sci.* 2011. May 20 [cited 2022Sep.12];11(2):73. Available from: <https://bjbms.org/ojs/index.php/bjbms/article/view/2583>.
12. Liao W, Du C, Wang J. The cGAS-STING Pathway in Hematopoiesis and Its Physiopathological Significance. *Front Immunol.* 2020 Nov 30;11:573915. DOI: 10.3389/fimmu.2020.573915.
13. Hajishengallis G, Chavakis T. Inflammatory memory and comorbidities. *Clin Transl Med.* 2022 Jul;12(7):e984. DOI: 10.1002/ctm2.984.
14. Rovida C, Asakura S, Daneshian M, Hofman-Huether H, Leist M, Meunier L, et al. Toxicity Testing in the 21st Century beyond environmental chemicals. *ALTEX.* 2015;32 (3):171–81. DOI: 10.14573/altex.1506201.
15. Krewski D, Acosta D Jr., Andersen M, Anderson N, Bailar JC, Boekelheide K, et al. Toxicity Testing in the 21st century: A Vision and A Strategy. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 2010 Feb; 13 (0): 51–138. DOI: 10.1080/10937404.2010.483176.
16. Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-based research --"Blue Highways" on the NIH roadmap. *JAMA.* 2007 Jan 24;297(4):403-6. DOI: 10.1001/jama.297.4.403.
17. National Center for Advancing Translational Sciences. Bethesda, MD, USA: NCATS; [updated 2016. Dec. 22; cited 2016 Dec.]. *Translational Science Spectrum*; [about 2 screens]. Available from: <https://ncats.nih.gov/translation/spectrum>.
18. Trochim W, Kane C, Graham MJ, Pincus HA. Evaluating translational research: a process marker model. *Clin. Transl. Sci.* 2011 Jun;4(3):153-62. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2011.00291.x.
19. NCATS Programs & Initiatives. National Center for Advancing Translational Sciences. 2015-03-16. Retrieved 2021-09-28.
20. Baltimore D, Berg P, Botchan M, Carroll D, Charo RA, Church G, et al. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science.* 2015. Apr. 3;348(6230):36–3. DOI: 10.1126/science.aab1028.
21. Knapton S. British scientists granted permission to genetically modify human embryos. *The Daily Telegraph.* 2016. Feb. 1.
22. Бібліографічний покажчик наукових праць співробітників ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України. 1960-2010 рр. / Відп. ред. В.Ф. Чехун; Укладачі: П.М. Шкатула, Н.М. Шарц. К.: ДІА, 2010. 32 с.
23. Михайленко ВМ, Дьоміна ЕА, Главін ОА, Музальов П. Спосіб оцінки небезпеки поєданої дії екзогенних оксидів азоту та малих доз іонізуючої радіації на організм людини: Інформ. лист. К., 2013. 5 с.
24. Дьоміна ЕА, Рябченко НМ, Дружина МО, Чехун ВФ. Цитогенетичний спосіб (G2-assay) визначення індивідуальної радіочутливості людини з метою первинної профілактики радіогенного раку: Метод. рекомендації. К., 2007. 28 с.
25. Потєбня ГП, Діденко ГВ, Лісовенко ГС, Шпак ЄГ, Кузьменко ОП, Бойко П. Діагностична тест-система для моніторингу онкологічних захворювань: Інформаційний лист. К., 2012. № 423. 4 с.
26. Потєбня ГП, Бомбін АВ, Лісовенко ГС, Бойко П. Використання протипухлинної аутовакцини в комплексному лікуванні хворих зі злоякісними пухлинами головного мозку: Метод. Рекомендації. К., 2011. 19 с.
27. Онопрієнко ВІ, Смолій ВА, голова, та ін. Національний технічний університет України (КПІ). *Енциклопедія історії України : у 10 т.; Інститут історії України НАН України. К. : Наукова думка, 2010. Т. 7 : Мл. О. С. 327. — 728 с.*
28. Величко МВ. Принципи біологічної безпеки та біологічного захисту як засади фундаментальної основи державної системи протидії біологічним загрозам національній безпеці України. *Юридична Україна № 2/2021* <http://yu.yurincom.com/prynczyru-biologichnoyi-bezpeky-ta-biologichnogo-zahystu-yak-zasady-fundamentalnoyi-osnovy-derzhavnnoi-systemy-protydiyi-biologichnym-zagrozam-nacjonalnij-bezpeczi-ukrayiny/>
29. Наукова та інноваційна діяльність університету в 2016 році: [інформ. та аналіт. матеріали до засідання

Вченої ради ун-ту 13 лют. 2017 р.]; Нац. техн. ун-т України «Київ. політехн. ін-т ім. Ігоря Сікорського» ; [упоряд.: М. Ю. Ільченко та ін ; за ред. М. Ю. Ільченка]. Київ: КПІ ім. І. Сікорського: Політехніка, 2017. 323 с. : іл., табл. Назва обкл. : Наука КПІ ім. Ігоря Сікорського 2016.

30. Закон України "Про інноваційну діяльність" (Відомості Верховної Ради України (ВВР), 2002, № 36, ст.266, редакція від 12.04.2022). Доступний за посиланням: <https://zakon.rada.gov.ua/go/40-15>.

31. Sacks LV, Shamsuddin HH, Yasinskaya YI, Bouri K, Lanthier ML, Sherman RE. Scientific and regulatory reasons for delay and denial of FDA approval of initial applications for new drugs, 2000-2012. *JAMA*. 2014 Jan 22-29;311(4):378-84. DOI: 10.1001/jama.2013.282542.

32. Busquet F, Hartung T. Corrigendum to "The need for strategic development of safety sciences". *ALTEX*. 2017;34(2):361. DOI: 10.14573/altex.1703281.

References

1. CDBI/INF (2000) [cdbi/plénier/docs publics/inf/travaux préparatoires Conv. (2000.1)]. Available from: https://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/texts_and_documents/CDBI-INF%282000%291PrepConv.pdf
2. Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine. *Lancet*. 1996 Aug 17;348(9025):422. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)64535-7.
3. Kowalski TW, Sanseverino MT, Schuler-Faccini L, Vianna FS. Thalidomide embryopathy: Follow-up of cases born between 1959 and 2010. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015. Sep; 103(9):794–803. DOI: 10.1002/bdra.23376.
4. Yao Q, Lyu PH, Ma FC, Yao L, Zhang SJ. Global infometric perspective studies of translational medicine. *BMC Med. Inform. Decis. Mak*. 2013;13:77. DOI: 10.1186/1472-6947-13-77.
5. Christopher P. Austin. Opportunities and challenges in translational science. National Center for Advancing Translational Sciences. Bethesda, MD, USA: NCATS; 12 April 2021. *Clin. Transl. Sci*. 2021;14:1629–1647. Available from: <https://ncats.nih.gov/translation/spectrum>.
6. Linchevs'kij OV, CHernenko VM, P'yatnic'kij YuS, Bulah ІЕ. SHlyahi reformuvannya sistemi vishchoї medichnoї osviti v Ukraїni v suchasnih umovah.. Aktual'ni pitannya yakosti medichnoї osviti : materialy XIV Vseukr. nauk.- prakt. konf. z mizhnar. uchastyu (z distancijnim pid'ednannjam VM(F)NZ Ukraїni za dopomogoyu videokonferenc-zv'yazku) (Ternopil', 18–19 trav. 2017 r.). Ternopil', 2017. T. 1. S. 3-5. [Ukrainian].
7. Krasnov VV, Sichkoriz OC, SHCHerbins'ka OS. Zmini v sistemi pidgotovki medichnih kadriv v umovah reformuvannya sferi ohoroni zdorov'ya. Aktual'ni pitannya yakosti medichnoї osviti : materialy XIV Vseukr. nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastyu (z distancijnim pid'ednannjam VM(F)NZ Ukraїni za dopomogoyu videokonferenc-zv'yazku) (Ternopil', 18–19 trav. 2017 r.). Ternopil', 2017. T. 1. s. 121-122. [Ukrainian].

8. Supporting the Transformative Impact of Research Infrastructures on European Research. 2020. Available from:

https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/research_and_innovation/strategy_on_research_and_innovation/documents/ec_rtd_transformative-impact-ris-on-euro-research.pdf

9. Chan T, Trueger NS, Roland D, Thoma B. Evidence-based medicine in the era of social media: scholarly engagement through participation and online interaction. *Can J. Emerg. Med*. 2018;20:3–8. DOI: 10.1017/cem.2016.407.

10. Fritsche E, Crofton KM, Hernandez AF, Hougaard Bennekou S, Leist M, Bal-Price A, et al. OECD/EFSA workshop on developmental neurotoxicity (DNT): The use of non-animal test methods for regulatory purposes. *ALTEX*. 2017;34(2):311-315. DOI: 10.14573/altex.1701171.

11. Mehić B. Translational research in medicine. *Bosn. J. of Basic Med. Sci*. 2011. May 20 [cited 2022Sep.12];11(2):73. Available from: <https://bjbms.org/ojs/index.php/bjbms/article/view/2583>.

12. Liao W, Du C, Wang J. The cGAS-STING Pathway in Hematopoiesis and Its Physiopathological Significance. *Front Immunol*. 2020 Nov 30;11:573915. DOI: 10.3389/fimmu.2020.573915.

13. Hajishengallis G, Chavakis T. Inflammatory memory and comorbidities. *Clin Transl Med*. 2022 Jul;12(7):e984. DOI: 10.1002/ctm2.984.

14. Rovida C, Asakura S, Daneshian M, Hofman-Huether H, Leist M, Meunier L, et al. Toxicity Testing in the 21st Century beyond environmental chemicals. *ALTEX*. 2015;32 (3):171–81. DOI: 10.14573/altex.1506201.

15. Krewski D, Acosta D Jr., Andersen M, Anderson H, Bailar JC, Boekelheide K, et al. Toxicity Testing in the 21st century: A Vision and A Strategy. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev*. 2010 Feb; 13 (0): 51–138. DOI: 10.1080/10937404.2010.483176.

16. Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-based research --"Blue Highways" on the NIH roadmap. *JAMA*. 2007 Jan 24;297(4):403-6. DOI: 10.1001/jama.297.4.403.

17. National Center for Advancing Translational Sciences. Bethesda, MD, USA: NCATS; [updated 2016. Dec. 22; cited 2016 Dec.]. *Translational Science Spectrum*; [about 2 screens]. Available from: <https://ncats.nih.gov/translation/spectrum>.

18. Trochim W, Kane C, Graham MJ, Pincus HA. Evaluating translational research: a process marker model. *Clin. Transl. Sci*. 2011 Jun;4(3):153-62. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2011.00291.x.

19. NCATS Programs & Initiatives. National Center for Advancing Translational Sciences. 2015-03-16. Retrieved 2021-09-28.

20. Baltimore D, Berg P, Botchan M, Carroll D, Charo RA, Church G, et al. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science*. 2015. Apr. 3;348(6230):36–3. DOI: 10.1126/science.aab1028.

21. Knapton S. British scientists granted permission to genetically modify human embryos. *The Daily Telegraph*. 2016. Feb. 1.

22. Bibliografichnij pokazhchik naukovih prac' spivrobotnikiv IEPOR im. R.C. Kavec'kogo NAN Ukraïni. 1960-2010 rr. Vidp. red. V.F. CHEkhun; Ukladachi: P.M. SHkatula, N.M. SHarc. K.: DIA, 2010. 32 s. [Ukrainian].
23. Mihajlenko V.M., D'omina E.A., Glavin O.A., Muzal'ov I.I. Sposib ocinki nebezpeki poednanoï diï ekzogennih oksidiv azotu ta malih doz ionizuyuchoï radiacii na organizm lyudini: Inform. list. K., 2013. 5 s. [Ukrainian].
24. D'omina EA, Ryabchenko NM, Druzhina MO, CHEkhun VF. Citogenetichnij sposib (G2-assay) viznachennya individual'noï radiochutlivosti lyudini z metoyu pervinnoï profilaktiki radiogennogo raku: Metod. rekomendacii. K., 2007. 28 s. [Ukrainian].
25. Potebnya GP, Didenko GV, Lisovenko GS, SHpak EG, Kuz'menko OP, Bojko II. Diagnostichna test-sistema dlya monitoringu onkologichnih zahvoryuvan': Informacijnij list. K., 2012. № 423. 4 s. [Ukrainian].
26. Potebnya GP, Bombin AV, Lisovenko GS, Bojko II. Viktoristannya protipuhlinnoï autovakcini v kompleksnomu likuvanni hvorih zi zloyakisnimi puhlinami golovного mozku: Metod. Rekomendacii. K., 2011. 19 s. [Ukrainian].
27. Onoprienko VI. Nacional'nij tekhnichnij universitet Ukraïni (KPI). Enciklopediya istorii Ukraïni : u 10 t. / redkol.: V. A. Smolij (golova) ta in. ; Institut istorii Ukraïni NAN Ukraïni. K. : Naukova dumka, 2010. T. 7 : MI O. S. 327. 728 s. [Ukrainian].
28. Velichko MV. Principi biologichnoï bezpeki ta biologichного zahistu yak zasadi fundamental'noï osnovi derzhavnoï sistemi protidii biologichnim zagrozam nacional'nij bezpeci Ukraïni. YUridichna Ukraïna № 2/2021 <http://yu.yurincom.com/prynczypy-biologichnoyi-bezpeky-ta-biologichnogo-zahystu-yak-zasady-fundamentalnoyi-osnovy-derzhavnoyi-systemy-protydiyi-biologichnym-zagrozam-naczionalnij-bezpeczi-ukrayiny/> [Ukrainian].
29. Naukova ta innovacijna diyal'nist' universitetu v 2016 roci: [inform. ta analit. materiali do zasidannya Vchenoi radi un-tu 13 lyut. 2017 r.]; Nac. tekhn. un-t Ukraïni «Kiïv. politekhn. in-t im. Igorya Sikors'kogo»; [uporyad.: M. YU. Il'chenko ta in.; za red. M. YU. Il'chenka]. Kiïv: KPI im. I. Sikors'kogo: Politekhnik, 2017. 323 s. : il., tabl. Nazva obkl. : Nauka KPI im. Igorya Sikors'kogo. 2016. [Ukrainian].
30. Zakon Ukraïni "Pro innovacijnu diyal'nist'" (Vidomosti Verhovnoi Radi Ukraïni (VVR), 2002, № 36, st.266, redakciya vid 12.04.2022). Dostupnij za posilannyam: <https://zakon.rada.gov.ua/go/40-15>. [Ukrainian].
31. Sacks LV, Shamsuddin HH, Yasinskaya YI, Bouri K, Lanthier ML, Sherman RE. Scientific and regulatory reasons for delay and denial of FDA approval of initial applications for new drugs, 2000-2012. JAMA. 2014 Jan 22-29;311(4):378-84. DOI: 10.1001/jama.2013.282542.
32. Busquet F, Hartung T. Corrigendum to "The need for strategic development of safety sciences". ALTEX. 2017;34(2):361. DOI: 10.14573/altex.1703281..

TRANSLATIONAL MEDICINE: WAYS OF DEVELOPMENT IN MODERN CONDITIONS, PROBLEMS AND PROSPECTS

Oksana Bobrova, Nataliia Mikhanovska, Krystyna Kryvonos

Mail for correspondence: oxana.v.bobrova@karazin.ua

Summary. *Introduction* The article is devoted to the achievements and prospects of the development of translational medicine at the international level, the state of development, problems and prospects in Ukraine, proposals for improving the system of innovations in health care in modern conditions of martial law.

The purpose is to study the development of translational medicine and the prospects for implementing its principles in Ukraine.

Materials and methods. To perform the task, an analytical review of publications in the electronic databases of medical and biological publications PubMed Medline of the US National Library of Medicine (NLM), Cochrane Database of Systematic Reviews was conducted.

The results. The result of a systematic literature review of the state of translational medicine in Ukraine, which was carried out, is the conviction that the need to create new services and programs that ensure close cooperation between state, commercial and non-commercial organizations of our country, greater accessibility and transparency of new data for all is ripe. Researchers working in the field of broadcasts of inventions. The creation and development of databases with various information on a large number of patients opens wide opportunities for improving the quality of preclinical and clinical trials, and at the same time requires increasing their availability for researchers around the world. It is necessary to increase the use of the potential of social media and/or messengers for the introduction of modern achievements of translational medicine into the clinical practice of our country, the medical community should receive educational programs, recommendations and support infrastructure in social networks.

Conclusions. In order to form an effective scientific and educational environment, it is necessary to create a national Institute of Pharmacy and Translational Medicine. It is necessary to create and implement in the educational pharmaceutical space of Ukraine an innovative educational program aimed at training specialists and research personnel of the new generation to work in various branches of the biopharmaceutical industry. It is expedient to create biological models of the use of drugs that allow testing of dose-response effects and to build

pharmacokinetic models for specific environmental conditions, which will increase the predictive power of test results during its transition to the stage of clinical trials.

Key words: translational medicine, innovation, preclinical research, clinical research

For citation: Bobrova O., Mikhanovska N., Kryvonos K. TRANSLATIONAL MEDICINE: WAYS OF DEVELOPMENT IN MODERN CONDITIONS, PROBLEMS AND PROSPECTS. Actual problems of modern medicine. 2022;9:45-55. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-06.

Information about author

Bobrova Oksana, MD, PhD, Assistant professor of department of hygiene and social medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine 61022; infectious disease doctor, Kharkov Regional Hospital of Infectious Diseases
e-mail: oxana.v.bobrova@karazin.ua;
parryprof1@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>

<https://orcid.org/0000-0002-5953-1071>
Mikhanovska Nataliia, MD, PhD, Professor of department of hygiene and social medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University; School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine 61022; Leading Researcher of Department of Psychiatry State Institution "Institute of Children and Adolescent Health Care Academy of Medical Sciences of Ukraine"

e-mail: nata_gm@3g.ua
<https://orcid.org/0000-0001-7154-1179>
Kryvonos Krystyna MD, PhD, Assistant professor of department of hygiene and social medicine; V. N. Karazin Kharkiv National University; School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine 61022; Director of Municipal Enterprise "Sanepidservice"
e-mail: lkpses@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0302-0835>.

Отримано: 07.05.2022 року
Прийнято до друку: 24.08.2022 року
Received: 07.05.2022
Accepted : 24.08.2022

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ДІАГНОСТИКА, ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ВІСПИ МАВП, СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ

Боброва О. В.^{A, B, C, D, E, F}, Міхановська Н. Г.^{A, C, E, F}, Кривонос К. А.^{E, F}

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

Пошта для листування: oxana.v.bobrova@karazin.ua

Резюме. В статті представлено сучасний огляд літературних даних щодо особливостей патогенезу, клінічних проявів, особливостей перебігу, лікувальної тактики та профілактичних заходів віспи мавп.

Вступ. Віспа мавп – антропозоонозне захворювання, що викликається ортопоксвірусом, характеризується лихоманкою, загальною інтоксикацією та шкіряним висипом, в деяких випадках може призвести до летальних наслідків; інфекційна хвороба, на яку розповсюджується дія міжнародних медико-санітарних правил (ММСП). Збудника захворювання віднесено до біологічних агентів – чинників біологічної зброї. Більшість випадків віспи мавп, пов'язаних із спалахом у 2022 році, зареєстрована в країнах західної півкулі.

Мета: вивчення даних щодо етіологічних, патогенетичних, епідеміологічних аспектів, сучасних підходів до діагностики, лікування та профілактики віспи мавп, стану проблеми в Україні та світі.

Матеріали та методи: для виконання завдання було проведено огляд публікацій в електронних базах даних медичних публікацій PubMed Medline Національної медичної бібліотеки США (NLM), Cochrane Database of Systematic Reviews, сайту CDC (Centers for Disease Control and Prevention) федеральної агенції Міністерства охорони здоров'я США.

Результати: На теперішній час існують вакцини проти віспи мавп ACAM2000 другого покоління та JYNNEOSTTM третього покоління. Обидві вакцини здатні створити імунітет проти віспи мавп. Постконтактна вакцинація може допомогти запобігти зараженню віспою мавп або зменшити її тяжкість. ACAM2000 – одноклонова вакцина проти вірусу коров'ячої віспи, ліцензована FDA для профілактики віспи. Повний імунітет досягається через 4 тижні після вакцинації. Розширений доступ до дослідницького протоколу FDA дозволяє використовувати ACAM2000 для імунізації проти віспи мавп під час спалаху. Імуногенність і захисна ефективність ACAM2000 еквівалентна вакцині проти віспи Druvax[®] першого покоління. Вірус осповакцини використовується як живий ослаблений вірус у вакцині проти віспи. Випадки енцефаліту та синдром Гійєна-Барре після вакцинації проти віспи показують, що захворюваність відрізняється не тільки в окремих місцях, але й в одному місці в різні роки. Для цілей стримування спалаху, профілактики для скорочення ризику передачі від людини до людини необхідне негайне виявлення нових випадків та заходи епіднадзора. Медичним працівникам, які забезпечують догляд за пацієнтами, у яких є підозра, або підтверджена віспа мавп, працюючим із взятими у них зразками, слід вживати стандартних запобіжних заходів для контролю інфекції. Робота із зразками, взятими у тварин або людей, у яких підозрюється віспа мавп, повинна здійснюватися в обладнаних лабораторіях навченими працівниками. Згідно рекомендацій ВООЗ, взяті у пацієнтів зразки мають бути відповідним чином промарковані, підготовлені до транспортування з використанням потрібного пакування. Для запобігання подальшого розповсюдження віспи мавп внаслідок торгівлі тваринами потенційно інфікованих віспою тварин, що знаходяться в неволі, необхідно ізолювати від інших тварин, і помістити під карантин протягом 30 днів.

Висновки: 1. Вірус віспи мавп, який раніше був ендемічним для окремих регіонів Африки, тепер викликає глобальне занепокоєння, випадки захворювання все частіше реєструються в регіонах західної півкулі.

2. У зв'язку з тим, що передача від людини до людини найчастіше відбувається повітряно-крапельним шляхом або через прямий контакт зі слизовими виділеннями інфікованого, доцільним є соціальне дистанціювання та відстеження контактів.

3. В останні 6 місяців випадки віспи мавп підтверджуються серед людей середнього віку, що можна пояснити втратою перехресного імунітету від вакцини проти натуральної віспи.

4. Вірус віспи мавп розмножується в цитоплазмі та дозріває, створюючи первинну віремію. Проявами тяжкого перебігу віспи мавп є бронхопневмонія, респіраторний дистрес-синдром, енцефаліт, хоріоретинальні рубці на сітківці ока та ін. Для мінімізації ризику ускладнень доцільним є забезпечення своєчасного лікування.
5. Медичні організації країн світу зосереджені на тому, щоб зрозуміти, яким чином випадки віспи мавп все частіше трапляються в країнах західної півкулі.
6. Перспективним є дослідження етіотропних методів лікування віспи мавп.

Ключові слова: віспа мавп, ортопоксвірус, особливості патогенезу, популяційний противірусний імунітет

Для цитування: Боброва ОВ, Міхановська НГ, Кривонос КА. ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ДІАГНОСТИКА, ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ВІСПИ МАВП, СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;9:56–69. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-07.

Інформація про авторів

Боброва Оксана Вячеславівна, к. мед. н., доцент кафедри гігієни та соціальної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, м. Харків, Україна, 61022; лікар-інфекціоніст КНП ХОР Обласна клінічна інфекційна лікарня
e-mail: oxana.v.bobrova@karazin.ua; parryprof1@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-5953-1071>

Міхановська Наталія Геннадіївна, д. мед. н., професор кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, м. Харків, Україна, 61022; провідний науковий співробітник відділення психіатрії ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»,
e-mail: nata_gm@3g.ua,
n.mikhanovska@karazin.ua

<https://orcid.org/0000-0001-7154-1179>
Кривонос Кристина Анатоліївна, к. мед. н., доцент кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, м. Харків, Україна, 61022; директор КП «Санепідсервіс» ХМР,
e-mail: 1kpses@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0302-0835>.

Актуальність

Віспа мавп (англ. monkeypox) – спорадичне антропозоонозне захворювання, що викликається вірусом віспи мавп, і характеризується лихоманкою, загальною інтоксикацією та шкіряним висипом. Симптоми цього захворювання у людини схожі з симптомами, які спостерігалися в минулому у пацієнтів з натуральною віспою, проте, зазвичай, менш тяжкі. Вірус віспи мавп схожий з натуральною віспою людини – хворобою, яка була повністю викоренена в 1980 р. коли ВООЗ офіційно повідомила, що натуральна віспа ліквідована у природі за допомогою вакцинації. Хоча віспа мавп має легший перебіг, в деяких випадках, вона може призвести до летальних наслідків. Віспа мавп – інфекційна хвороба, на яку розповсюджується дія міжнародних медико-санітарних правил (ММСП). Збудника даного захворювання віднесено до біологічних агентів, які офіційно визнано чинниками біологічної зброї, уявляючи собою біологічну небезпеку [1]. Слід зазначити, що останнім часом страх перед пандемією коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) слабшає, а країни по всьому світу тепер мають справу зі страхом перед

епідемією, пов'язаною з поширеністю випадків віспи мавп у різних регіонах. Більшість випадків віспи мавп, пов'язаних із спалахом у 2022 році, яка раніше була ендемічною для регіонів Африки, зареєстрована в країнах Європи та західної півкулі.

Хоча проекти з відстеження контактів проводяться організаціями багатьох країн світу, досі достеменно невідомо, як почався цей спалах. Випадки віспи мавп привернули світову увагу в 1970-х роках, після глобального викорінення натуральної (або чорної) віспи. Вакцина проти натуральної віспи забезпечила перехресний імунітет до вірусу віспи мавп. Після припинення вакцинації проти натуральної віспи випадки віспи мавп стали більш поширеними. Після спалаху 2003 року в США віспа мавп привернула світову увагу [2, 3]. Незважаючи на те, що вірус назвали віспою мавп, джерелом вірусу вважається кілька гризунів та дрібних ссавців.

Назва «мавпяча віспа» пов'язана з тим, що дану вірусну інфекцію вперше зафіксували у макак. Хоча передача мавпячої віспи від людини людині до сих пір доволі рідкісна, її зазвичай пов'язують із дихально-крапельним шляхом або з прямим контактом із шкірно-

слизовими ураженнями інфікованої особи. На теперішній час не існує лікування для інфікованих осіб, однак, можна застосовувати підтримуюче лікування для полегшення симптомів; методи лікування віспи мавп поки залишаються доволі суб'єктивними, оскільки немає доказових рекомендацій щодо етіотропного лікування. 23 липня 2022 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила спалах мавпячої віспи надзвичайною ситуацією світового масштабу. Це найвищий рівень небезпеки, яку ВООЗ може надати епідемії чи пандемії. Дії, що впливають із цієї заяви, мають бути терміновими, зазначають світові медичні експерти. Оголошення пандемії сприятиме прискоренню боротьби з поширенням хвороби медичною спільнотою світу. За заявою голови ВООЗ Адана Гебреїсуса, рішення організації пов'язано з різким зростанням кількості заражених вірусом у світі. Перш за все, країнам світу необхідні міри з посилення вакцинації проти даного захворювання, тестування, ізоляції інфікованих та відстеження контактних осіб [4, 5]. Випадки зараження вірусом в останні тижні липня – на початку серпня зафіксовані в багатьох країнах світу – зокрема, в Німеччині, Швейцарії, Іспанії, Бельгії, Італії, Португалії, Великій Британії, Австрії, Швеції та Польщі. Бельгія стала першою країною, яка запровадила обов'язковий 21-денний карантин для хворих. У Великій Британії проводиться вакцинація проти вірусу віспи мавп, уряд цієї країни ініціював програму відстеження контактів інфікованих. У найближчі місяці ВООЗ прогнозує подальше збільшення кількості інфікованих в світі. На даний час виявлено більше за 18 тисяч випадків зараження віспою мавп в 70 країнах. Десятиліттями віспа мавп була глобальною проблемою охорони здоров'я в країнах африканського континенту. В травні 2022 року почали виявлятися випадки захворювання на інших континентах. За межами Африки мавпяча віспа поширюється переважно серед людей з імунодефіцитними станами різного генезу, та чоловіків, які мають гомосексуальні стосунки [4, 5]. Зараз йдеться про більше 18000 випадків в 70 країнах.

На даний час в Україні зафіксовано 4 випадки мавпячої віспи, але, її подальше

розповсюдження, з високою вірогідністю, це лише питання часу [6].

Мета роботи: вивчення даних щодо етіологічних, патогенетичних, епідеміологічних аспектів, сучасних підходів до діагностики, лікування та профілактики віспи мавп, стану проблеми в Україні та світі.

Матеріали і методи

Для виконання завдання було проведено огляд публікацій в електронних базах даних медичних і біологічних публікацій PubMed Medline Національної медичної бібліотеки США (NLM), Cochrane Database of Systematic Reviews, сайту CDC (Centers for Disease Control and Prevention) — федеральної агенції Міністерства охорони здоров'я США.

Результати

Етіологія. Збудник віспи мавп відноситься до роду Orthoroxvirus, що входить до сімейства Poxviridae [7, 8]. Віріон має цегляну або овоїдну форму розмірами 220–450×140–260×140–260 нм та 250–300×160–190 нм відповідно. Поверхнева мембрана вірусу складається з ліпопротеїдів, ДНК ортопоксвірусів представлена однією дволанцюжковою лінійною молекулою довжиною 130-375 kbp, ковалентно закритою. Вірусний геном кодує 150-300 білків, близько 100 з них входять до складу віріону.

Віруси містять ферменти, залучені до транскрипції РНК та модифікації білків та нуклеїнових кислот. При дослідженні природного резервуару збудника віспи мавп встановлено, що потенційним резервуаром інфекції можуть бути гризуни, які мешкають переважно у зоні вологих тропічних лісів екваторіальної Африки. Існування вірусу віспи мавп у природі обумовлено циркуляцією збудника серед різних видів білок-летяг, що належать до родів Funisciurus та Heliosciurus. Джерелом та переносником інфекції служать примати родів Cercopithecus (71%), Colobus (12%), Cercosebus (8%). Вірус віспи мавп вперше виявлено в 1958 р. при спалаху захворювання в колоніях мавп циномольтус сінгапурського походження в Копенгагені, тоді з 373 мавп (*Macacus cynomolgus*), ввезених із Сінгапуру, було уражено 20–30% тварин. З пустул було виділено збудник, названий вірусом віспи мавп. Збудника захворювання

виділено та ідентифіковано у 1970 році, від хворої людини в Демократичній Республіці Конго (ДРК, колишня держава Заїр) [9]. Більшість випадків захворювання людей на віспу мавп, описаних з 1970 по 1984 р., сталося в ДРК (Заїрі). Проте, ендемічні резервуари даної інфекції трапляються у прибережних районах більшості країн Західної Африки [9, 10]. Основна маса вологих тропічних лісів у західній та центральній частинах Африки зосереджена у ДРК, що пояснює високий рівень випадків виявлених захворювань у цьому районі.

Скасування обов'язкового щеплення проти натуральної віспи закономірно призвело до розширення популяції осіб, сприйнятливих до цієї інфекції. Це створило передумови для підвищення рівня захворюваності людей на віспу мавп, що, найімовірніше, пов'язано з вивільненням епідеміологічної ніші.

Низький рівень популяційного противірусного імунітету серед населення країни став призводити до обтяження клінічних проявів захворювання у неімунних осіб [11, 12]. За даними ВООЗ, частка хворих у результаті передачі інфекції від людини до людини до 1986 р. складала 29,6% від загальної кількості зареєстрованих хворих [12, 13]. Очевидно, відносне зниження летальності в людей відбулося за рахунок збільшення захворюваності серед осіб старших вікових груп, у яких ще зберігся залишковий рівень імунітету до натуральної віспи. Вірогідно, поступове зниження противірусного імунітету до вірусу натуральної (чорної) віспи призвело до збільшення захворюваності дорослих людей на віспу мавп. Відповідно, до сьогодні кількість випадків передачі збудника віспи мавп від людини до людини зростає на тлі зникнення імунітету до натуральної віспи. Слід зазначити, що імунізовані раніше проти натуральної віспи жителі країни заражалися віспою мавп у 5,2 рази рідше, ніж невакциновані [13, 14]. Відсутність у більшості лікарів епідемічної настороженості по відношенню до ортопоксвірусів, поряд зі скасуванням обов'язкового віспощеплення, служить одним із факторів, що ускладнюють прогноз розвитку спалахів захворювань, спричинених патогенними для людини збудниками віспи мавп, а також віспи корів

та буйволів [13, 14]. Моніторинг епідемічної та епізоотичної ситуації щодо патогенного для людини збудника віспи мавп за останні 30 років свідчить про циркуляцію вірусу, що триває, в ендемічних районах Африки [13, 14]. Аналіз спалахів захворювання в ДРК дає підстави припустити зміну інкубаційного періоду та трансмісивності цієї інфекції. Так, тривалість інкубаційного періоду, яка раніше становила 7–14 днів, зросла до 21 дня [15].

Виділяють два генетичні генотипи вірусу віспи мавп: центральноафриканський (басейн річки Конго) та західноафриканський. Історично вважається, що вірус центральноафриканського варіанту характеризується більш важким перебігом хвороби та більшою контагіозністю. В даний час територіальною межею між двома генотипами приймається територія Камеруну – єдиної країни, де спостерігаються випадки зараження вірусом віспи мавп обох генотипів. Генетична група західноафриканського вірусу, яка бере участь у спалаху, пов'язана з більш легким захворюванням і меншою кількістю смертей, ніж генотипу вірусу басейну Конго. Однією з можливих причин початку спалаху інфекції не тільки серед тварин, а й серед людей, за даними світових експертів, могла служити інтенсивна торгівля тваринами, насамперед, вилоненими на африканському континенті, що збільшило ймовірність випадкового контакту з вірусом сприйнятливих тварин і могло послужити тригерним фактором для передачі вірусу людині. Прикладом можуть бути спалахи інфекції серед мавп у Роттердамському зоопарку (джерело – гігантська мурашка) і серед пігмеїв у Центральноафриканській Республіці (джерело – антилопа, заражена віспою мавп) [16]. Високі темпи світової глобалізації, розширення економічних зв'язків між країнами створюють потенційну небезпеку завезення та поширення інфекції на території інших держав, зокрема, України. Наприклад, у травні-червні 2003 р., коли в 6 штатах США виник спалах віспи мавп через завезення хворих тварин (гамбійських хом'якових шурів (*Cricetomys gambianus*) – носіїв збудника віспи мавп з Гани). Пацюків утримували разом із

луговими собачками роду *Cynomys* у зоомагазинах. Тварини, потрапивши в домашні умови, стали джерелом зараження 72 жителів, причому у 37 випадках їх захворювання було підтверджено лабораторними методами досліджень [16, 17]. Циркуляція вірусу віспи мавп в ендемічних районах Африки серед диких тварин супроводжується періодичними спалахами захворювання серед місцевого населення та завезенням інфекції до неендемічних регіонів. Рівень смертності від віспи мавп, перш за все, визначається наявністю тяжких ускладнень захворювання [15-17]. Більшість летальних випадків (понад 80%) спостерігалось у дітей вікової групи до 10 років.

Особливості патогенезу. В основі патогенезу віспи мавп лежить системне ураження внутрішніх органів (переважно легень), пригнічення імунної системи та системи інтерферону (ІФН). При захворюванні спостерігаються зміни біохімічних показників, що характеризують порушення функції нирок, печінки, легень, порушення системи перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), показників інтерферонового статусу організму, лімфокінового профілю. Сучасне уявлення про патогенез віспи мавп у людини ґрунтується в основному на даних вивчення експериментальних моделей інфекцій вісп. Верхні дихальні шляхи (ВДШ) є входними воротами інфекції, передача збудника відбувається повітряно-краплинним шляхом і через вміст віспячих пустул з скоринками, що відторгаються через предмети побуту, іграшки та інші речі, інфіковані вмістом віспячих пустул. Первинним осередком розмноження вірусу в людини є клітини дрібних бронхів і бронхіол, далі патологічний процес залучаються легені, далі вірус проникає в регіонарні лімфатичні вузли та розмножується у них, а потім проникає в кров і швидко видаляється фагоцитарними клітинами внутрішніх органів, багатих на ретикулоендотелій [16-18]. Розмноження вірусу в уражених клітинах призводить до другої хвилі вірусемії в кінці інкубаційного періоду або на початку захворювання, при цьому, збудник із крові проникає на епітелій шкіри, слизові оболонки ВДШ та внутрішніх органів. В результаті інтенсивного розмноження вірусів у нижніх шарах епітелію

шкірних покривів і слизових оболонок розвиваються специфічні ураження, які проходять певний цикл розвитку. Загибель хворих, у першу чергу, відбувається внаслідок вірусної інфекції та, значно меншою мірою, внаслідок приєднання бактеріальної мікрофлори. При сприятливому перебігу інфекційного процесу дія захисних механізмів організму призводить до гальмування процесів дисемінації та розмноження вірусів, та, в подальшому, до блокування антитілами [19, 20]. Збудник віспи мавп має унікальний, порівняно з вірусами інших сімейств, набір генів, які ефективно модулюють численні захисні функції організму хазяїна, запускаючи процеси «пригнічення» імунної системи. Такий механізм називають віромаскуванням, віротрансдукцією, віромімікрією. Віромаскування – пригнічення експресії рецепторів антигенів головного комплексу гістосумісності (МНС) 1-го класу та блокада презентації вірусних антигенів імунокомпетентним клітинам, дія яких спрямована як на ранні форми відповіді імунної системи, так і на первинні реакції презентації вірусних антигенів, без яких неможливе формування специфічного імунітету [19-21]. Даний механізм корелює зі здатністю вірусу викликати системне ураження багатьох тканин, що пов'язують з білком М13R, який кодується вірусним геномом ортопоксвірусів. Його мішенню стає альфа-2-мікроглобулін, асоційований з молекулами МНС 1-го класу, як на плазматичній мембрані, так і в апараті Гольджі. Внаслідок цих процесів відбувається блокада первинних реакцій специфічної імунної відповіді та активації NK-клітин – важливого компонента неспецифічної імунної відповіді, що діє одночасно із системою інтерферону (ІФН). Якщо вірусу не вдається пригнітити синтез білка в клітинах, захистом від подальшого поширення вірусної інфекції стає спрацювання (активація) сигналу до апоптозу клітин. У вірусу віспи мавп виявлено 2 специфічних протеїни – E3L та K3L, дія яких спрямована на клітинні мішені – компоненти сигнальної системи фізіологічної дії ІФН (віротрансдукція). До віротрансдукції відносяться процеси, пов'язані з регуляцією сигналів апоптозу. Для багатьох вірусів мішенню служать мітохондрії [19-21], на яких

визначається доля сигналів до апоптозу. Захист мітохондріального потенціалу – одна з важливих функцій ортопоксвірусних білків. Мімікрія – часте явище при взаємовідносинах вірусів та організму хазяїна.

Ортопоксвіруси перевершили у відношенні мімікрії всі вивчені віруси. Протистояння імунітету у ортопоксвірусів включає 2 варіанти мімікрії: кодування великого сімейства вірорецепторів, які мімікують під рецептори клітин-мішеней, та кодування вірокінів – структурних аналогів та функціональних гомологів клітинних цитокінів. Всі поксвіруси блокують поза- або внутрішньоклітинні сигнальні системи, що керують активністю ІФН. Віруспецифічні рецептори ІФН є, по суті, конкурентними інгібіторами. Вважають, що гомолог рецептора альфа-ІФН (кодується геном В8R ДНК поксвірусів) відіграє ключову роль у патогенезі, і, особливо, адаптації до певного господаря. Геном вірусу віспи мавп кодує гомологи клітинних рецепторів фактора некрозу пухлини альфа (ФНПа) [19-21], здатних пов'язувати молекули ФНПа і тим самим блокувати його протівірусну дію. Безліч гомологів рецепторів ФНПа у поксвірусів свідчить про те, що в еволюції цього сімейства вірусів селекція варіантів, стійких до ФНПа, відіграла ключову роль. Поксвіруси кодують також ряд білків, що пригнічують активацію факторів системи комплементу як за класичним, так і альтернативним шляхом [19-21]. Патогенність вірусу зростає із здобуттям додаткових механізмів придушення реакції імунної системи на вірусну інфекцію.

Епідеміологія. Епідеміологічні критерії:

1. Особи, що подорожували в країни Центральної або Західної Африки, країни Європи, де були зареєстровані випадки віспи мавп, та/або в інші райони з підтвердженими випадками віспи мавп протягом місяця до появи симптомів захворювання;

2. Особи, які контактували з людиною з підтвердженою або підозрюваною віспою мавп;

3. Чоловіки, які мають тісні чи інтимні контакти з іншими чоловіками (ЧСЧ).

4. Особи, які виїжджали до країн, де вірус віспи мавп є ендемічним, та/або які мали контакт із мертвою чи живою дикою твариною, чи екзотичною домашньою

твариною, яка є африканським ендемічним видом, а також особи, які вживали продукт, отриманий із таких тварин (м'ясо дичини, креми, лосйони, порошки тощо).

Незважаючи на те, що більшість випадків поточного спалаху на сьогоднішній день трапилася серед геїв, бісексуалів, будь-який пацієнт, незалежно від сексуальної або гендерної приналежності, з висипом, що відповідає мавпячій віспі, повинен бути розглянутий для тестування. Тісний контакт з виділеннями з дихальних шляхів або вплив заражених матеріалів, таких, як одяг або постільна білизна, може призвести до передачі вірусу від людини до людини.

Клінічна картина. Клініцисти повинні обстежувати пацієнтів із висипом, схожим на мавпячу віспу, що включає ураження, які є твердими або гумовими, добре обмеженими, глибоко розташованими та часто розвивають центр висипу під час пустульозної стадії.

Інкубаційний період варіює від 6 до 21 дня, складає в середньому 3-17 днів, максимальний період 21 день. Тривалість інкубаційного періоду залежить від інфікуючої дози та резистентності організму-господаря, тому, не може бути абсолютним критерієм тяжкості захворювання. Протягом цього часу людина не має симптомів і може почуватися добре. Зазвичай, захворювання триває 2-4 тижні. Для клінічного перебігу віспи мавп у людини характерні 4 періоди: інкубаційний, продромальний, період висипання та реконвалесценції. Інкубаційний період відповідає стадії розмноження вірусів у ретикулоендотеліальній системі та завершується в момент появи збудника у кровотоку, що збігається з появою клінічних проявів інфекції. Продромальна стадія починається, як правило, раптово: з лихоманки (з підвищенням температури тіла до 39-40°C) та ознобу. Гарячковий стан у цей період, ймовірно, викликає ураження вірусом ендотеліальної системи. У деяких пацієнтів спостерігається фебрильний продром, який може включати нездужання, озноб, головний біль або лімфаденопатію.

Висип, пов'язаний з мавпячою віспою, можна сплутати з іншими захворюваннями, які зустрічаються в клінічній практиці (наприклад,

вторинний сифіліс, герпес, шанкроїд і вітряна віспа).

Основні клінічні ознаки для ідентифікації віспи мавп

Характеристика

Розвиток уражень проходить чотири стадії – макулярну, папульозну, везикулярну та пустульозну – до появи струпа та десквамації. Елементи висипу проходять послідовно через стадії енантеми, макули, папули, бульбашки, пустули та струпа. Період шкірного висипу зазвичай починається протягом 1-3 днів після появи лихоманки. Висип частіше концентрується на обличчі та кінцівках. Вражає обличчя, кисті та підшви. Уражаються також слизові оболонки ротової порожнини, статеві органи, в деяких випадках – кон'юнктива ока, може вражатись рогівка ока.

Енантема. Іноді ураження спочатку утворюються на язиці та в роті.

Макули через 1-2 дні – з'являються макулярні ураження.

Папули 1-2 дні. Ураження зазвичай, прогресують, від макулярних (пласких) до папульозних (піднятих).

Везикули 1-2 дні. Ураження зазвичай стають везикулярними (піднятими та заповненими прозорою рідиною).

Пустули 5-7 днів. Потім ураження зазвичай стають пустульозними (заповненими непрозорою рідиною) – різко піднятими, зазвичай круглими та твердими на дотик (глибоко розташовані). В ураженнях зазвичай розвивається западина в центрі (умбілікація). Гнійнички залишатимуться приблизно 5-7 днів, перш ніж почнуть утворюватися скоринки.

Струпи 7-14 днів. До кінця другого тижня пустули покриваються кіркою та струпом. Струпи залишаються приблизно тиждень, перш ніж почнуть відпадати.

Ураження тверді або гумові, добре обмежені, глибоко розташовані, часто спостерігаються пупкоподібні елементи (нагадують втягнення на верхній частині елементу висипки). Слід зазначити, що це типова хронологія висипу, але перебіг клінічної картини може відрізнитися.

Під час поточного глобального спалаху віспи мавп ураження часто виникають в області статевих органів і аноректальної

області, або в роті. Висип не завжди поширюється на багатьох ділянках тіла. Висип може обмежуватися лише кількома ураженнями або лише одним ураженням, не завжди з'являється на долонях і підшвах. Під час поточного спалаху часто повідомлялося про ректальні симптоми (наприклад, гнійний або кривавий стілець, ректальний біль або ректальна кровотеча).

Лихоманка та інші продромальні симптоми (наприклад, озноб, лімфаденопатія, нездужання, міалгії або головний біль) можуть виникати перед висипом, але можуть виникати й після нього, або не бути присутнім взагалі. Можуть виникнути респіраторні симптоми (наприклад, біль у горлі, закладеність носа або кашель).

Тяжкість перебігу захворювання може залежати від початкового стану здоров'я людини та шляху зараження.

Екзантема натуральної віспи та віспи мавп має ряд особливостей: висип з'являється через 3 дні після початку хвороби: спочатку на обличчі, потім – на верхніх кінцівках, тулубі, і, нарешті, на нижніх кінцівках. Такий порядок висипання порушується у рідкісних випадках. Усі прояви супроводжуються вираженою інтоксикацією. Цей період триває від 48 до 120 годин. Стадія висипання, за дуже рідкісним винятком, спостерігається постійно і допомагає з великою ймовірністю встановити діагноз захворювання. Одування настає до кінця 3-го тижня, летальний кінець – протягом 2 тижні після початку висипань [21, 22].

Важливими симптомами віспи мавп та віспи людини є біль у попереку, фронтальний, потиличний або генералізований головний біль (який може свідчити про розвиток у пацієнта тяжкого ускладнення хвороби – енцефаліту). Прямого нейротропізму у вірусу віспи мавп немає, проте, при тяжкому перебігу хвороби у хворих мають місце ознаки параінфекційного неврологічного синдрому.

В літературі останніх місяців є кілька повідомлень про неврологічні захворювання, викликані віспою мавп, насамперед, у вигляді енцефаліту [23]. Дані кортикальної МРТ показують дифузний набряк, подразнення менингеальних оболонок і аномалії сигналу в таламусі та частково, в корі головного мозку, а також дуже повільну електроенцефалограму (ЕЕГ). Цереброспінальна рідина (ЦСР) має

переважно поліморфноядерний плеоцитоз з нормальним рівнем глюкози та білка; однак, плеоцитоз може зменшуватися і переважно охоплювати лімфоцити протягом 5-6 днів [23].

Можливий діагноз енцефаліту зазвичай встановлюють на підставі початку гострого захворювання через 7-14 днів після вакцинації, що супроводжується лихоманкою, головним болем, блювотою, зміною психічного стану, подразненням мозкових оболонок, паралічем або запамороченням. Інші неврологічні ускладнення, пов'язані з вакциною, включають головний біль, судоми, параліч черепних нервів, синдром Гійєна-Барре, геміплегію та кому [23, 24].

Критерії виключення (диференційна діагностика).

Клінічний випадок може бути виключений, якщо клінічна підозра відповідає захворюванням, які плутають із віспою мавп – вторинна віспа, сифіліс, герпес і вітряна віспа. Є спорадичні повідомлення про пацієнтів, інфікованих мікст інфекцією – вірусом віспи мавп та іншими інфекційними агентами (наприклад, вітряною віспою, сифілісом), тому пацієнтів із характерним висипом слід розглядати для тестування, навіть якщо інші тести позитивні. Прояви віспи мавп у людини досить часто схожі із симптомами натуральної віспи [25]. Одна з відмінностей віспи мавп у людини від натуральної віспи полягає у розвитку лімфаденітів (ураження шийних, пахових і, меншою мірою, заушних та нижньощелепних лімфовузлів) на ранніх стадіях захворювання.

Загалом, характер клінічного перебігу віспи мавп у людини нагадує картину дискретної, напівзливної та зливної форм натуральної віспи. Крім цих форм, зустрічається також геморагічна форма, яка, зазвичай, закінчується летально.

Діагностика. Діагноз ставлять на підставі клініко-епідеміологічних даних та результатів лабораторних, серологічних та/або молекулярно-генетичних методів дослідження. Демонстрація присутності ДНК вірусу віспи мавп за допомогою тесту полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), секвенування або секвенування наступного покоління клінічного зразка або виділення вірусу віспи мавп у культурі з клінічного зразка [26-28]. Діагностика віспи мавп здійснюється з

використанням посіву, ПЛР, імуногістохімії або електронної мікроскопії, залежно від того, який із методів дослідження є доступним. *Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР).* Оптимальним зразком є ПЛР-дослідження із використанням вогнищ ураження шкіри (склепіння або рідина з везикул і пустул та/або сухі кірочки). ПЛР крові обмежена короткою тривалістю вірусемії, і її проведення не є рекомендованим. У США ПЛР-дослідження можна зробити у лабораторіях громадського здоров'я та комерційних лабораторіях. Дане тестування слід проводити у пацієнтів із клінічно схожими вогнищами ураження та епідеміологічним фактором ризику, а також у будь-якого пацієнта з характерним вогнищем ураження (глибоко розташована везикула або пустула з центральним заглибленням). [26-28]. *Методом серологічної діагностики* виявляються підвищення рівнів антитіл IgM проти ортопоксвірусу протягом періоду від 4 до 56 днів після появи висипу. Методом лабораторної діагностики енцефаліту, асоційованого з віспою мавп, є інтратекальне виявлення специфічних антитіл IgM до ортопоксвірусу у ЦСР пацієнта, що вказує на активну інфекцію центральної нервової системи (ЦНС), оскільки IgM зазвичай не проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Для підтвердження енцефаліту, асоційованого з віспою мавп, використовують метод МРТ. У деяких випадках використовується метод біопсії шкіри. Відсутність демієлінізації, цитотоксичні зміни, викликані дифузним і вогнищевим набряком, а також інтратекальні IgM вказують на те, що віспа мавп може являтися причиною гострого енцефаліту [29].

Лікування. Спеціальних методів лікування інфекцій, викликаних віспою мавп, немає. Оскільки віруси віспи мавп і натуральної віспи є генетично схожими, противірусні препарати та вакцини, розроблені для захисту від натуральної віспи, можуть використовуватись для профілактики та лікування інфекцій, викликаних вірусом віспи мавп. Більшість пацієнтів, інфікованих вірусом віспи мавп, мають легкий перебіг захворювання без призначення специфічної терапії. Слід зазначити, що прогноз щодо віспи мавп залежить від кількох факторів, таких, як

попередня вакцинація, преморбідний фон, супутні захворювання та ін.

Можливість етіотропного лікування у зв'язку з високою вірогідністю тяжких загрозливих ускладнень слід розглянути щодо пацієнтів, які можуть мати високий ризик тяжкого перебігу захворювання, як то: пацієнтів з геморагічною хворобою, коагулопатіями, конфлюентними ураженнями, сепсисом, енцефалітом, хворим на СНІД, з онкопатологією (лейкемія, лімфома, генералізована злоякісна пухлина), після трансплантації солідних органів, одержувачів терапії алкілувальними агентами, антиметаболітами, променевої терапії, інгібіторами фактора некрозу пухлини (ФНО), високих доз кортикостероїдів, після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин - <24 місяців після трансплантації або ≥24 місяців, з реакцією «трансплантат проти хазяїна» або рецидивом захворювання, з аутоімунними захворюваннями, з атопічним дерматитом в анамнезі або з наявністю, з іншими активними ексфолиативними захворюваннями шкіри (наприклад, екзема, опіки, імпетиго, інфекція, викликана вірусом вітряної віспи, інфекція, викликана вірусом простого герпесу, важкі акне, з важким пелюшковим дерматитом із великими ділянками оголеної шкіри, псоріазом або хворобою Дар'є (фолікулярний кератоз), вагітним, або жінкам, що годують; з одним або кількома ускладненнями (наприклад, вторинна бактеріальна шкірна інфекція; гастроентерит із сильною нудотою/блюванням, діареєю або зневодненням; бронхопневмонія). Також етіотропного лікування потребують пацієнти з аномальним перебігом інфекції віспи мавп, які включають випадкову імплантацію в очі, рот або інші анатомічні області, де інфекція може становити особливу небезпеку (наприклад, статеві органи або анус), а також діти віком до 8 років. На даний час не існує специфічних методів лікування віспи мавп, однак, досвід спостереження за натуральною віспою показує, що вакцина від коров'ячої віспи, а також противірусні препарати цидофовір, тековірімат і імуноглобулін коров'ячої віспи (IVG) можуть використовуватися й для лікування віспи мавп [29, 30].

Тековірімат був розроблений для лікування натуральної віспи та отримав ліцензію

Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) щодо віспи мавп у 2022 році. Наразі він ще не є широко доступним, будь-яке використання тековірімату слід контролювати під спостереженням лікуючого лікаря. Встановлено, що Tecovirimat має специфічну ефективність щодо кількох ортопоксвірусів, включаючи віруси вітряної віспи, коров'ячої віспи, ектромелії, кролячої віспи та віспи мавп [31]. Тековірімат – пероральний внутрішньоклітинний інгібітор вивільнення вірусу з потенційним терапевтичним ефектом при віспі мавп. Тековірімат (також відомий як ТРОХХ, ST-246). ТРОХХ – це противірусний препарат, схвалений Управлінням з контролю за продуктами й ліками США (FDA) для лікування віспи у дорослих і дітей. Немає даних про ефективність тековірімату в лікуванні інфекцій віспи мавп у людей, але дослідження з використанням різних видів тварин показали, що тековірімат ефективний у лікуванні захворювань, спричинених ортопоксвірусами. Клінічні випробування на людях показали, що препарат безпечний і має лише незначні побічні ефекти. CDC має протокол розширеного доступу (іноді його називають «співчувальним використанням»), який дозволяє використовувати тековірімат для лікування віспи мавп під час спалаху.

Цидофовір (відомий як Vistide). Цидофовір – це противірусний хіміопрепарат, схвалений FDA для лікування цитомегаловірусного (ЦМВ) ретиніту у пацієнтів із синдромом набутого імунодефіциту (СНІД). Цидофовір має противірусну дію проти різних вірусів шляхом інгібування вірусної ДНК-полімерази [32], це єдиний хіміопрепарат, який знаходиться на стадії розробки для пригнічення патогенних для людини ортопоксвірусів. Поки немає доказових даних про ефективність цидофовіру при лікуванні випадків віспи мавп у людей. Проте, він продемонстрував свою ефективність проти ортопоксвірусів у дослідженнях *in vitro* та на тваринах. Він ефективний при профілактиці та лікуванні лабораторних тварин при різних експериментальних поксвірусних інфекціях і є найбільш перспективним з'єднанням для більш широкого терапевтичного використання. Однак, цидофовір має нефротоксичну дію при внутрішньовенному введенні і вимагає

обмеження доз застосування та регулярного контролю функціонування нирок.

Бринцидофовір може мати покращений профіль безпеки, порівняно з цидофовіром. Бринцидофовір (також відомий, як CMX001 або Tembexa) – це противірусний препарат, схвалений FDA в червні 2021 року для лікування натуральної віспи у дорослих і дітей, включаючи новонароджених. Немає даних про ефективність бринцидофовіру в лікуванні випадків віспи мавп у людей. Проте, він продемонстрував свою ефективність проти ортопоксвірусів у дослідженнях *in vitro* та на тваринах [33].

Імуноглобулін осповакцини внутрішньовенний людський (VIGIV) має ліцензію FDA для лікування ускладнень, спричинених вакцинацією проти коров'ячої віспи, у тому числі, вакцинної екземи, прогресуючої коров'ячої віспи, тяжкої генералізованої коров'ячої віспи, інфекцій коров'ячої віспи в осіб із захворюваннями шкіри та аномальних інфекцій, спричинених вірусом коров'ячої віспи (за винятком випадків ізольованого кератиту). CDC має розширений протокол доступу, який дозволяє використовувати VIGIV для лікування ортопоксвірусів (включаючи віспу мавп) під час спалаху. Використання VIG не має доведеної користі при лікуванні віспи мавп, і невідомо, чи буде користь від лікування VIG людині з важкою інфекцією віспи мавп. Експерти CDC розглядають можливість його використання у важких випадках захворювання – у пацієнтів з важким імунodefіцитом функції Т-клітин, для яких протипоказана вакцинація проти віспи мавп [33, 34].

Підтримуюче лікування віспи мавп.

1. При респіраторному дистресі / бронхопневмонії – використовуються:

пероральні/внутрішньовенні антибіотики для профілактики, лікування небулайзером, неінвазивна вентиляція (наприклад, CPAP).

2. При сепсисі: пероральні/внутрішньовенні антибіотики, додатковий кисень, кортикостероїди, інсулін.

3. При виникненні виразок шлунково-кишкового тракту/рота та горла: пероральні/внутрішньовенні протиблювотні та

протидіарейні препарати, пероральна регідратація.

4. При лихоманці: жарознижуючі препарати, зовнішнє охолодження

5. Суперінфекція шкіри: пероральні/внутрішньовенні антибіотики, розріз і дренаж, розширене лікування рани (наприклад, терапія ран негативним тиском).

6. Запалення/лімфаденопатія: пероральні/внутрішньовенні протизапальні/знеболювальні препарати.

7. Інфекція рогівки: очні (місцеві) антибіотики/противірусні препарати та кортикостероїди.

8. Рубці на шкірі/целюліт/ураження шкіри: накладання вологих оклюзійних пов'язок для сприяння повторній епітелізації

Профілактика. Вакцинація населення проти натуральної віспи була припинена в глобальному масштабі в 1980 р., і не відновлювалася в країнах Африки, ендемічних по віспі мавп. В Україні противірусна імунізація дорослого населення проти віспи мавп на даний час відсутня. Слід зазначити, що використання нині живих протиоспенних вакцин викликає ускладнення в 25 % щепленого населення [36, 37]. У зв'язку з цим, було розроблено вакцину третього покоління – Imvamune (Bavarian Nordic, Німеччина), яка не дає серйозних поствакцинальних ускладнень. III фазу клінічних випробувань проходить ліцензована вакцина ACAM2000 [36, 37].

На теперішній час існують вакцини проти віспи ACAM2000 другого покоління та JYNNEOS™ третього покоління. Згідно з даними Центру з контролю та профілактики захворювань США (CDC), якщо їх правильно ввести перед зараженням, обидві вакцини здатні створити імунітет проти віспи мавп. Постконтактна вакцинація (протягом 4-14 днів) може допомогти запобігти зараженню віспою мавп або зменшити її тяжкість. ACAM2000 – односторова вакцина проти вірусу коров'ячої віспи, ліцензована FDA у 2007 році для профілактики віспи. Повний імунітет досягається через 4 тижні після вакцинації. Розширений доступ до дослідницького протоколу FDA дозволяє використовувати ACAM2000 для імунізації проти віспи мавп під час спалаху.

Було визначено, що імуногенність і захисна ефективність ACAM2000 еквівалентна вакцині

проти віспи Dryvax® першого покоління. Когорти макак Cynomolgus, вакцинованих АСАМ2000 або Dryvax, які згодом отримали смертельну внутрішньовенну дозу вірусу віспи мавп, не виявили ознак реплікації вірусу або клінічних ознак інфекції віспи мавп. У подвійному сліпому клінічному дослідженні на людях АСАМ2000 і Dryvax були однакові за своєю здатністю викликати серйозні шкірні реакції (вогнище локалізованої інфекції або «приймати») та індукувати нейтралізуючі антитіла та клітинний імунітет проти вірусу коров'ячої віспи. Оскільки компонент вірусу коров'ячої віспи АСАМ2000 може реплікуватися, можливо ненавмисне поширення вірусу з місця вакцинації на інші ділянки тіла або іншим особам, що потребує запобіжних заходів. АСАМ2000 також може викликати серйозні побічні ефекти – перш за все, міокардит і перикардит [11, 36-38]. Він протипоказаний людям із захворюваннями серця або трьома чи більше основними факторами серцевого ризику; жінки, які вагітні або годують груддю; немовлята молодше 1 року; люди з важкою алергією на компоненти вакцини; пацієнти з ослабленим імунітетом; і люди з атопічним дерматитом або іншими ексfolіативними захворюваннями шкіри.

Вірус осповакцини є найбільш вивченим видом прототипу ортопоксвірусу і він використовується як живий ослаблений вірус у вакцині проти віспи. Незважаючи на її успіх, було зареєстровано кілька ускладнень, залежних від штамів вакцини, таких, як вакцинна екзема та неврологічні ускладнення. Ризик енцефаліту після вакцинації проти віспи добре відомий. Численні повідомлення про енцефаліт після вакцинації проти віспи показують, що захворюваність відрізняється не тільки в окремих територіях, але й на одній території в різні роки. Відомо про серйозні неврологічні побічні ефекти у пацієнтів, такі, як поствакцинальний енцефаліт і синдром Гійєна-Барре [36].

Міри профілактики для скорочення ризику передачі від людини до людини: Для цілей стримування спалаху необхідні негайне виявлення нових випадків та заходи щодо епіднагляду. Великий ризик зараження мають медичні працівники, а також члени родини інфікованих. Медичним працівникам, які забезпечують догляд за пацієнтами, у яких є

підозра, або підтверджена віспа мавп, або працюючим із взятими у них зразками, слід вживати стандартних запобіжних заходів для контролю інфекції. Для догляду за пацієнтами доцільно вибирати працівників, які раніше пройшли вакцинацію від натуральної віспи. Робота із зразками, взятими у тварин або людей, у яких підозрюється віспа мавп, повинна здійснюватися в обладнаній лабораторії спеціально навченими працівниками. Відповідно до рекомендацій ВООЗ, взяті у пацієнтів зразки мають бути відповідним чином промарковані, підготовлені до транспортування з використанням потрібного пакування.

Запобігання подальшого розповсюдження віспи мавп внаслідок торгівлі тваринами. Ряд країн запровадили обмеження на ввезення гризунів та людоподібних приматів. Потенційно інфікованих тварин, що містяться в неволі, необхідно ізолювати від інших тварин і негайно помістити під карантин. Тварини, які могли мати контакти з інфікованою твариною, повинні бути поміщені під карантин і перебувати під спостереженням щодо появи симптомів віспи мавп протягом 30 днів.

Обговорення та висновки:

1. Вірус віспи мавп, який раніше був ендемічним для окремих регіонів Африки, тепер викликає глобальне занепокоєння, випадки захворювання все частіше реєструються в регіонах західної півкулі.

2. У зв'язку з тим, що передача від людини до людини найчастіше відбувається повітряно-крапельним шляхом або через прямий контакт із виділеннями слизових оболонок інфікованих осіб, доцільним є соціальне дистанціювання та відстеження контактів.

3. В останні 6 місяців випадки віспи мавп частіше підтверджуються серед людей середнього віку, що можна пояснити втратою перехресного імунітету від вакцини проти натуральної віспи, який спостерігається у літніх людей.

4. Вірус віспи мавп розмножується в цитоплазмі та дозріває, створюючи первинну віремію, у якій вірус поширюється на місцеві лімфатичні вузли. Проявами тяжкого перебігу віспи мавп є такі ускладнення, як бронхопневмонія, зневоднення, респіраторний дистрес-синдром, енцефаліт, хоріоретинальні

рубці на сітківці ока тощо. Важливо мати можливість забезпечити своєчасне відповідне підтримуюче лікування, щоб гарантувати, що ризик ускладнень можна мінімізувати, наскільки це можливо.

5. Оскільки випадки віспи мавп підтверджуються у всьому світі, медичні організації різних країн зосереджені на тому, щоб зрозуміти, як ці випадки спорадично трапляються в Європі та західній півкулі.

6. Важливим і перспективним є дослідження етіотропних методів лікування віспи мавп.

Список літератури

1. Список товарів подвійного використання, що можуть бути використані у створенні бактеріологічної (біологічної) та токсинної зброї, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 28.01.2004 р. № 86 (у редакції постанови Кабінету Міністрів України від 05.04.2012). <https://zakon.rada.gov.ua/go/86-2004-%D0%BF>.
2. Reed KD, Melski JW, Graham MB. [et al.]. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N Engl J Med.* 2004 Jan 22;350(4):342-50. doi: 10.1056/NEJMoa032299. PMID: 14736926.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: multistate outbreak of monkeypox--Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2003 Jul 11;52(27):642-6. PMID: 12855947.
4. Minhaj FS, Ogale YP, Whitehill F, et al. Monkeypox Outbreak — Nine States, May 2022. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep* 2022;71:764–769. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7123e1>.
5. Okoh, M., & Nwachukwu, K. C. (2022). A Virulent Disease Called Monkeypox: A Case Report of Countries in Africa Where The Disease is Endemic. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12, 237–244. <https://doi.org/10.35652/IGJPS.2022.12030>.
6. <https://www.ukr.net/news/details/health/93422335>. World Health Organization (17 June 2022). Disease Outbreak News; Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries: Update. Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON393>.
7. Fauquet CM. Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses. *Encyclopedia of Virology.* 2008:9–23. doi: 10.1016/B978-012374410-4.00509-4. Epub 2008 Jul 30. PMID: PMC7150148.
8. Hagan LM, Beeson A, Hughes S, et al. Monkeypox Case Investigation — Cook County Jail, Chicago, Illinois, July–August 2022. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep* 2022;71:1271–1277. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7140e2>.
9. Durski KN, McCollum AM, Nakazawa Y, et al. Emergence of Monkeypox — West and Central Africa, 1970–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:306–310. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6710a5>.
10. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Ogoina D, [et al.]. Mohammed A, Saleh M, McCollum A, Wilkins K, Faye O, Sall A, Happi C, Mba N, Ojo O, Ihekweazu C. Reemergence of Human Monkeypox in Nigeria, 2017. *Emerg Infect Dis.* 2018 Jun;24(6):1149-1151. doi: 10.3201/eid2406.180017. Epub 2018 Jun 17. PMID: 29619921; PMCID: PMC6004876.
11. Rao AK, Petersen BW, Whitehill F, et al. Use of JYNNEOS (Smallpox and Monkeypox Vaccine, Live, Nonreplicating) for Preexposure Vaccination of Persons at Risk for Occupational Exposure to Orthopoxviruses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:734–742. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7122e1>.
12. Rao AK, Schulte J, Chen T, et al. Monkeypox in a Traveler Returning from Nigeria — Dallas, Texas, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:509–516. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7114a1externalicon>.
13. Eteng WE, Mandra A, Doty J, Yinka-Ogunleye A, [et al.]. Notes from the Field: Responding to an Outbreak of Monkeypox Using the One Health Approach - Nigeria, 2017-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Sep 21;67(37):1040-1041. doi: 10.15585/mmwr.mm6737a5. PMID: 30235181; PMCID: PMC6147416.
14. Doshi RH, Guagliardo SAJ, Dzabatou-Babeaux A. [et al.]. Strengthening of Surveillance during Monkeypox Outbreak, Republic of the Congo, 2017. *Emerg Infect Dis.* 2018 Jun;24(6):1158-1160. doi: 10.3201/eid2406.180248. PMID: 29774865; PMCID: PMC6004878.
15. Titanji BK, Tegomoh B, Nematollahi S, Konomos M, Kulkarni PA. Monkeypox: A Contemporary Review for Healthcare Professionals. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Jun 23;9(7):ofac310. doi: 10.1093/ofid/ofac310. PMID: 35891689; PMCID: PMC9307103.
16. Langohr IM, Stevenson GW, Thacker HL, Regnery RL. Extensive lesions of monkeypox in a prairie dog (*Cynomys* sp). *Vet Pathol.* 2004 Nov;41(6):702-7. doi: 10.1354/vp.41-6-702. PMID: 15557083.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multistate outbreak of monkeypox--Illinois, Indiana, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003 Jun 13;52(23):537-40. PMID: 12803191.
18. Reynolds MG, Davidson WB, Curns AT. [et al.]. Spectrum of infection and risk factors for human monkeypox, United States, 2003. *Emerg. Infect. Dis.* 2007 Sep;13(9):1332-9. doi: 10.3201/eid1309.070175. PMID: 18252104; PMCID: PMC2857287.
19. Kaler J, Hussain A, Flores G, et al. (July 03, 2022). Monkeypox: A Comprehensive Review of Transmission, Pathogenesis, and Manifestation. *Cureus* 14(7): e26531. doi:10.7759/cureus.26531.
20. Stanford MM, McFadden G, Karupiah G, Chaudhri G. Immunopathogenesis of poxvirus infections: forecasting the impending storm. *Immunol Cell Biol.* 2007 Feb-Mar;85(2):93-102. doi: 10.1038/sj.icb.7100033. Epub 2007 Jan 16. PMID: 17228320.

21. Hudson PN, Self J, Weiss S, Braden Z, Xiao Y, Girgis NM, Emerson G, Hughes C, Sammons SA, Isaacs SN, Damon IK, Olson VA. Elucidating the role of the complement control protein in monkeypox pathogenicity. *PLoS One*. 2012;7(4):e35086. doi: 10.1371/journal.pone.0035086. Epub 2012 Apr 9. PMID: 22496894; PMCID: PMC3322148.
 22. McCollum AM, Damon IK. Human monkeypox. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan;58(2):260-7. doi: 10.1093/cid/cit703. Epub 2013 Oct 24. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2014 Jun;58(12):1792. PMID: 24158414.
 23. Shafaati M, Zandi M. Monkeypox virus neurological manifestations in comparison to other orthopoxviruses. *Travel Med Infect Dis*. 2022 Sep-Oct;49:102414. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102414. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35926767.
 24. McEntire CRS, Song KW, McInnis RP, Rhee JY, Young M, Williams E, Wibecan LL, Nolan N, Nagy AM, Gluckstein J, Mukerji SS, Mateen FJ. Neurologic Manifestations of the World Health Organization's List of Pandemic and Epidemic Diseases. *Front Neurol*. 2021 Feb 22;12:634827. doi: 10.3389/fneur.2021.634827. PMID: 33692745; PMCID: PMC7937722.
 25. Huhn GD, Bauer AM, Yorita K. [et al.]. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clin Infect Dis*. 2005 Dec 15;41(12):1742-51. doi: 10.1086/498115. Epub 2005 Nov 11. PMID: 16288398.
 26. Moss B. Poxvirus cell entry: how many proteins does it take? *Viruses*. 2012 May;4(5):688-707. doi: 10.3390/v4050688. Epub 2012 Apr 27. PMID: 22754644; PMCID: PMC3386626.
 27. Moss B. Poxvirus DNA replication. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013 Sep 1;5(9):a010199. doi: 10.1101/cshperspect.a010199. PMID: 23838441; PMCID: PMC3753712.
 28. Olivia Carulei, Nicola Douglass, Anna-Lise Williamson. Comparative analysis of avian poxvirus genomes, including a novel poxvirus from lesser flamingos (*Phoenicopterus minor*), highlights the lack of conservation of the central region. *BMC Genomics*, 2017, № 1. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4315-0>.
 29. Tyler KL. Emerging viral infections of the central nervous system: part 2. *Arch Neurol*. 2009 Sep;66(9):1065-74. doi: 10.1001/archneurol.2009.189. PMID: 19752295; PMCID: PMC2876734.
 30. Farahat, R.A., Abdelaal, A., Shah, J. et al. Monkeypox outbreaks during COVID-19 pandemic: are we looking at an independent phenomenon or an overlapping pandemic?. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob*. 21, 26 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12941-022-00518-2>.
 31. Lane H, Clifford, Fauci Anthony S.. (2022) Monkeypox — Past as Prologue. *N Engl J Med* 387:8, 2022; 749-750. 387:579-581
DOI: 10.1056/NEJMp2210125.
 32. De Clercq E. Cidofovir in the treatment of poxvirus infections. *Antiviral Res*. 2002 Jul;55(1):1-13. doi: 10.1016/s0166-3542(02)00008-6. PMID: 12076747.
 33. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, et al. Monkeypox virus infection in humans across 16 countries — April–June 2022. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2207323.
 34. Chan-Tack KM, Harrington PR, Choi SY, Myers L, O'Rear J, Seo S, McMillan D, Ghantous H, Birnkrant D, Sherwat AI. Assessing a drug for an eradicated human disease: US Food and Drug Administration review of tecovirimat for the treatment of smallpox. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jun;19(6):e221-e224. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30788-6. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30853252.
 36. Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR, et al. (2022) The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 16(2): e0010141. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010141>.
 37. Karem KL, Reynolds M, Hughes C, Braden Z, Nigam P, Crotty S, Glidewell J, Ahmed R, Amara R, Damon IK. Monkeypox-induced immunity and failure of childhood smallpox vaccination to provide complete protection. *Clin Vaccine Immunol*. 2007 Oct;14(10):1318-27. doi: 10.1128/CVI.00148-07. Epub. 2007 Aug. 22. PMID: 17715329; PMCID: PMC2168110.
 38. CDC. Monkeypox prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/prevention.html#:~:text=Avoid%20contact%20with%20animals%20that,be%20at%20risk%20for%20infection>. Accessed May 21, 2022.
- References**
1. Spisok tovariv podviinogo vikoristannya, shcho mozhuť buti vikoristani u stvorenni bakteriologichnoï (biologichnoï) ta toksinnoï zbroï, zatverdzenii postanovoyu Kabinetu Ministriv Ukraïni vid 28.01.2004 r. № 86 (u redaktsii postanovi Kabinetu Ministriv Ukraïni vid 05.04.2012). <https://zakon.rada.gov.ua/go/86-2004-%D0%BF>. [in Ukrainian].
 2. Reed KD, Melski JW, Graham MB [et al.] : The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N Engl. J. Med*. 2004, 350:342-50. doi: 10.1056/NEJMoa032299. PMID: 14736926.
 3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: multistate outbreak of monkeypox--Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2003 Jul 11;52(27):642-6. PMID: 12855947.
 4. Minhaj FS, Ogale YP, Whitehill F, et al. Monkeypox Outbreak — Nine States, May 2022. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep* 2022;71:764–769. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7123e1>.
 5. Okoh, M., & Nwachukwu, K. C. (2022). A Virulent Disease Called Monkeypox: A Case Report of Countries in Africa Where The Disease is Endemic. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12, 237–244. <https://doi.org/10.35652/IGJPS.2022.12030>.
 6. <https://www.ukr.net/news/details/health/93422335>.
 7. World Health Organization (17 June 2022). Disease Outbreak News; Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries: Update. Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON393>.
 8. Fauquet CM. Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses. *Encyclopedia of Virology*. 2008:9–23. doi: 10.1016/B978-012374410-4.00509-4. Epub 2008 Jul 30. PMCID: PMC7150148.
 9. Hagan LM, Beeson A, Hughes S, et al. Monkeypox Case Investigation — Cook County Jail, Chicago, Illinois,

- July–August 2022. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep* 2022;71:1271–1277. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7140e2>.
10. Durski KN, McCollum AM, Nakazawa Y, et al. Emergence of Monkeypox — West and Central Africa, 1970–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:306–310. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6710a5>.
 11. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Ogoina D, [et al.]. Reemergence of Human Monkeypox in Nigeria, 2017. *Emerg Infect Dis.* 2018 Jun;24(6):1149-1151. doi: 10.3201/eid2406.180017. Epub 2018 Jun 17. PMID: 29619921; PMCID: PMC6004876.
 12. Rao AK, Petersen BW, Whitehill F, et al. Use of JYNNEOS (Smallpox and Monkeypox Vaccine, Live, Nonreplicating) for Preexposure Vaccination of Persons at Risk for Occupational Exposure to Orthopoxviruses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:734–742. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7122e1>.
 13. Rao AK, Schulte J, Chen T, et al. Monkeypox in a Traveler Returning from Nigeria — Dallas, Texas, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:509–516. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7114a1externalicon>.
 14. Eteng WE, Mandra A, Doty J, Yinka-Ogunleye A, [et al.]. Notes from the Field: Responding to an Outbreak of Monkeypox Using the One Health Approach - Nigeria, 2017-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Sep 21;67(37):1040-1041. doi: 10.15585/mmwr.mm6737a5. PMID: 30235181; PMCID: PMC6147416.
 15. Doshi RH, Guagliardo SAJ, Dzabatou-Babeaux A. [et al.]. Strengthening of Surveillance during Monkeypox Outbreak, Republic of the Congo, 2017. *Emerg Infect Dis.* 2018 Jun;24(6):1158-1160. doi: 10.3201/eid2406.180248. PMID: 29774865; PMCID: PMC6004878.
 16. Titanji BK, Tegomoh B, Nematollahi S, Konomos M, Kulkarni PA. Monkeypox: A Contemporary Review for Healthcare Professionals. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Jun 23;9(7):ofac310. doi: 10.1093/ofid/ofac310. PMID: 35891689; PMCID: PMC9307103.
 17. Langohr IM, Stevenson GW, Thacker HL, Regnery RL. Extensive lesions of monkeypox in a prairie dog (*Cynomys* sp). *Vet Pathol.* 2004 Nov;41(6):702-7. doi: 10.1354/vp.41-6-702. PMID: 15557083.
 18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multistate outbreak of monkeypox--Illinois, Indiana, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003 Jun 13;52(23):537-40. PMID: 12803191.
 19. Reynolds MG, Davidson WB, Curns AT. [et al.]. Spectrum of infection and risk factors for human monkeypox, United States, 2003. *Emerg. Infect. Dis.* 2007 Sep;13(9):1332-9. doi: 10.3201/eid1309.070175. PMID: 18252104; PMCID: PMC2857287.
 20. Kaler J, Hussain A, Flores G, et al. (July 03, 2022). Monkeypox: A Comprehensive Review of Transmission, Pathogenesis, and Manifestation. *Cureus* 14(7): e26531. doi:10.7759/cureus.26531.
 21. Stanford MM, McFadden G, Karupiah G, Chaudhri G. Immunopathogenesis of poxvirus infections: forecasting the impending storm. *Immunol Cell Biol.* 2007 Feb-Mar;85(2):93-102. doi: 10.1038/sj.icb.7100033. Epub 2007 Jan 16. PMID: 17228320.
 22. Hudson PN, Self J, Weiss S, Braden Z, Xiao Y, Girgis NM, Emerson G, Hughes C, Sammons SA, Isaacs SN, Damon IK, Olson VA. Elucidating the role of the complement control protein in monkeypox pathogenicity. *PLoS One.* 2012;7(4):e35086. doi: 10.1371/journal.pone.0035086. Epub 2012 Apr 9. PMID: 22496894; PMCID: PMC3322148.
 23. McCollum AM, Damon IK. Human monkeypox. *Clin Infect Dis.* 2014 Jan;58(2):260-7. doi: 10.1093/cid/cit703. Epub 2013 Oct 24. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2014 Jun;58(12):1792. PMID: 24158414.
 24. Shafaati M, Zandi M. Monkeypox virus neurological manifestations in comparison to other orthopoxviruses. *Travel Med Infect Dis.* 2022 Sep-Oct;49:102414. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102414. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35926767.
 25. McEntire CRS, Song KW, McInnis RP. [et al.]. Neurologic Manifestations of the World Health Organization's List of Pandemic and Epidemic Diseases. *Front Neurol.* 2021 Feb 22;12:634827. doi: 10.3389/fneur.2021.634827. PMID: 33692745; PMCID: PMC7937722.
 26. Huhn GD, Bauer AM, Yorita K. [et al.]. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clin Infect Dis.* 2005 Dec 15;41(12):1742-51. doi: 10.1086/498115. Epub 2005 Nov 11. PMID: 16288398.
 27. Moss B. Poxvirus cell entry: how many proteins does it take? *Viruses.* 2012 May;4(5):688-707. doi: 10.3390/v4050688. Epub 2012 Apr 27. PMID: 22754644; PMCID: PMC3386626.
 28. Moss B. Poxvirus DNA replication. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013 Sep 1;5(9):a010199. doi: 10.1101/cshperspect.a010199. PMID: 23838441; PMCID: PMC3753712.
 29. Olivia Carulei, Nicola Douglass, Anna-Lise Williamson. Comparative analysis of avian poxvirus genomes, including a novel poxvirus from lesser flamingos (*Phoenicopus minor*), highlights the lack of conservation of the central region. *BMC Genomics*, 2017, № 1. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4315-0>.
 30. Tyler KL. Emerging viral infections of the central nervous system: part 2. *Arch Neurol.* 2009 Sep;66(9):1065-74. doi: 10.1001/archneurol.2009.189. PMID: 19752295; PMCID: PMC2876734.
 31. Farahat, R.A., Abdelaal, A., Shah, J. et al. Monkeypox outbreaks during COVID-19 pandemic: are we looking at an independent phenomenon or an overlapping pandemic?. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 21, 26 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12941-022-00518-2>.
 32. Lane H. Clifford, Fauci Anthony S.. (2022). Monkeypox — Past as Prologue. *N Engl J Med* 387:8, 2022; 749-750. 387:579-581 DOI: 10.1056/NEJMp2210125.
 33. De Clercq E. Cidofovir in the treatment of poxvirus infections. *Antiviral Res.* 2002 Jul;55(1):1-13. doi: 10.1016/s0166-3542(02)00008-6. PMID: 12076747.
 34. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, et al. Monkeypox virus infection in humans across 16 countries —

April–June 2022. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2207323.

35. Chan-Tack KM, Harrington PR, Choi SY, Myers L. [et al.]. Assessing a drug for an eradicated human disease: US Food and Drug Administration review of tecovirimat for the treatment of smallpox. *Lancet Infect Dis.* 2019 Jun;19(6):e221-e224. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30788-6. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30853252.

36. Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F., et al. (2022) The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 16(2): e0010141. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010141>.

37. Karem KL, Reynolds M, Hughes C, Braden Z, [et al.]. Monkeypox-induced immunity and failure of childhood smallpox vaccination to provide complete protection. *Clin Vaccine Immunol.* 2007 Oct;14(10):1318-27. doi: 10.1128/0148-07. Epub. 2007 Aug. 22. PMID: 17715329; PMCID: PMC2168110.

38. CDC. Monkeypox prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/prevention.html#:~:text=Avoid%20contact%20with%20animals%20that,be%20at%20risk%20for%20infection>. Accessed May 21, 2022.

FEATURES OF THE PATHOGENESIS, EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS, APPROACHES TO THE TREATMENT AND PREVENTION OF SMALL POX, THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM IN UKRAINE AND THE WORLD

Oksana Bobrova, Nataliia Mikhanovska, Krystyna Kryvonos

Mail for correspondence: oxana.v.bobrova@karazin.ua

Introduction. *Monkey pox is an anthroozoonous disease caused by orthopoxvirus, characterized by fever, general intoxication and skin rash, in some cases it can lead to fatal consequences; an infectious disease covered by international health regulations (IHR). The causative agent of the disease is classified as a biological agent - agent of a biological weapon. Most of the monkeypox cases associated with the 2022 outbreak are in the Western Hemisphere.*

Purpose: *study of data on etiological, pathogenetic, epidemiological aspects, modern approaches to the diagnosis, treatment and prevention of monkeypox, the state of the problem in Ukraine and the world.*

Materials and methods: *to perform the task, a review of publications was conducted in electronic databases of medical publications PubMed Medline of the US National Library of Medicine (NLM), Cochrane Database of Systematic Reviews, CDC (Centers for Disease Control and Prevention) website of the federal agency of the Ministry of Health USA.*

Results: *The second generation ACAM2000 and third generation JYNNEOSTM monkeypox vaccines are currently available. Both vaccines are able to create immunity against monkeypox. Post-exposure vaccination can help prevent or reduce the severity of monkeypox. ACAM2000 is a single-dose vaccinia vaccine licensed by the FDA for the prevention of smallpox. Full immunity is achieved 4 weeks after vaccination. FDA expanded access to investigational protocol allows use of ACAM2000 for monkeypox immunization during an outbreak. The immunogenicity and protective efficacy of ACAM2000 is equivalent to that of the first generation Dryvax® smallpox vaccine. Smallpox vaccine virus is used as a live attenuated virus in the smallpox vaccine. Cases of encephalitis and Guillain-Barré syndrome following smallpox vaccination show that the incidence varies not only from place to place, but also from year to year in the same place. For the purposes of containment of the outbreak, prevention to reduce the risk of transmission from person to person, immediate detection of new cases and surveillance measures are necessary. Health care workers who provide care to patients with suspected or confirmed monkeypox who work with their specimens should use standard precautions to control infection. Specimens taken from animals or humans suspected of having monkeypox should be handled in equipped laboratories by trained personnel. According to WHO recommendations, samples taken from patients should be appropriately labeled, prepared for transportation using triple packaging. To prevent the further spread of monkeypox through the animal trade, captive animals potentially infected with smallpox must be isolated from other animals and quarantined for 30 days.*

Conclusions: *1. The monkeypox virus, which used to be endemic to certain regions of Africa, is now a global concern, with cases increasingly being reported in regions of the Western Hemisphere.*

2. In connection with the fact that transmission from person to person most often occurs through airborne droplets or through direct contact with the mucous secretions of an infected person, social distancing and contact tracing are advisable.

3. In the last 6 months, cases of monkeypox have been confirmed among middle-aged people, which can be explained by the loss of cross-immunity from the smallpox vaccine.

4. The monkeypox virus multiplies in the cytoplasm and matures, creating primary viremia. Manifestations of a severe course of monkeypox are bronchopneumonia, respiratory distress syndrome, encephalitis, chorioretinal

scars on the retina, etc. To minimize the risk of complications, it is advisable to provide timely treatment.

5. Medical organizations around the world are focused on understanding how cases of monkeypox are increasingly occurring in countries in the Western Hemisphere.

6. The study of etiologic methods of treating monkey pox is promising.

Key words: monkey pox, orthopoxvirus, features of pathogenesis, population antiviral immunity

For citation: Bobrova OV, Mikhanovska NG, Krivonos KA. FEATURES OF THE PATHOGENESIS, EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS, APPROACHES TO THE TREATMENT AND PREVENTION OF SMALL POX, THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM IN UKRAINE AND THE WORLD. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022; 9: 56–69. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-07

Information about author

Bobrova Oksana, MD, PhD, Assistant professor of department of hygiene and social medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine 61022; infectious disease doctor, Kharkov Regional Hospital of Infectious Diseases
e-mail: oxana.v.bobrova@karazin.ua;
parryprof1@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>
<https://orcid.org/0000-0002-5953-1071>

Mikhanovska Nataliia, MD, PhD, Professor of department of hygiene and social medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University; School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine 61022; Leading Researcher of Department of Psychiatry State Institution "Institute of Children and Adolescent Health Care Academy of Medical Sciences of Ukraine"
e-mail: nata_gm@3g.ua
<https://orcid.org/0000-0001-7154-1179>

Kryvonos Krystyna MD, PhD, Assistant professor of department of hygiene and social medicine; V. N. Karazin Kharkiv National University; School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine 61022; Director of Municipal Enterprise "Sanepidservice"
e-mail: lkpses@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0302-0835>

Отримано: 07.05.2022 року
Прийнято до друку: 21.08.2022 року
Received: 07.05.2022
Accepted: 21.08.2022

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ОЖИРІННЯ ТА ОСНОВНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ ЙОГО РОЗВИТКУ (огляд літератури)

Василенко О. О.^{A, B, C, D}, Тихонова Т. М.^{A, C, E, F}

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

Пошта для листування: olga.vasilenko@karazin.ua

Резюме. Вступ. Серед медико-соціальних проблем ожиріння займає одне з провідних місць. Зазначене пов'язано з встановленим патогенетичним зв'язком ожиріння з цукровим діабетом 2 типу, артеріальною гіпертензією, судинними катастрофами, деменцією, остеоартритом, обструктивним апное сну та деякими формами раку. Ожиріння також асоціюється з соціальними проблемами та зниженням працездатності. Незважаючи на проведення численних досліджень з вивчення ожиріння, залишається коло невирішених питань та дискусійних точок зору.

Мета – на підставі вивчення літературних джерел переважно за період 10 років проаналізувати існуючі на сьогодні дані щодо гетерогенності ожиріння та основних патогенетичних чинників його розвитку.

Матеріали та методи – проведено електронний пошук у базах даних MEDLINE/PubMed, Google Scholar та Web of Science за ключовими словами «ожиріння», «гетерогенність ожиріння», «етіопатогенез ожиріння» та аналіз літературних джерел, які були опубліковані переважно за останні 10 років.

Результати. До теперішнього часу не існує єдиної загальноприйнятої класифікації ожиріння, а ті, що використовуються зараз у клінічній практиці та при проведенні наукових досліджень, ґрунтуються на тому чи іншому критерії. До таких критеріїв відносять етіопатогенетичні чинники, тип відкладення жирової тканини, ступінь підвищення маси тіла та ін. Застосування біоімпедансометрії стало підставою для ствердження щодо гетерогенності ожиріння з виділенням його окремих форм, а саме: метаболічно здорового ожиріння; метаболічного ожиріння з нормальною масою тіла, саркопенічного та метаболічно нездорового ожиріння. Незважаючи на відсутність чітких діагностичних критеріїв кожної з цих форм, встановлені їх відмінності за клінічним перебігом, патогенетичними чинниками розвитку та ступенем кардіоваскулярного ризику. З урахуванням зазначеної гетерогенності виділення провідного етіологічного чинника ожиріння залишається досить дискусійним і складним питанням. До винятків, вочевидь, слід віднести випадки вторинної форми цієї патології, коли ожиріння є одним із симптомів і патогенетично пов'язано з основним захворюванням. Взагалі вважається, що незважаючи на спадкову обумовленість, ожиріння є результатом взаємодії між генетичними чинниками, гормонально-метаболічними, поведінковими факторами та факторами навколишнього середовища.

Висновки. Ожиріння є хронічним мультифакторіальним гетерогенним захворюванням, окремі клінічні форми якого відрізняються за перебігом та рівнем метаболічних порушень. Етіопатогенетичні чинники розвитку та прогресування ожиріння є багатфакторними і включають генетичну схильність, фактори зовнішнього та внутрішнього середовища, харчову поведінку та гормонально-метаболічні зсуви. Відповідно до отриманих на сьогодні даних щодо гетерогенності ожиріння та патогенетичних механізмів його розвитку потрібна нова загальноприйнята характеристика та класифікація цієї патології.

Ключові слова: ожиріння, гетерогенність ожиріння, етіопатогенез ожиріння

Для цитування: Василенко ОО, Тихонова ТМ. ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ОЖИРІННЯ ТА ОСНОВНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ ЙОГО РОЗВИТКУ (огляд літератури). Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;9:70–83. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-08.

Інформація про авторів

Актуальність теми

Серед медико-соціальних проблем ожиріння (Ож) займає одне з провідних місць. Розвиваючись на будь-якому віковому етапі життя людини, нерідко ще в дитинстві, Ож впливає не тільки на стан здоров'я з виникненням високого ризику розвитку численних захворювань, а й на соціальну адаптацію особистості. На сьогодні переконливо доведений патогенетичний зв'язок Ож з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, жировою хворобою печінки, артеріальною гіпертензією (АГ), судинними катастрофами (інфарктом міокарда, інсультом), деменцією, остеоартритом, обструктивним апное сну та деякими формами раку. Водночас, сприяючи зменшенню якості та тривалості життя, Ож також асоціюється з безробіттям, соціальними проблемами та зниженням соціально-економічної продуктивності, тим самим все більше створюючи економічний тягар [1]. Зазначене стало підставою для визначення експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) Ож як «ненормального або надмірного накопичення жиру, яке може негативно вплинути на здоров'я» [2].

Незважаючи на проведення численних досліджень з вивчення Ож, на сьогодні залишається коло невирішених питань та дискусійних точок зору. Насамперед, до теперішнього часу не існує єдиної загальноприйнятої класифікації Ож, потребують також уточнення та подальшого вивчення своєрідність патогенетичних чинників розвитку, особливості клінічного перебігу та профілактично-лікувальні заходи щодо окремих форм цієї патології, які були виділені в останні роки.

Мета - на підставі вивчення літературних джерел переважно за період 10 років проаналізувати існуючі на сьогодні дані щодо гетерогенності Ож та основних патогенетичних чинників його розвитку

Методи та матеріали

Було проведено електронний пошук у базах даних MEDLINE/PubMed, Google Scholar та Web of Science за ключовими словами «ожиріння», «гетерогенність ожиріння», «етіопатогенез ожиріння». Автори ретельно ознайомилися з наданими матеріалами у статтях, які були знайдені за вказаним алгоритмом та опубліковані переважно за останні 10 років. Всі статті були сумлінно проаналізовані, та для подальшого вивчення були відібрані лише ті, в яких повідомлялися дискусійні точки зору або нові дані з питань, що обговорені у цьому огляді. Список літератури кожної статті, яка була ідентифікована за встановленими критеріями, також було проаналізовано, щоб знайти інші відповідні джерела.

Отримані дані та їх обговорення

Епідеміологія

Незважаючи на популяційні відмінності, географічні особливості та різні соціально-економічні умови, а також існуючі рекомендації та здійснення заходів щодо профілактики та лікування Ож, частота розвитку та розповсюдженість цієї патології у світі неухильно збільшується. Дослідники, які вивчали тенденції статистичних показників щодо Ож в багатьох країнах, встановили зростання його поширеності в період з 2008 року по 2016 рік майже повсюдно. Так, якщо в цілому у 2008 р. страждали на Ож близько 500 мільйонів дорослих, або 10–14 % світового населення, то з 2008 р. по 2016 р. ця цифра досягла 671 мільйона зі збільшенням поширеності Ож у всіх регіонах. Водночас найвищі показники спостерігалися серед чоловіків у західних країнах з високим рівнем доходу та серед жінок у Центральній Азії, Близькому Сході та Північній Африці. Відповідно до результатів національного дослідження, поширеність Ож у США з 2000 по 2018 рр. серед дорослого населення країни зросла до більш ніж 42 %, а розповсюдженість важкого (морбідного) Ож (індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 40 кг/м²) за період спостереження

подвоїлася до 9,2 % [3]. У більшості європейських країн за останні 10 років кількість осіб з Ож підвищилася з 10% до 40 %, зокрема в Англії, де цей показник зріс більш ніж утричі [4].

Опубліковані в 2019 р. дані свідчать, що у багатьох країнах з низьким і середнім рівнем доходу у мешканців сільської місцевості ІМТ, який є загально визнаним коефіцієнтом, що дозволяє оцінити ступінь Ож на основі відношення маси людини до її зросту, збільшився з тією ж швидкістю або навіть швидше, ніж у міських. Зазначено, на думку дослідників, ставить під сумнів парадигму урбанізації як ключової рушійної сили глобальної епідемії Ож. Цей висновок, з погляду авторів, має широке значення для політики в галузі харчування, спрямованої на боротьбу з недоїданням та Ож [3].

По Україні наводяться неоднорідні статистичні показники. Однак, попри певні суперечливості, епідеміологічні дані з різних джерел підтверджують несприятливість існуючої ситуації в країні щодо поширеності зазначеної патології. Згідно з результатами низки вибіркового досліджень, які були проведені в Україні, можна припустити наявність надмірної маси тіла приблизно у 29,5–29,7 % жінок та 14,8–37,5 % чоловіків, Ож – у 20,4–23,6 % жінок та у 11–14,6 % чоловіків [5]. Інші дані свідчать про наявність надлишкової маси тіла у 50,5 % чоловіків та у 56 % жінок української популяції [6]. Офіційні джерела вказують на проблеми з надлишковою масою більш ніж у половини дорослого населення України, причому поширеність Ож серед жінок у 1,7 разів вища, ніж серед чоловіків [7]. Варто зауважити, що будь-які статистичні показники по Україні є «вершиною айсберга», оскільки наявність у пацієнта надмірної маси тіла та Ож фіксується лише при його зверненні до лікаря з приводу будь-якої супутньої патології і не всіма лікарями.

В цілому, значний діапазон розбіжностей показників розповсюдженості Ож в різних країнах не завадив зробити висновок про високу ймовірність до 2030 р. наявності у 38 % дорослого населення світу надмірної ваги, а ще у 20 % Ож за умови збереження нинішніх тенденцій [8].

Класифікації ожиріння

Класифікації Ож, які використовуються зараз у клінічній практиці та при проведенні наукових досліджень, ґрунтуються на тому чи іншому критерії. Так, з урахуванням етіопатогенетичних чинників Ож поділяють на первинне та вторинне. За такого поділу під первинним розуміють розвиток Ож за відсутності будь-якого основного захворювання. Вторинне Ож завжди пов'язано з основним патологічним процесом (хвороби ендокринних залоз, ураження центральної нервової системи та ін.) і в таких випадках є одним із його проявів. Водночас, навіть при цьому варіанті класифікації немає єдиної точки зору. Так, деякі автори до первинного Ож разом з аліментарно-конституційним відносять нейроендокринне, у тому числі гіпоталамо-гіпофізарне Ож та адипозогенітальну дістрофію (у дітей та підлітків). Інші дослідники взагалі не визнають існування гіпоталамічного Ож. Пропонується також етіопатогенетична класифікація Ож, відповідно до якої, вторинні форми цієї патології включають генетичні синдроми з супутнім Ож [5, 9].

За типом відкладення жирової тканини визначають абдомінальне Ож (або андроїдний, центральний, «верхній» тип), гіноїдне (або сіднично-стегновий, «нижній» тип) та змішане.

Загальноприйнятим методом оцінки ступеня Ож є індекс Кетле або ІМТ, що відбиває співвідношення зросту та маси людини. Однак, незважаючи на доступність і широке використання цього індексу, слід зазначити певну обмеженість його точності [10]. Так, встановлено, що ІМТ не є достовірним для дітей із незакінченим періодом зростання, спортсменів, осіб з добре розвинутою мускулатурою та вагітних, а для людей похилого віку внаслідок втрати м'язової маси зазначений індекс є менш точним маркером як надлишкової маси, так і Ож. Наявні відмінності у порогових значеннях ІМТ залежно від етнічної належності також обумовлюють необхідність ретельного аналізу цього показника у кожному конкретному випадку. Більш того, було доведено, що Ож за визначенням лише ІМТ є надзвичайно гетерогенним станом із різними серцево-судинними та метаболічними проявами в

окремих осіб, які можуть відрізнятися залежно від статі та віку [11].

Виділення стабільних форм Ож та Ож з прогресуючим перебігом на теперішній час спростовується аргументами на користь визначення Ож як хронічного патологічного рецидивуючого процесу [12].

Парадокс ожиріння та визначення його окремих форм

В результаті низки досліджень останніх років був встановлений зворотний зв'язок між ІМТ та смертністю у пацієнтів з супутніми багатьма захворюваннями, зокрема: серцево-судинними, АГ, ЦД, гострими судинними катастрофами та ін., а також при проведенні гемодіалізу, хірургічних втручань. Це несподіване явище отримало назву феномен ожиріння-виживання (obesity-survival paradox), або парадокс Ож [13]. В подальших роботах було з'ясовано, що окрім ІМТ та величини відсотка жирової тканини, обсяг талії також демонструє наявність парадоксу Ож, особливо в осіб з серцево-судинною патологією. Так, Lavie С. J. та співавт. було з'ясовано, що серед хворих на серцево-судинні захворювання кращий прогноз спостерігався в осіб із надмірною масою тіла або Ож порівняно з особами з нормальною масою тіла [14]. Водночас, зазначений феномен не є загально визнаним. Деякі науковці не приймають наявні на сьогодні докази та вважають, що дослідження з вивчення парадоксу Ож мають певні методологічні обмеження, а саме: більшість з них є ретроспективним аналізом, в інших не був спеціально розроблений дизайн дослідження парадоксу Ож у якості основної мети; а у кількох роботах взагалі містяться дані про попередню ненавмисну втрату хворими маси тіла [15]. Відповідно до зазначеного, обґрунтовується необхідність проведення перспективних широкомасштабних досліджень для кращого розуміння клінічної значущості цього феномена Ож.

Застосування біоімпедансометрії в клінічних дослідженнях та впровадження даного методу в клінічну практику стало підставою для ствердження щодо

гетерогенності Ож з виділенням його окремих форм.

На сьогодні, відповідно до аналізу результатів комплексного обстеження хворих на Ож з визначенням складу тіла, зокрема, відсотку жирової тканини в організмі, а також наявності та ступеня гормонально-метаболических зсувів, визначають:

- метаболічно здорове Ож (Metabolically Healthy Obesity, МНО);
- метаболічне Ож з нормальною масою тіла (Metabolically Obese normal weight, MONW);
- саркопенічне Ож (Sarcopenic Obesity, SO);
- метаболічно нездорове Ож (Metabolically Unhealthy Obesity, MUO) [16].

Метаболічно здорове ожиріння (МНО)

Концепція МНО ґрунтується на даних клінічних спостережень щодо наявності осіб з Ож, у яких не вдалося виявити будь-які кардіометаболічні аномалії. За відсутності стандартизованого визначення МНО, додатково до діагнозу Ож (ІМТ ≥ 30 кг/м²) пропонуються наступні діагностичні критерії цієї форми: тригліцериди (ТГ) сироватки натщесерце $\leq 1,7$ ммоль/л (≤ 150 мг/дл); рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у сироватці $> 1,0$ (> 40 мг/дл) (у чоловіків) або $> 1,3$ ммоль/л (> 50 мг/дл) (у жінок); систолічний артеріальний тиск (сАТ) ≤ 130 мм рт.ст.; діастолічний АТ (дАТ) ≤ 85 мм рт.ст.; рівень глюкози в крові натще $\leq 6,1$ ммоль/л (≤ 100 мг/дл); відсутність медикаментозного лікування дисліпідемії, ЦД або АГ, а також відсутність будь-яких проявів серцево-судинних захворювань. Між тим, ці діагностичні критерії МНО не є загальноприйнятими, та у різних дослідженнях з вивчення МНО спостерігається певна їх неоднорідність, насамперед, відносно рівня АТ та показників глікемії. Зазначене є важливим обмеженням щодо інтерпретації досліджень з вивчення цієї форми Ож, а також однією з

причин виникнення низки дискусійних питань, зокрема, стосовно розповсюдженості. Згідно з отриманими на сьогодні результатами, стверджується про поширеність МНО, залежно від віку, статі, популяційних особливостей та обраних діагностичних критеріїв, приблизно від ~10 % до 50 % дорослих із Ож.

Доведено, що особи з МНО характеризуються нижчим кардіометаболічним ризиком, нижчим вмістом ліпідів у гепатоцитах та вісцерального жиру, нижчими рівнями маркерів запалення, кращою чутливістю до інсуліну та нормальною функцією жирової тканини порівняно з пацієнтами з МУО. Однак, якщо деякі дослідження підтвердили відсутність підвищеного ризику серцево-судинних захворювань і смертності серед осіб з МНО, особливо порівняно з хворими на метаболічний синдром (МС), то кілька інших науковців виявили вищий ризик серцево-судинних захворювань, захворюваності на рак та смертності у пацієнтів з МНО порівняно з метаболічно здоровими людьми з нормальною масою тіла. Зберігається також відкритим принципове питання: чи є МНО окремою формою Ож або це динамічний стан. На сьогодні все більше доказів отримано на користь ствердження щодо транзитного фенотипу МНО із особливо високою поширеністю у жінок у пременопаузі та зниженням частоти з віком, який може перетворюватися на МУО. Водночас, нез'ясованим залишається той ступінь, до якого МНО обґрунтовано вважати доброякісним станом із меншим ризиком несприятливих подій для здоров'я та смертності від усіх причин [17-19].

Слід погодитися з точкою зору, що концепція МНО у якості модельної системи людини при проведенні подальших досліджень може надати важливу інформацію для з'ясування та розуміння механізмів того, як накопичення, несприятливий розподіл та дисфункція жирової тканини впливають на виникнення та прогресування метаболічних та серцево-судинних порушень, а також виявити детермінанти та модифіковані чинники ризику щодо профілактики трансформації МНО у МУО.

Метаболічне ожиріння з нормальною масою тіла (MONW)

Відповідно до найпоширенішого визначення, до діагностичних маркерів MONW відносять наявність нормальної маси тіла (за рівнем ІМТ) у поєднанні з високим відсотком жирової тканини та високим ступенем метаболічної дисрегуляції. Таке сполучення пов'язане зі значним ризиком розвитку МС, кардіометаболічної дисфункції та високою смертністю [20]. Shea J.L. та співавт. стверджують, що майже у 25 % осіб із нормальною масою тіла виявляються асоційовані з Ож метаболічні зсуви. На підставі отриманих результатів ці автори встановили, що особи з підвищеним відсотком жирової тканини, за даними подвійної енергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA), незважаючи на нормальний ІМТ, мають високий ризик розвитку кардіометаболічних захворювань [21]. Співвідносні дані отримали Oliveros E. та співав., які підтвердили наявність найвищого ризику смертності у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з нормальним ІМТ у поєднанні з центральним типом розподілу жирової клітковини порівняно з особами з іншими формами Ож [20].

На сьогодні встановлено, що MONW часто характеризується надлишком вісцеральної жирової тканини та ектопічними жировими відкладеннями, певним підвищенням маркерів запалення жирової тканини, порушеннями адипокінового профілю, зменшенням маси скелетних м'язів та низькою кардіореспіраторною резистентністю.

Виділення MONW як окремої форми ОЖ поставило під сумнів існуюче розуміння патогенетичних зв'язків ОЖ та метаболічної дисфункції. Більш того, в осіб з MONW нормальна маса тіла може маскувати супутні захворювання та призводити до неадекватної оцінки наявних обмінних порушень [22]. На теперішній час дані щодо патогенетичних чинників розвитку та прогресування MONW дуже обмежені та суперечливі. Відповідно, відсутні розробки з ефективної медикаментозної терапії цієї форми Ож. З урахуванням зазначеного обґрунтовується потреба в додаткових дослідженнях, результати яких сприяли б кращому розумінню характеристики фенотипу MONW, дозволили б встановити патогенетичні ланки

метаболических порушень за відсутності Ож та оцінити потенційні методи лікування.

Саркопенічне ожиріння (SO)

SO – форма Ож, яка, аналогічно MONW, пов'язана зі збільшенням відсотку жирової тканини, але, на відміну від MONW, виникає переважно за рахунок зниження кількості м'язової тканини. Тобто, відповідно до сучасних уявлень, SO визначається як хронічний стан із співіснуванням надлишку жирової тканини та низької м'язової маси/функції. Попри незадовільну верифікацію та неоднорідність статистичних даних, зростання поширеності SO встановлено в усьому світі. Вказане пов'язується з поступовим старінням населення, збільшенням кількості осіб з надлишковою масою тіла та Ож, а також змінами протягом останніх кількох десятиліть способу життя. На сьогодні встановлений взаємозв'язок між старінням, низькою фізичною активністю, нездоровими харчовими звичками та морфо-функціональними порушеннями жирової тканини, резистентністю до інсуліну, запаленням та окислювальним стресом. Все зазначене призводить до кількісного та якісного зниження м'язової та збільшення жирової маси. Висловлюється припущення, що низка розладів, які впливають на метаболізм, фізичну працездатність і якість життя, можуть бути пов'язані саме з SO, хоча поки що не встановлено, чи діють саркопенія та Ож синергічно [23]. З огляду на вказані особливості даної форми Ож, лікування, спрямоване на зниження ваги тіла, одночасно може поставити під загрозу здатність до зберігання м'язової функції та маси, особливо за наявності коморбідної з Ож патології. Нові дані свідчать, що низька м'язова маса та її якість мають сильний негативний прогностичний вплив на людей з Ож та можуть призвести до м'язової слабкості, зниження або втрати працездатності та навіть до інвалідності. Тут варто зауважити, що обізнаність серед лікарів та дослідників про важливість підтримки скелетних м'язів при Ож є недостатньою, що, у поєднанні з неспецифічністю клінічних проявів SO, обумовлює низький рівень діагностування цієї форми ОЖ [24].

Термін «саркопенічне ожиріння» був запропонований для ідентифікації Ож з низькою функцією та масою скелетних м'язів, але його використання в основному обмежене популяцією пацієнтів похилого віку, і консенсусу щодо його визначення та діагностичних критеріїв до теперішнього часу не досягнуто. З метою оптимізації верифікації SO експертами Європейського товариства з клінічного харчування та метаболізму (ESPEN) та Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) пропонується розглядати діагноз SO в осіб різних вікових категорій. До груп ризику розвитку SO дослідники віднесли осіб з підвищеним ІМТ або обсягом талії, а також маркерами низької маси та функції скелетних м'язів. Діагностичні процедури, за ствердженням цих авторів, повинні включати оцінку функції скелетних м'язів, а тільки потім оцінку складу тіла, в результаті чого наявність надлишкового накопичення жирової тканини та низької маси скелетних м'язів може підтвердити діагноз SO [25].

На теперішній час знання щодо поширеності SO при різних клінічних станах та в різних групах пацієнтів, впливу даної форми Ож на стратифікацію ризику пацієнтів та ефективність стратегії лікувально-профілактичних заходів залишаються вкрай недостатніми. Зокрема, оптимальні варіанти дієти та медичні стратегії для збереження м'язової маси в осіб з Ож є, в основному, невизначеними.

Метаболічно нездорове ожиріння (MUO)

MUO передбачає поєднання Ож та системних гормонально-метаболических розладів, зумовлених саме надлишковим накопиченням вісцерального та ектопічного жиру. MUO характеризується, насамперед, інсулінорезистентністю (ІР) з відповідними порушеннями вуглеводного обміну різного ступеня, атерогенною дисліпідемією, системним запаленням низького рівня та ін. [26]. Саме MUO визнано на сьогодні основною складовою МС, критерії діагностики якого залишаються предметом жвавої дискусії. Найбільш визнаними та розповсюдженими на сьогодні є такі, що були запропоновані у 2005 р. Міжнародною діабетологічною федерацією (International Diabetes Federation, IDF). Згідно з

критеріями IDF, до маркерів віднесено наявність Ож центрального типу, визначеного за обсягом талії у сантиметрах, з урахуванням специфіки для різних етнічних груп (європейці: ≥ 94 см – у чоловіків, ≥ 80 см – у жінок) у поєднанні з будь-якими двома з таких чотирьох перерахованих, а саме:

- підвищений рівень ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л);
- знижений рівень ХС ЛПВЩ ($< 1,03$ ммоль/л у чоловіків, $< 1,29$ ммоль/л у жінок) або проведення специфічної терапії з приводу дисліпідемії;

- АГ - рівень сАТ ≥ 130 мм рт. ст., або рівень дАТ ≥ 85 мм рт. ст., або гіпотензивна терапія з приводу раніше діагностованої АГ;

- г) підвищений рівень глюкози в плазмі крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л або раніше діагностований ЦД 2 типу [27].

Таким чином, на теперішній час виділено декілька форм Ож, які відрізняються клінічним перебігом, патогенетичними чинниками розвитку та прогресування, ступенем кардіоваскулярного ризику та, ймовірно, адекватними підходами до лікування.

Основні етіопатогенетичні ланки ожиріння

З урахуванням гетерогенності та мультифакторіальності Ож виділення провідного етіологічного чинника залишається досить дискусійним і складним питанням. До винятків, вочевидь, слід віднести випадки вторинної форми цієї патології, коли Ож є одним із симптомів і патогенетично пов'язано з основним захворюванням. Взагалі вважається, що Ож обумовлено генетичними, гормонально-метаболічними, поведінковими факторами та факторами навколишнього середовища.

Генетичні фактори

Спадкова схильність до певного значення ІМТ встановлена на рівні близько 60 %, а залежність збільшення маси тіла від генетичного компонента спостерігається у 30–50 % випадків.

Генетичні фактори надають впливу на низку сигнальних молекул і рецепторів структур гіпоталамуса та шлунково-кишкового тракту. Ідентифікація рідкісних випадків моногенного Ож показала, що гіпоталамічні центри та мозково-жирова вісь відіграють важливу роль у регуляції енергетичного гомеостазу, апетиту,

почуття голоду та насичення. Генетичні чинники можуть бути як спадковими, так і виявлятися внаслідок впливу умов, що склалися в період внутрішньоутробного розвитку (так званий генетичний імпринтинг). У поодиноких осіб Ож є наслідком генетично обумовленого порушення синтезу пептидів, що регулюють споживання їжі (наприклад, лептину) або відхилень в їх рецепторах (зокрема, меланокортин-4 рецептор). Так, доведено, що мутації в гені лептину викликають Ож через майже не пригнічуване переїдання [28].

Спроби зрозуміти генетичну основу Ож дозволили виявити численні гени, пов'язані з синдромним моногенним, несиндромним моногенним, олігогенним і полігенним Ож. Відповідно до результатів загальногеномних асоціаційних досліджень, за останнє десятиліття було виявлено 227 генетичних варіантів, які залучені до різних біологічних шляхів (центральна нервова система, сприйняття їжі та процеси травлення, диференціація адипоцитів, передача сигналів інсуліну, метаболізм ліпідів, біологія м'язів і печінки, кишкова мікробіота) та асоційовані з полігенним Ож. На сьогодні встановлено, що генетичні чинники також регулюють енергетичний баланс, зокрема, рівень основного обміну, термогенез, обумовлений як споживанням їжі, так і фізичною активністю. Стверджується, що генетично обумовленим більшою мірою є розподіл жиру, особливо абдомінального (внаслідок чого збільшується ризик МС), ніж загальна кількість жирової тканини в організмі. Досягнення у вивченні епігенетичних мінливостей та взаємодії генів із середовищем дали додаткове розуміння спадковості Ож [29]. Крім того, отримані дані дозволили ідентифікувати спільні гени, які пов'язані з Ож та поєднаними з Ож захворюваннями, зокрема ЦД, АГ, ІХС, синдромом полікістозних яєчників, раком молочної залози та нирок [30]. Незважаючи на з'ясування низки питань стосовно спадкової схильності до Ож, розуміння біологічних механізмів щодо специфічного ризику, яке сприяє розвитку цієї патології, залишається недостатнім.

Звичайне (багатофакторне) Ож, що, швидше за все, є результатом узгодженої взаємодії генетичних, епігенетичних факторів та

факторів навколишнього середовища, чітко пов'язане з генетичною схильністю через численні варіанти ризику, які, однак, становлять лише незначну частину загальної варіабельності ІМТ. Негенетичні фактори, такі як харчова поведінка або фізична активність, сильно модулюють індивідуальний ризик розвитку Ож. Ці фактори можуть взаємодіяти з генетичною схильністю до Ож через епігенетичні механізми [28].

Споживання їжі та енергетичний баланс

За сучасними уявленнями, одним з основних патогенетичних механізмів, що призводять до розвитку Ож, є енергетичний дисбаланс, що полягає у невідповідності між кількістю калорій, що надходять з їжею, та енергетичними витратами організму. Найчастіше це відбувається внаслідок порушення харчування: надлишкового надходження енергії з їжею порівняно з енерговитратами, якісних відхилень у співвідношенні харчових речовин від прийнятих норм раціонального харчування (надмірного споживання жирної їжі та вуглеводів) або порушення режиму харчування – переміщення основної частки добової калорійності їжі на вечірні години [31]. Домінує точка зору, що особливо «нездорова» їжа з високим вмістом жирів та цукру стимулює центри насичення мозку та викликає звикання. Водночас, останні дослідження показали, що дієти зі зниженою калорійністю призводять до клінічно значущої втрати маси тіла незалежно від складу харчових продуктів [32]. Надлишок енергії, що надходить з їжею у вигляді ТГ, відкладається в жирових клітинах - адипоцитах, викликаючи збільшення їх розмірів та наростання маси тіла. Збільшення обсягу кожної жирової клітини, у якій стабільно зберігаються жири, призводить до гіпертрофічного Ож. Значне зростання кількості адипоцитів є основою для гіперпластичного Ож, яке зазвичай розвивається з дитячого віку. При змішаному Ож, спостерігається як збільшення обсягу, так і кількості адипоцитів.

Збільшення кількості жирової тканини є головною ланкою порушення «метаболічної гнучкості», яка необхідна для пристосування до змін в режимі харчування,

зовнішньої температури, фізичної активності та інших чинників навколишнього середовища.

Стиль життя, харчова поведінка та інші фактори, які сприяють розвитку та прогресуванню Ож

Незбалансоване харчування, яке є одним з факторів, що провокують розвиток та прогресування Ож, багато в чому залежить від соціальних, етнічних, економічних та інших чинників, які визначають спосіб життя. При значній поширеності Ож в усьому світі зберігаються відмінності за цим показником серед різних країн, що пов'язується насамперед із національними традиціями харчування, соціально-економічним статусом населення, етнічними особливостями [33].

Незалежним фактором ризику Ож є також малорухливий спосіб життя. Результати довгострокових досліджень демонструють зв'язок між фізичною активністю і підтримкою маси тіла та довели потенційно шкідливий вплив сидячого способу життя на енергетичний баланс. Встановлено, що дієта в поєднанні з фізичною активністю призводить до більшої втрати ваги, ніж лише дієта [31].

Сімейні форми Ож відбивають роль не тільки спадкової схильності, а й сімейних традицій і харчових звичок. Положення про те, що у повних батьків найчастіше бувають повні діти, однаково відноситься як до рідних, так і до прийомних дітей [9]. Водночас, слід зазначити, що за розвитку Ож у дитинстві значно складніше знизити масу тіла у подальшому дорослому житті. Окрім того, у 60% дорослих людей, які страждають на Ож, надмірне збільшення маси тіла починалося в дитячому віці і в динаміці супроводжується більш вираженим прогресуванням ОЖ і більшою частотою супутніх захворювань, ніж при Ож з маніфестацією у дорослому періоді життя [34].

Виявлена кореляція між масою тіла людини та рівнем її освіти, та визнання того факту, що Ож менш поширене серед освічених осіб,

віддзеркалює, вочевидь, вплив соціально-економічних чинників та стилю життя на розвиток цієї патології.

На сьогодні низкою авторів Ож розглядається як нейро-поведінкове захворювання зі спадковою схильністю, що значною мірою опосередковано харчовою поведінкою та чутливе до навколишнього середовища. За думкою цих дослідників, генетичні фактори мають явний вплив на споживання макронутрієнтів та особливості харчової поведінки, які пов'язані з апетитом [35]. Вважається, що принаймні дві патологічні звички харчування можуть бути пов'язані з Ож, а саме:

- компульсивне переїдання, яке передбачає швидке поглинання великої кількості їжі з суб'єктивним відчуттям втрати контролю під час переїдання та дистресом після нього; така форма Ож характеризується хвильоподібним перебігом (багато кілограмів то набираються, то скидаються) у поєднанні з вираженими психологічними розладами;

- синдром нічного харчування, що складається з ранкової анорексії, вечірньої гіперфагії та безсоння, а також вживання їжі посеред ночі.

Аналогічні, але менш екстремальні моделі поведінки, ймовірно, сприяють появі надмірної маси тіла у багатьох людей, зокрема, прийом їжі після вечері.

Порушення харчової поведінки можуть спричинятися стресовими ситуаціями, прийомом деяких лікарських засобів, а також недотриманням режиму дня (співвідношення періодів сну – бадьорювання). Так, нестача сну (зазвичай, менш ніж 6-8 годин на добу) призводить до збільшення ваги шляхом зміни рівня гормонів насичення з відповідною подальшою активацією відчуття голоду. Окрім впливу на харчову поведінку, стресові ситуації, на думку деяких дослідників, супроводжуються гормональними змінами. Так, під час стресу підвищується рівень кортизолу, що стає причиною надлишкового утворення абдомінального жиру [36]. Наведена гіпотеза пояснює розвиток абдомінального Ож на тлі тривалого стресу.

В даний час продовжується вивчення взаємодії різних ендогенних речовин, що визначають харчову поведінку та рівень

метаболізму, таких як лептин, інсулін, грелін, холецистокінін та інші.

Hanson P. та співавт., виходячи з аналізу результатів досліджень, провели оцінку дії зовнішніх чинників на розвиток Ож. Зокрема, наводяться дані про хімічні речовини, що руйнують ендокринну систему (наприклад, сигаретний дим, бісфенол А, антипірени, фталати, поліхлоровані дифеніли та інші стійкі органічні забруднювачі). Вказані речовини, змінюючи метаболічні процеси за допомогою епігенетичної або ядерної активації, збільшують схильність до Ож. Передбачається, що вплив деяких з цих сполук на організм внутрішньоутробно, у дитинстві або у дорослому віці може також сприяти виникненню Ож [37]. Цілком зрозумілим є безпосередній зв'язок між збільшенням вмісту у зовнішньому середовищі хімічних речовин, які руйнують ендокринну систему, та промисловими викидами в атмосферу, обумовленими діяльністю людини. Тобто не можна виключити роль цього чинника у зростанні поширеності Ож.

Інсулінорезистентність та гормони жирової тканини

Виникнення Ож, переважно абдомінального (центрального, вісцерального), супроводжується ІР та, як наслідок, гіперінсулінемією. На даний час підтверджено взаємозв'язок між Ож та формуванням ІР. Доведено, що зі збільшенням маси тіла на 35–40% від норми чутливість тканин до інсуліну знижується на 40%. ІР визначається як порушення біологічної відповіді на інсулінову стимуляцію тканин-мішеней, насамперед печінки, м'язів та жирової тканини з відповідним подальшим погіршенням утилізації глюкози, компенсаторним збільшенням секреції бета-клітинами ендогенного інсуліну та гіперінсулінемією. Тривала гіперінсулінемія є провідним фактором ризику розвитку дисліпідемії з посиленням ліполізу в адипоцитах, зсувів білкового обміну, які призводять до порушень синтезу білка в м'язах та виникнення схильності до саркопенії, ендотеліальної дисфункції, а далі, як ланцюгової реакції, до АГ та хронічної серцевої недостатності. Метаболічними наслідками ІР визнані гіперглікемія, дисліпідемія, гіперурикемія, підвищення маркерів запалення та

протромбічного стану. Окрім того, ІР є основним патогенетичним фактором розвитку ЦД 2 типу [38].

Важливою складовою механізмів патогенезу Ож є власне жирова тканина, яка володіє ендо-, ауто- і паракринною функціями. На теперішній час вона вважається одним із найбільших ендокринних органів в організмі, а також активною тканиною для клітинних реакцій і метаболічного гомеостазу, а не лише інертною структурою для зберігання енергії. Функціональний плейотропізм жирової тканини залежить від її здатності синтезувати та вивільняти велику кількість гормонів, цитокінів, білків позаклітинного матриксу та факторів росту, а також вазоактивних факторів, які спільно називаються адипокінами. Зараз відомо понад 100 адипокінів, які є гетерогенними за своїми морфо-функціональними властивостями. Найбільш вивченими є лептин, адипонектин, резистин, вісфатин, фактор некрозу пухлин - α , ліпопротеїнова ліпаза та інші. Зазначені гормоноподібні речовини впливають на різноманітні фізіологічні та патофізіологічні процеси, а саме: метаболізм ліпідів, гомеостаз глюкози, процеси згортання крові, ангіогенез, утворення кісткової тканини, процеси запалення, пухлинного росту тощо [39]. За розвитку Ож надмірне накопичення вісцерального жиру викликає дисфункцію самої жирової тканини, що значною мірою сприяє виникненню супутніх, пов'язаних з Ож, захворювань. Механізми, що лежать в основі дисфункції жирової тканини, включають гіпертрофію та гіперплазію адипоцитів, посилене запалення, порушення ремоделювання позаклітинного матриксу та фіброз разом зі зміненою секрецією адипокінів [40]. Результатами низки досліджень доведено, що за розвитку Ож виникає перевантаження жирової тканини ліпідами, що призводить до її дисфункції. Коли жирова тканина втрачає здатність накопичувати енергію у формі жиру, вона стає джерелом прозапальних цитокінів, порушуючи регуляцію секреції адипокінів і викликаючи вивільнення великої кількості вільних жирних кислот. Вказане призводить до розвитку хронічної системної запальної реакції низького рівня в різних тканинах

(жировій, м'язовій, печінці та ендотелії кровоносних судин) та провокує виникнення супутньої Ож патології [41].

Крім зазначених етіопатогенетичних чинників, останніми роками з'явилися дані, які підтверджують важливу роль мікробіоти кишечника як визначального фактору здоров'я та як фактору, що сприяє розвитку багатьох хронічних захворювань, у тому числі Ож та метаболічних зсувів. Отримані результати демонструють типову ознаку кишкової мікробіоти при Ож, зокрема зменшене співвідношення видів *Bacteroides/Firmicutes*. Однак, такі кореляції, за думкою низки авторів, виключають будь-яке тверде визначення причинно-наслідкового зв'язку щодо впливу різноманітності мікробіоти на метаболічний стан і масу тіла. Нещодавно було також виявлено, що лікування антибіотиками у ранньому дитинстві змінює кишкову мікрофлору та може призвести до збільшення ваги та Ож надалі.

На підставі встановлених даних припускається, що зсуви у складі кишкової мікрофлори сприяють порушенню захисної епітеліальної оболонки стінки кишечника, а розвиток запалення після порушення регуляції мікробіоти пов'язаний з аномальною транслокацією бактерій у кишкову стінку. Така бактеріальна транслокація може впливати на гіпоталамічну регуляцію апетиту та метаболічні процеси через вісь «мікробіота-кишечник-мозок» і таким чином сприяти збільшенню маси тіла. Транслоковані бактерії з кишечника можуть мати прямий вплив на гіпоталамус або діяти опосередковано через зміни у вивільненні інкретину, запальний стан, вагусні аферентні сигнали або деякі досі невідомі механізми.

Пропонуються подальші дослідження щодо з'ясування будь-якого потенціалу шкідливого метаболічного ефекту кишкової мікробіоти [37, 42].

Таким чином, встановлено різноманітність етіопатогенетичних факторів у розвитку Ож, взаємодія яких та роль кожного з них, зокрема у формуванні окремих форм Ож, потребує подальшого вивчення.

Висновки

Синдром гепатомегалії при багатьох 1. Ожиріння є хронічним мультифакторіальним гетерогенним захворюванням, окремі клінічні форми якого відрізняються за перебігом та рівнем метаболічних порушень.

2. Етіопатогенетичні чинники розвитку та прогресування ожиріння є багатфакторними і включають генетичну схильність, фактори зовнішнього та внутрішнього середовища, харчову поведінку та гормонально-метаболічні зсуви.

3. Відповідно до отриманих на сьогодні даних щодо гетерогенності ожиріння та патогенетичних механізмів його розвитку потрібна нова загальноприйнята характеристика та класифікація цієї патології.

Список літератури

- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-298. DOI:10.1038/s41574-019-0176-8
- World Health Organization (2015) Obesity and overweight. Fact sheet N°311. Updated January 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Malik VS, Willet WC, Hu FB. Nearly a decade on - trends, risk factors and policy implications in global obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Nov;16(11):615-616. DOI: 10.1038/s41574-020-00411-y.
- Agha M, Agha R. The rising prevalence of obesity: part A: impact on public health. *Int J Surg Oncol (N Y).* 2017 Aug;2(7):e17. DOI: 10.1097/IJ9.0000000000000017.
- Korylchuk NI. Ожиріння як передумова метаболічного синдрому (огляд літератури). *ВНД.* 2018;2:24-28. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.2.9192>.
- Примаченко ВІ. Ожиріння як актуальна медична проблема XXI століття: сучасний погляд на хворобу людства. *Проблеми екології і медицини.* 2018;22(5-6):25–27. DOI: 10.31718/mer.2018.22.5-6.06.
- Срмоленко НО, Зарудна ОІ. Надлишкова маса тіла та основні фактори, що спричиняють її розвиток. *Медсестринство.* 2016;2:38-40. DOI: 10.11603/2411-1597.2016.2.7426.
- Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. *Prim Care.* 2016;43(1):121-ix. DOI:10.1016/j.pop.2015.10.001.
- Біловол ОМ, Ковальова ОМ, Попова СС, Тверетінов ОБ. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога. Тернопіль: ТДМУ, 2009. 620 с.
- Adab P, Pallan M, Whincup PH. Is BMI the best measure of obesity? *BMJ.* 2018 Mar 29;360:k1274. DOI: 10.1136/bmj.k1274.
- Blundell JE, Dulloo AG, Salvador J, Frühbeck G; EASO SAB Working Group on BMI. Beyond BMI-phenotyping the obesities. *Obes Facts.* 2014;7(5):322-328. DOI:10.1159/000368783.
- Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2017;18(7):715-723. DOI:10.1111/obr.12551
- Bosello O, Donataccio MP. Obesity paradox. *Eat Weight Disord.* 2013;18(4):447-448. DOI:10.1007/s40519-013-0080-5.
- Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(14):1345-1354. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.022.
- Lechi, A. The obesity paradox: is it really a paradox? *Hypertension. Eat Weight Disord.* 2017;22:43–48. DOI: 10.1007/s40519-016-0330-4.
- Bosello O, Donataccio MP, Cuzzolaro M. Obesity or obesities? Controversies on the association between body mass index and premature mortality. *Eat Weight Disord.* 2016;21(2):165-174. DOI:10.1007/s40519-016-0278-4.
- Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.* 2020;41(3):bnaa004. DOI:10.1210/edrv/bnaa004.
- April-Sanders AK, Rodriguez CJ. Metabolically Healthy Obesity Redefined. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e218860. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8860.
- Tian S, Liu Y, Feng A, Lou K, Dong H. Metabolically healthy obesity and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a protocol for a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ OPEN.* 2019;9(10):e032742. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032742.
- Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):426-433. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.10.003.
- Shea JL, King MT, Yi Y, Gulliver W, Sun G. Body fat percentage is associated with cardiometabolic dysregulation in BMI-defined normal weight subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(9):741-747. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.11.009.
- Ding C, Chan Z, Magkos F. Lean, but not healthy: the 'metabolically obese, normal-weight' phenotype. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016;19(6):408-417. DOI:10.1097/MCO.0000000000000317.
- Polyzos SA, Margioris AN. Sarcopenic obesity. *Hormones (Athens).* 2018;17(3):321-331. DOI: 10.1007/s42000-018-0049-x.
- Barazzoni R, Bischoff SC, Boirie Y, et al. Sarcopenic obesity: Time to meet the challenge. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt A):1787-1793. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.04.018.
- Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Clin Nutr.* 2022;41(4):990-1000. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.11.014.
- Pajunen P, Kotronen A, Korpi-Hyövälti E, et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D Survey. *BMC Public Health.* 2011;11:754. DOI: 10.1186/1471-2458-11-754.
- Asato CBH, Nelson-Hurwitz DC, Lee T, Grandinetti A. Comparative Analysis of Metabolic Syndrome Diagnostic Criteria and Its Effects on Prevalence in a Multiethnic Population. *Metab Syndr Relat Disord.* 2021;19(6):347-351. DOI: 10.1089/met.2020.0090.
- Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism.* 2019;92:37-50. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.10.007.

29. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(12):943-986. DOI: 10.1042/CS20160136.
30. Su LN, Wang YB, Wnag CG, Wei HP. Network analysis identifies common genes associated with obesity in six obesity-related diseases. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2017;18(8):727-732. DOI: 10.1631/jzus.B1600454.
31. Romieu I, Dossus L, Barquera S, et al. Energy balance and obesity: what are the main drivers?. *Cancer Causes Control*. 2017;28(3):247-258. DOI: 10.1007/s10552-017-0869-z.
32. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*. 2009;360(9):859-873. DOI:10.1056/NEJMoa0804748.
33. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, et al. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):231-240. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30026-9.
34. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17(2):95-107. DOI: 10.1111/obr.12334.
35. Silventoinen K, Konttinen H. Obesity and eating behavior from the perspective of twin and genetic research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;109:150-165. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.12.012.
36. van der Valk ES, Savas M, van Rossum EFC. Stress and Obesity: Are There More Susceptible Individuals?. *Curr Obes Rep*. 2018;7(2):193-203. DOI: 10.1007/s13679-018-0306-y.
37. Hanson P, Weickert MO, Barber TM. Obesity: novel and unusual predisposing factors. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820922018. DOI: 10.1177/2042018820922018.
38. Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 4, 2022. Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>
39. Урбанович АМ. Гормони жирової тканини та їх клінічне значення. *Ендокринологія*. 2013;18(1):69-72.
40. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):e12997. DOI: 10.1111/eci.12997.
41. Gołacki J, Matuszek M, Matyjaszek-Matuszek B. Link between Insulin Resistance and Obesity-From Diagnosis to Treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(7):1681. DOI: 10.3390/diagnostics12071681.
42. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*. 2018;362(6416):776-780. DOI: 10.1126/science.aau5812.
1. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-298. DOI:10.1038/s41574-019-0176-8.
2. World Health Organization (2015) Obesity and overweight. Fact sheet N°311. Updated January 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
3. Malik VS, Willet WC, Hu FB. Nearly a decade on - trends, risk factors and policy implications in global obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Nov;16(11):615-616. DOI: 10.1038/s41574-020-00411-y.
4. Agha M, Agha R. The rising prevalence of obesity: part A: impact on public health. *Int J Surg Oncol (N Y)*. 2017 Aug;2(7):e17. DOI: 10.1097/IJ9.0000000000000017.
5. Korylchuk NI. Ozhyrinnia yak peredumova metabolichnoho syndromu (ohliad literatury). *VND*. 2018;2:24-28. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.2.9192>.
6. Prymachenko VI. Ozhyrinnia yak aktualna medychna problema KhKhI stolittia: suchasnyi pohliad na khvorobu liudstva. *Problemy ekolohii i medytsyny*. 2018;22(5-6):25-27. DOI: 10.31718/mep.2018.22.5-6.06.
7. Yermolenko NO, Zarudna OI. Nadlyshkova masa tila ta osnovni faktory, shcho sprychyniaut yii rozvytok. *Medsestrynstvo*. 2016;2:38-40. DOI: 10.11603/2411-1597.2016.2.7426.
8. Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. *Prim Care*. 2016;43(1):121-ix. DOI:10.1016/j.pop.2015.10.001.
9. Bilovol OM, Kovalova OM, Popova SS, Tveretinov OB. Ozhyrinnia v praktytsi kardiolooha ta endokrynolooha. *Ternopil: TDMU*, 2009. 620 s.
10. Adab P, Pallan M, Whincup PH. Is BMI the best measure of obesity? *BMJ*. 2018 Mar 29;360:k1274. DOI: 10.1136/bmj.k1274.
11. Blundell JE, Dulloo AG, Salvador J, Frühbeck G; EASO SAB Working Group on BMI. Beyond BMI-phenotyping the obesities. *Obes Facts*. 2014;7(5):322-328. DOI:10.1159/000368783.
12. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev*. 2017;18(7):715-723. DOI:10.1111/obr.12551
13. Bosello O, Donataccio MP. Obesity paradox. *Eat Weight Disord*. 2013;18(4):447-448. DOI:10.1007/s40519-013-0080-5.
14. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1345-1354. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.022.
15. Lechi, A. The obesity paradox: is it really a paradox? *Hypertension*. *Eat Weight Disord*. 2017;22:43-48. DOI: 10.1007/s40519-016-0330-4.
16. Bosello O, Donataccio MP, Cuzzolaro M. Obesity or obesities? Controversies on the association between body mass index and premature mortality. *Eat Weight Disord*. 2016;21(2):165-174. DOI:10.1007/s40519-016-0278-4.
17. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev*. 2020;41(3):bnaa004. DOI:10.1210/endrev/bnaa004.
18. April-Sanders AK, Rodriguez CJ. Metabolically Healthy Obesity Redefined. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):e218860. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8860.
19. Tian S, Liu Y, Feng A, Lou K, Dong H. Metabolically healthy obesity and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a protocol for a systematic

- review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ OPEN*. 2019;9(10):e032742. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032742.
20. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):426-433. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.10.003.
 21. Shea JL, King MT, Yi Y, Gulliver W, Sun G. Body fat percentage is associated with cardiometabolic dysregulation in BMI-defined normal weight subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(9):741-747. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.11.009.
 22. Ding C, Chan Z, Magkos F. Lean, but not healthy: the 'metabolically obese, normal-weight' phenotype. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(6):408-417. DOI:10.1097/MCO.0000000000000317.
 23. Polyzos SA, Margioris AN. Sarcopenic obesity. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):321-331. DOI: 10.1007/s42000-018-0049-x.
 24. Barazzoni R, Bischoff SC, Boirie Y, et al. Sarcopenic obesity: Time to meet the challenge. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt A):1787-1793. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.04.018.
 25. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Clin Nutr*. 2022;41(4):990-1000. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.11.014.
 26. Pajunen P, Kotronen A, Korpi-Hyövälti E, et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D Survey. *BMC Public Health*. 2011;11:754. DOI: 10.1186/1471-2458-11-754.
 27. Asato CBH, Nelson-Hurwitz DC, Lee T, Grandinetti A. Comparative Analysis of Metabolic Syndrome Diagnostic Criteria and Its Effects on Prevalence in a Multiethnic Population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2021;19(6):347-351. DOI: 10.1089/met.2020.0090.
 28. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019;92:37-50. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.10.007.
 29. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(12):943-986. DOI: 10.1042/CS20160136.
 30. Su LN, Wang YB, Wnag CG, Wei HP. Network analysis identifies common genes associated with obesity in six obesity-related diseases. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2017;18(8):727-732. DOI: 10.1631/jzus.B1600454.
 31. Romieu I, Dossus L, Barquera S, et al. Energy balance and obesity: what are the main drivers?. *Cancer Causes Control*. 2017;28(3):247-258. DOI: 10.1007/s10552-017-0869-z.
 32. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*. 2009;360(9):859-873. DOI:10.1056/NEJMoa0804748.
 33. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, et al. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):231-240. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30026-9.
 34. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17(2):95-107. DOI: 10.1111/obr.12334.
 35. Silventoinen K, Kontinen H. Obesity and eating behavior from the perspective of twin and genetic research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;109:150-165. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.12.012.
 36. van der Valk ES, Savas M, van Rossum EFC. Stress and Obesity: Are There More Susceptible Individuals?. *Curr Obes Rep*. 2018;7(2):193-203. DOI: 10.1007/s13679-018-0306-y.
 37. Hanson P, Weickert MO, Barber TM. Obesity: novel and unusual predisposing factors. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820922018. DOI: 10.1177/2042018820922018.
 38. Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 4, 2022. Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>
 39. Urbanovych AM. Hormony zhyvrovi tkanyny ta yikh klinichne znachennia. *Endokrynolohiia*. 2013;18(1):69-72.
 40. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):e12997. DOI: 10.1111/eci.12997.
 41. Gołacki J, Matuszek M, Matyjaszek-Matuszek B. Link between Insulin Resistance and Obesity-From Diagnosis to Treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(7):1681. DOI: 10.3390/diagnostics12071681.
 42. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*. 2018;362(6416):776-780. DOI: 10.1126/science.aau5812..

HETEROGENEITY OF OBESITY AND THE MAIN PATHOGENETIC FACTORS OF ITS DEVELOPMENT (a review of resources)

Vasylenko Olga, Tykhonova Tetiana

Mail for correspondence: olga.vasilenko@karazin.ua

Summary. Introduction. Among medical and social problems, obesity (Ob) occupies one of the leading places. This is related to the established pathogenetic connection of Ob with type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, acute vascular events, dementia, osteoarthritis, obstructive sleep apnea and some forms of cancer. Ob is also associated with social problems and reduced work capacity. Despite numerous studies on the study of Ob, a number of unresolved issues and controversial points of view remain.

The aim – is to analyze the currently existing data on the heterogeneity of Ob and the main pathogenetic factors of its development based on the study of literary sources, mainly for a period of 10 years.

Materials and methods – an electronic search was carried out in MEDLINE/PubMed, Google Scholar and Web of Science databases using the keywords "obesity", "obesity heterogeneity", "obesity etiopathogenesis" with subsequent analysis of literature sources published mainly in the last 10 years.

The results. To date, there is no single universally accepted classification of Ob, and those currently used in clinical practice and during scientific research are based on one or another criterion. Such criteria include etiopathogenetic factors, type of adipose tissue deposition, degree of weight gain, etc. The use of bioimpedancemetry became the basis for the assertion about the heterogeneity of Ob with the selection of its separate forms, namely: metabolically healthy Ob; metabolic Ob with normal body weight, sarcopenic and metabolically unhealthy Ob. Despite the lack of clear diagnostic criteria for each of these forms, their differences in clinical course, pathogenetic factors of development and degree of cardiovascular risk have been established. Considering the indicated heterogeneity, the selection of the leading etiological factor of Ob remains a rather controversial and difficult issue. The exceptions, obviously, should include cases of the secondary form of this pathology, when Ob is one of the symptoms and is pathogenetically related to the underlying disease. In general, it is believed that, being hereditary, Ob is the result of the interaction between genetic, hormonal-metabolic, behavioral and environmental factors.

Conclusions. Ob is a chronic multifactorial and heterogeneous disease, the individual clinical forms of which differ in the course and level of metabolic disorders. Etiopathogenetic factors of the development and progression of Ob are multifactorial and include genetic predisposition, factors of the external and internal environment, eating behavior and hormonal and metabolic shifts. According to the data obtained today regarding the heterogeneity of Ob and the pathogenetic mechanisms of its development, a new generally accepted characteristic and classification of this pathology should be accepted.

Key words: obesity, heterogeneity of obesity, etiopathogenesis of obesity

For citation: Vasylenko O, Tykhonova T. HETEROGENEITY OF OBESITY AND THE MAIN PATHOGENETIC FACTORS OF ITS DEVELOPMENT (a review of resources). Actual problems of modern medicine. 2022;9:70-83. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-08.

Information about author

Olga Vasylenko, PhD Assistant of the Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 6, Kharkov, Ukraine, 61022
e-mail: olga.vasilenko@karazin.ua

<https://orcid.org/0000-0001-8684-4316>
Tetiana Tykhonova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Doctor of Medical Sciences, professor, V. N. Karazin Kharkiv

National University, Svobody sq., 6, Kharkov, Ukraine, 61022
e-mail: tmytkhonova@karazin.ua
<https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>

Отримано: 04.06.2022 року
Прийнято до друку: 14.09.2022 року
Received: 04.06.2022
Accepted : 14.09.2022

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Наукове електронне видання

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ

Випуск 9

Українською і англійською мовами

Відповідальний за випуск: Матвеєнко М. С.

Комп'ютерне верстання: Голубнича Г. І.
Технічний редактор: Голубнича Г. І.

61022, Україна, м. Харків, майдан Свободи, 6.
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна